ADELANTOS EN LEUCEMIA BOVINA[1]

Dr. Jorge F. Ferrer[2]

La leucemia bovina, enfermedad que afecta a los rebaños de todas las razas, va en aumento progresivo en los Estados Unidos de América. El presente artículo proporciona un análisis actualizado de la enfermedad y del virus considerado como el agente que la causa, y muestra evidencia de que dicho virus puede representar una amenaza para la salud humana.

Introducción

La leucemia bovina (linfosarcoma) es una enfermedad neoplásica maligna del tejido linforreticular que afecta a animales de ambos sexos y de todas las razas. La forma adulta, que se presenta predominantemente en animales mayores de cinco años de edad, es, sin duda, la más frecuente en la mayoría de los países (*1*, *2*).

En los Estados Unidos de América y en los países de Latinoamérica no existen estadísticas adecuadas para estimar con certeza la incidencia de la leucemia bovina. Sin embargo, datos publicados por la Secretaría de Agricultura de los Estados Unidos de América indican que la enfermedad es responsable por la condena de 19 de cada 100,000 reses faenadas en mataderos bajo inspección federal (*3*). Estos datos se basan solamente en la observación de lesiones tumorales macroscópicas y probablemente no reflejan la incidencia real de la enfermedad. De acuerdo con estadísticas del Servicio Federal de Inspección de Carnes del mismo país (*4*, *5*) la frecuencia de la leucemia bovina va en aumento progresivo.

La forma adulta de la enfermedad tiende a concentrarse en ciertas zonas y rebaños, razón por la que es conocida también como "leucemia (o leucosis) enzoótica bovina" o "leucosis endémica". En muchas de las zonas y rebaños de alta incidencia es común observar también un porcentaje muy elevado de vacunos adultos que sin estar enfermos muestran una elevación persistente de los linfocitos en sangre periférica (*6*, *7*, *8*). Se han desarrollado varias "llaves hematológicas" que permiten diagnosticar esa condición. Esta linfocitosis persistente ha sido confundida frecuentemente con la enfermedad, a pesar de que es benigna y raramente evoluciona hacia la leucemia (*6*, *7*, *9*, *10*).

Virus de la leucemia bovina

Recientemente se ha descubierto y caracterizado un virus leucemogénico que se asocia estrechamente con la leucemia bovina. Este virus, designado virus leucémico bovino

---

[1] Tomado de *Control de enfermedades de los animales en las Américas, 1977*. Organización Panamericana de la Salud, Publicación Científica 358, Washington, D. C., 1978. También aparece en inglés en el *Bull Pan Am Health Organ*, 1978.

[2] Profesor de Microbiología y Jefe, Sección de Oncología Viral, Unidad de Estudios sobre Leucemia, Universidad de Pensilvania, Filadelfia, Pensilvania, E.U.A.

o VLB, pertenece al grupo de los oncornavirus de tipo C (virus ARN oncogénicos), el cual incluye también a los virus leucemogénicos de otras especies.

La existencia del virus VLB fue sugerida inicialmente por la observación de estructuras similares a las partículas maduras de tipo C en cultivos de linfocitos provenientes de bovinos (*11, 12, 13*). La naturaleza vírica de esas partículas fue demostrada primero por estudios ultraestructurales llevados a cabo en nuestro laboratorio (*12, 13, 14*). Posteriormente, investigaciones inmunológicas (*15, 16*) nos permitieron establecer la identidad del VLB, demostrando que se trata de un agente indígeno de la especie bovina y no de un contaminante proveniente de otra especie.

El virus VLB tiene muchas de las características estructurales (*11, 12, 13*) y físicoquímicas (*17, 18*) de los virus leucemogénicos de tipo C de otras especies (figuras 1 y 2). Sin embargo, serológicamente el virus VLB se diferencia de todos estos virus, así como también de otros virus que son comunes en el bovino (*16, 19, 20 22*).

Diagnóstico de la infección VLB

Recientemente se ha desarrollado una prueba de infectividad *in vitro* sumamente sensible y específica que permite detectar el virus VLB tanto en animales como en cultivos celulares (*22, 23*).

La infección con VLB también puede diagnosticarse en base a la demostración de anticuerpos contra el virus. Se han desarrollado varias pruebas serológicas para ello, siendo las de seroneutralización (*23, 24*), radioinmunoprecipitación (*20, 27*) e inmunofluorescencia (*15, 16, 25*) las más sensibles.

FIGURA 1—Micrografía electrónica de una aglomeración de partículas de VLB (X 90,000).

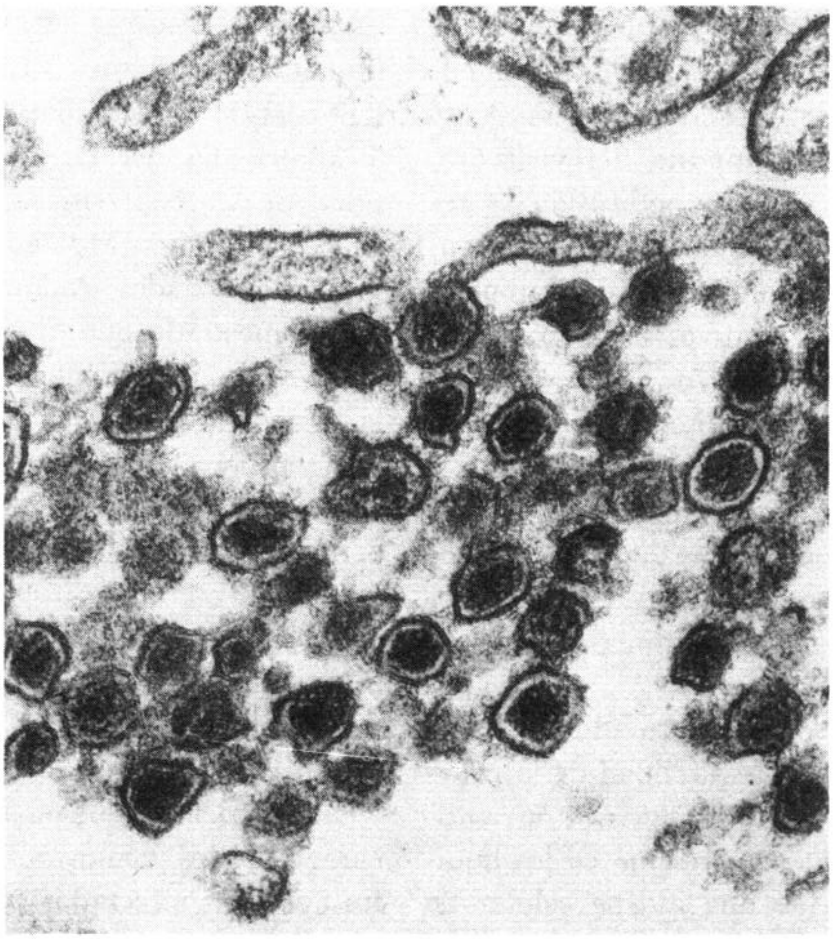
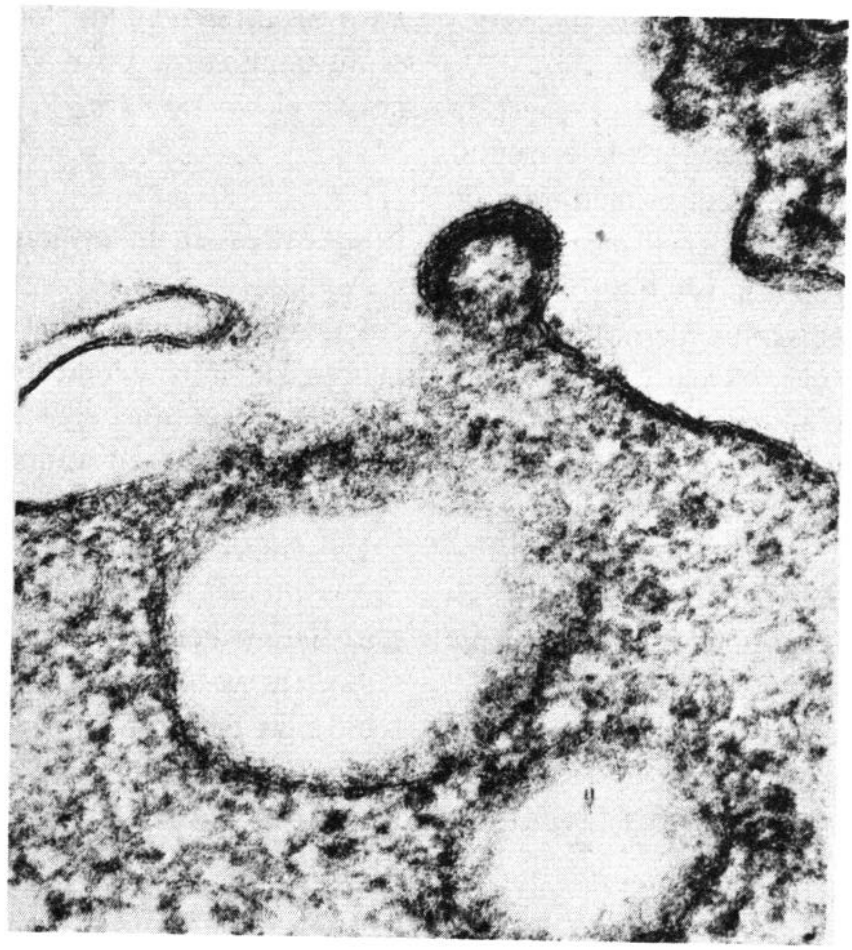


FIGURA 2—Micrografía electrónica de una partícula de VLB, desprendiéndose de la membrana celular (X 140,000).



También es posible detectar anticuerpos contra el VLB mediante la prueba de inmunodifusión en agar gel, usando como antígeno la principal proteína interna del virus (*16, 26*). Esta prueba de inmunodifusión es relativamente simple pero da resultados negativos en un alto porcentaje de animales infectados que son positivos en otras pruebas serológicas (*9, 24, 27*). Por lo tanto, debido a su sensibilidad limitada, la prueba de inmunodifusión no está indicada en situaciones en las que es importante descartar la infección con VLB, tales como en los programas de erradicación o en la selección de reproductores y animales para la exportación.

Recientemente se ha informado (*28*) que se puede aumentar la sensibilidad de la prueba de inmunodifusión usando como antígeno una glucoproteína presente en los líquidos supernatantes de una estirpe celular de riñón fetal de oveja (RFO) infectado experimentalmente con VLB (estirpe celular RFO-VLB). Sin embargo, puesto que estudios recientes del Dr. R. Schultz (Universidad de Cornell, Ithaca, New York) y del Dr. M. van der Maaten (Centro Nacional de Enfermedades Animales, Ames, Iowa) han demostrado que la estirpe celular RFO-VLB está también infectada con el virus de la diarrea vírica bovina, la especificidad de la prueba de inmunodifusión con el antígeno de glucoproteína debe evaluarse cuidadosamente.

Infección VLB, linfosarcoma y linfocitosis persistente

Investigaciones en rebaños detalladamente caracterizados demostraron que el 60% de los animales infectados con el VLB son por-

tadores asintomáticos, es decir, son negativos en las llaves hematológicas (*9, 25, 29*). Estos animales portadores pueden ser identificados mediante la aplicación de la técnica de infectividad o de una prueba serológica suficientemente sensible.

La infección con el VLB es frecuente en la población bovina de los Estados Unidos de América, especialmente en rebaños lecheros (*9, 29, 30, 31*); de acuerdo con nuestros estudios preliminares, también es común en varios países latinoamericanos.

Modo natural de la transmisión del VLB

El virus VLB se transmite predominantemente por contacto y ocasionalmente *in utero* (*32, 33*). Es probable que los tábanos, las garrapatas y otros insectos hematófagos jueguen un papel importante en la diseminación del virus. Todavía no se ha aclarado debidamente si el virus se transmite o no a través del esperma. La observación de estructuras similares a partículas víricas tipo C en la leche de vacas pertenecientes a un rebaño de alta incidencia (*34*) ha sugerido la posibilidad de la transmisión del virus a través de la leche. Además, se ha demostrado que dos de seis chimpancés alimentados desde su nacimiento con leche de vacas infectadas desarrollaron leucemia (*35*). En ese estudio, sin embargo, no fue posible realizar los exámenes necesarios para concluir con certeza si el virus fue o no responsable por la leucemia de los dos chimpancés.

Posible significado para el hombre

Recientemente hemos obtenido evidencia preliminar de infección permanente en chimpancés que fueron inoculados con el virus pocos días después de nacer. Se ha demostrado concluyentemente que el virus VLB puede infectar cultivos *in vitro* de células humanas o de otros primates (*21, 22*). Estos hallazgos han sugerido la posibilidad de que el VLB represente una amenaza para la salud humana. Hasta ahora no existe evidencia directa en favor de esta posibilidad pero tampoco se han realizado estudios con técnicas sensibles que permitan una evaluación crítica de la misma.

Conclusiones

La importancia económica de la leucemia bovina está determinada en parte por el número de animales que mueren debido a la enfermedad. Es importante tener en cuenta que, aunque en general la incidencia del linfosarcoma bovino no parece ser muy alta, existe evidencia de que, en los Estados Unidos de América al menos, la enfermedad va en aumento progresivo. Además, la tendencia de la enfermedad a concentrarse en ciertos rebaños puede resultar en pérdidas económicas importantes para algunos establecimientos ganaderos. En efecto, existen varios países, particularmente Dinamarca y Alemania, en los que la enfermedad resultó en la destrucción de muchos rebaños con casos múltiples.

Desde el punto de vista económico es muy posible que la infección VLB sea un problema más serio que el de la enfermedad en sí, especialmente si estudios futuros demuestran la infecciosidad de este agente para el hombre. Además, el virus puede causar la pérdida de mercados a países exportadores de ganado en pie o de semen. A este respecto, cabe hacer notar que ya varios países exigen para la importación de vacunos evidencia de que los mismos están libres del virus VLB.

El hecho de que el VLB se transmite predominantemente por contacto indica que la erradicación de la infección con VLB, y por ende de la enfermedad, es factible a través

de programas basados en el aislamiento de los animales infectados. Como se mencionó anteriormente, existen ya varios métodos de diagnóstico sumamente sensibles, los cuales pueden ser estandarizados y simplificados para su uso en gran escala. El desarrollo de una vacuna es, desde luego, un elemento fundamental en esos programas y constituye uno de los objetivos de las investigaciones actuales de nuestro laboratorio.

Resumen

La leucemia bovina es una enfermedad neoplásica maligna que afecta a animales de ambos sexos y de todas las razas. Las estadísticas del Servicio Federal de Inspección de Carnes de los Estados Unidos de América indican que la frecuencia de la enfermedad va en aumento progresivo en ese país.

Recientemente se ha descubierto y caracterizado un virus leucemogénico que se asocia estrechamente con la leucemia bovina. Designado virus leucémico bovino, pertenece al grupo de los oncornavirus de tipo C, el cual incluye también a los virus leucemogénicos de otras especies animales. Se ha desarrollado una prueba de infectividad *in vitro* sumamente sensible y específica que permite detectar dicho virus tanto en animales como en cultivos celulares. La identificación de rebaños infectados con VLB puede realizarse también por medio de pruebas serológicas.

Algunos experimentos realizados han sugerido la posibilidad de que el virus represente una amenaza para la salud humana. Sin embargo, hasta ahora no existe evidencia directa en favor de esta teoría. No se han realizado aún estudios con técnicas sensibles que permitan una evaluación crítica de la misma. □

REFERENCIAS

(*1*) Marshak, R. R., L. L. Coriell, W. D. Lawrence *et al.* Studies on bovine lymphosarcoma. I. Clinical aspects, pathological alterations and herd studies. *Cancer Res* 22: 202-217, 1962.

(*2*) Marshak, R. R. y D. A. Abt. The epidemiology of bovine leukosis. En: H. J. Bendixen, ed. *Leukemia in Animals and Man.* Basilea, S. Karger AG, 1968, págs. 166-177.

(*3*) Secretaría de Agricultura de los Estados Unidos de América, Meat Inspection Division, Agricultural Research Service. *Summary of Activities Report, 1949-1962.* Washington, D.C., septiembre de 1962.

(*4*) Secretaría de Agricultura de los Estados Unidos de América. *Statistics of Cattle, Calves, Beef, Veal, Hides and Skins.* Preparadas por F. C. Fitch y J. J. Window. Washington, D.C., diciembre 31 de 1925.

(*5*) Secretaría de Agricultura de los Estados Unidos de América, Meat Inspection Division, Agricultural Research Service. *Summary of Activities Report, 1958.* Washington, D.C., septiembre de 1958.

(*6*) Abt, D. A., R. R. Marshak, H. W. Kulp y R. J. Pollock. Studies on the relationship between lymphocytosis and bovine leukosis. Proceedings, Fourth International Symposium on Comparative Leukemia Research. *Bibl Haematol* 36:527-536, 1970.

(*7*) Marshak, R. R. y D. A. Abt. The epidemiology of bovine leukosis. En: H. J. Bendixen, ed. *Leukemia in Animals and Man.* Basilea, S. Karger AG, 1968, págs. 166-177.

(*8*) Bendixen, H. J. Untersuchungen uber die Rinderleukose in Dänemark. II Pathogeneses and Enzootologie der übertragbaren Rinderleukose. *Dtsch Tierarztl Wochenschr* 67:57-63, 1960.

(*9*) Ferrer, J. F., D. A. Abt, D. M. Bhatt y R. R. Marshak. Studies on the relationship between infection with bovine C-type virus, leukemia, and persistent lymphocytosis in cattle. *Cancer Res* 34:893-900, 1974.

(*10*) Abt, D. A. y R. R. Marshak. Bovine leukemia. En: A. M. Rich, ed., *Experimental Leukemia.* Nueva York: Appleton-Century-Crofts, 1968, pág. 191.

(*11*) Miller, J. M., L. D. Miller, C. Olson y K. G. Gillette. Virus-like particles in phytohemagglutinin-stimulated lymphocyte cul-

tures with reference to bovine lymphosarcoma *J Natl Cancer Inst* 43:1297-1305, 1969.

(*12*) Ferrer, J. F., N. D. Stock y P. S. Lin. Detection of replicating C-type viruses in continuous cell cultures established from cows with leukemia: Effect of the culture medium. *J Natl Cancer Inst* 27:613-621, 1971.

(*13*) Stock, N. D. y J. F. Ferrer. Replicating C-type virus in phytohemagglutinin-treated buffy coat cultures of bovine origin. *J Natl Cancer Inst* 48:985-996, 1972.

(*14*) Ferrer, J. F., L. Avila y N. D. Stock. Recent elecron-microscopic and immunologic studies on bovine cell cultures containing C-type viruses. Proceedings, Fifth International Symposium on Comparative Leukemia. Research (Padua, Italia, 1971). *Bibl Haematol* 39:206-214, 1973.

(*15*) Ferrer, J. F., L. Avila y N. D. Stock. Serological detection of type C viruses found in bovine cultures. *Cancer Res* 32:1864-1870, 1972.

(*16*) Ferrer, J. F. Antigenic comparison of bovine type C virus with murine and feline leukemia viruses. *Cancer Res* 32:1871-1877, 1972.

(*17*) Graves, D. C., C. E. Piper y J. F. Ferrer. Preliminary biochemical and biophysical characterization of the bovine C-type virus (BLV). En: *Proceedings*, Annual Meeting of the American Society for Microbiology, 1975, pág. 261.

(*18*) Kettman, R., D. Portetelle, M. Mammeriokx, *et al.* Bovine leukemia virus: An exogenous RNA oncogenic virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 73:1014-1018, 1976.

(*19*) McDonald, H. C., D. C. Graves y J. F. Ferrer. Isolation and characterization of an antigen of the bovine C-type virus. *Cancer Res* 36:1251-1257, 1976.

(*20*) McDonald, H. C. y J. F. Ferrer. Detection, quantitation and characterization of the major internal antigen of the bovine leukemia virus by radioimmunoassay. *J Natl Cancer Inst* 57:875-882, 1976.

(*21*) Graves, D. C. y J. F. Ferrer. *In vitro* transmission and propagation of the bovine leukemia virus in monolayer cell cultures. *Cancer Res* 36:4152-4159, 1976.

(*22*) Diglio, C. A. y J. F. Ferrer. Induction of syncytia by the bovine C-type leukemia virus. *Cancer Res* 36:1056-1067, 1976.

(*23*) Feffer, J. F. y C. A. Diglio. Development of an *in vitro* infectivity assay for the C-type bovine leukemia virus. *Cancer Res* 36:1068-1073, 1976.

(*24*) Ferrer, J. F., V. Baliga, C. Diglio, *et al.* Recent studies on the characterization of the bovine leukemia virus (BLV); development of new methods for the diagnosis of BLV infection. *Vet Microbiol* 1:159-184, 1976.

(*25*) Ferrer, J. F., D. M. Bhatt, D. A. Abt, R. R. Marshak y V. L. Baliga. Serological diagnosis of infection with the putative leukemia virus. *Cornell Vet* 65:527-542, 1975.

(*26*) Miller, J. M. y C. Olson. Precipitating antibodies to an internal antigen of the C-type virus associated with bovine lymphosarcoma. *J Natl Cancer Inst* 29:1459-1462, 1972.

(*27*) Ferrer, J., F. C. Piper y V. Baliga. Diagnosis of BLV infection in cattle of various ages. Proceedings European Communities Symposium on Bovine Leukosis Research (Bruselas, octubre de 1976). En prensa.

(*28*) Miller, J. M. y M. van der Maaten. Serological detection of bovine leukemia virus infection. *Vet Microbiol* 1:195-202, 1976.

(*29*) Abt, D. C., R. R. Marshak, J. F. Ferrer, C. E. Piper y D. M. Bhatt. Studies on the development of persistent lymphocytosis and infection with the bovine C-type leukemia virus (BLV) in cattle. *Vet Microbiol* 1:287-300, 1976.

(*30*) Olson, C., H. E. Hoss, J. M. Miller y L. E. Baumgartener. Evidence of bovine C-type (leukemia) virus in dairy cattle. *J Amer Vet Med Assoc* 163:355-357, 1973.

(*31*) Ferrer, J. F. y D. M. Bhatt. Occurrence of fluorescent and precipitin antibodies to a bovine C-type virus (BLV) among the cattle population. *Proc Amer Assoc Cancer Res* 14:118,1973.

(*32*) Piper, C. E., D. A. Abt, J. F. Ferrer y R. R. Marshak. Seroepidemiological evidence of the horizontal transmission of the bovine C-type virus. *Cancer Res* 35:2714-2716, 1975.

(*33*) Ferrer, J. F., C. E. Piper, D. A. Abt, R. R. Marshak y D. M. Bhatt. Natural mode of transmission of the bovine C-type virus (BLV). *Bibl Haematol* 43:235-237, 1976.

(*34*) Dutcher, R. M., E. P. Larkin y R. R. Marshak. Virus-like particles in cow's milk from a herd with a high incidence of lymphosarcoma. *J Natl Cancer Inst* 33:1055, 1964.

(*35*) McClure, H. M., M. E. Keeling, R. P. Custer, R. R. Marshak, D. A. Abt y J. F. Ferrer. Erythroleukemia in two infant chimpanzees fed milk from cows naturally infected with the bovine C-type virus. *Cancer Res* 34:2745-2757, 1974.

Advances in bovine leukemia (Summary)

Bovine leukemia, a malignant neoplastic disease, affects cattle of both sexes and all breeds. Statistics of the U.S. Federal Meat Inspection Service show a steady rise in the frecuency of bovine leukemia in the United States.

A leukemia-causing virus closely associated with bovine leukemia was recently discovered and characterized. Known as the bovine leukemia virus, it belongs to the C-type oncornavirus group—which also includes the leukemia viruses of other animal species. A highly sensitive and specific *in vitro* infectivity assay has been developed which permits detection of this virus in animals as well as in cell cultures. The identification of cattle infected with BLV can also be accomplished by serological test.

Some experiments have raised the possibility that the virus might pose a threat to human health. Thus far, however, there is no direct evidence to support this theory. Studies with sensitive techniques which will permit critical evaluation of this question have not yet been carried out.

Progressos feitos em relação com a leucêmia bovina (Resumo)

A leucêmia bovina é uma doença neoplásica maligna que ataca os animais de ambos sexos e de todas as raças. As estatísticas do Serviço Federal de Inspeção de Carnes dos Estados Unidos da América do Norte evidenciam que a freqüência da moléstia aumenta constantemente nesse país.

Recentemente, descobriu-se e caracterizou-se um virus leucemogêneo que está intimamente associado com a leucêmia bovina. Conhecido como virus leucêmico bovino, pertence ao grupo dos oncornavirus do tipo C que igualmente inclui os virus leucemogêneos de outras espécies animais. Já existe um exame de laboratório altamente sensitivo e específico de infecciosidade *in vitro* que permite detectar este virus tanto nos animais como nas culturas celulares. Pode-se também identificar o gado infeccionado com VLB mediante provas serológicas.

Alguns experimentos sugerem a possibilidade de que o virus se constitua numa ameaça à saúde humana. Contudo, até agora, não há prova direta que apoie esta teoria. Ainda não se fizeram estudos com a aplicação de técnicas sensitivas que permitam a avaliação crítica desta questão.

Progression de la leucémie bovine (Résumé)

La leucémie bovine, maladie néoplasique maligne, affecte le bétail de toutes les races et des deux sexes. Selon des statistiques du Service Fédéral d'Inspection de la Viande des Etats-Unis, la leucémie bovine augmente progressivement dans ce pays.

Un virus agent de la leucémie, étroitement associé à la leucémie bovine, a récemment été découvert et défini. Connu sous le nom de Virus Leucémique Bovin, il appartient au groupe des oncornavirus du type C, lequel comprend également les virus leucémiques d'autres espèces animales. Une expérience d'infection hautement sensible et spécifique permettant la détection de ce virus aussi bien chez les animaux que dans les cultures cellulaires a été faite *in vitro*. L'identification du bétail infecté par le VLB peut également être faite par test sérologique.

Certaines expériences ont suggéré la possibilité que le virus puisse représenter une menace pour la santé humaine. Jusqu'à maintenant, il n'existe cependant pas d'évidence directe en faveur de cette théorie. Il faut ajouter que des études par des techniques sensibles permettant une évaluation critique de ce problème aient pas encore été réalisées.