

51  
2e



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

LEUCEMIA VIRAL FELINA :  
Estudio Recapitulativo

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

PRESENTA

Ricardo Cruz Castañeda

Asesor : M. C. P. C. Rosa María García Escamilla



MEXICO, D F.

1988



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

PAGS.

RESUMEN .....	
1.- INTRODUCCION .....	1
2.- ETIOLOGIA .....	5
2.1. CARACTERISTICAS DEL VIRUS DE LA LEUCEMIA - FELINA .....	5
2.2. SUBGRUPOS DE RETROVIRUS .....	9
3.- SIGNOS CLINICOS .....	17
4.- EPIDEMIOLOGIA .....	24
4.1. HISTORIA NATURAL DE LA LVFe .....	29
4.2. MECANISMOS DE TRANSMISION .....	34
5.- PATOGENESIS .....	37
5.1. TEORIA DEL CURSO ANTIGENEMICO PERSISTENTE- DE LA INFECCION CON EL VLF .....	43
6.- DIAGNOSTICO .....	50
6.1. DIAGNOSTICO CLINICO .....	50
6.2. DIAGNOSTICO SEROLOGICO .....	50
6.2.1. PRUEBA ELISA .....	51
6.2.2. PRUEBA IFA .....	58
6.2.3. PRUEBA DE FOCMA .....	61
7.- ALTERACIONES HEMATOLOGICAS CONCOMITANTES Y SUS- DIAGNOSTICOS .....	63
7.1. SERIE ERITROIDE .....	63
7.2. SERIE PLAQUETARIA .....	67
7.3. ENFERMEDADES MIELOPROLIFERATIVAS .....	69

	PAGS.
8.- TRATAMIENTO .....	71
9.- PREVENCIÓN .....	75
10.- RESULTADO .....	87
DISCUSIÓN .....	95
LITERATURA CITADA .....	96

## R E S U M E N

El agente etiológico de la LVFe pertenece a la familia de los virus causantes de la Leucosis Bovina y Aviar, Anemia Infecciosa Equina, y al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en los seres humanos.

Entre el 30 y 60% de los gatos recuperados de leucemia felina, presentan una infección latente, la cual desaparece rápidamente por 6 a 8 meses posteriores a la viremia y muchos animales se encuentran aparentemente libres del virus.

Los animales que sobreviven eventualmente a las enfermedades degenerativas, desarrollan una de las enfermedades neoplásicas, siendo el infosarcoma el más común. El 90% de los tumores felinos son linfosarcomas y el 70% de estos son -LVFe-positivos.

El diagnóstico serológico es con base en el uso amplio de las técnicas de laboratorio como es el caso de:

(ELISA) y el método de inmunofluorescencia (IFA).

Con respecto al tratamiento se han empleado diferentes esquemas o combinaciones, agentes alcalinizantes, antineoplásicos y esteroides. Otros métodos incluyen: cirugía, radiaciones antibióticos y transfusiones sanguíneas.

Por otra parte existen vacunas de virus muertos, atenuados y de células tumorales aún con resultados inciertos.

## INTRODUCCION

La leucemia es una enfermedad maligna, caracterizada por el aumento de células sanguíneas inmaduras (Leucocitos),-- acompañada de blastos en sangre periférica y alteración en los tejidos que forman a dichas células (Bazo, Médula Osea y Ganglios Linfáticos). a la vez que está aumentada la producción de leucocitos, disminuyen las células rojas (eritrocitos) y las Plaquetas (Trombocitos). Existen diferentes tipos de leucemias, las cuales difieren por el tipo específico de células inmaduras, de acuerdo a esto y a la forma de presentación es-- como se clasifican en: leucemias granulocíticas, linfocíticas--eritroides y megacariocíticas pudiendo ser agudas o crónicas y a su vez cada una de ellas presentan subdivisiones (31).

La Leucemia Viral Felina (LVFe) es causada por un-- virus, este provoca un amplio espectro de enfermedades; incluyendo condiciones próliferativas tales como leucemias, linfosarcomas, síndromes Degenerativos, anémias, inmunosupresión y deficiencias inmunológicas, este es uno de los síndromes mas-- importantes en los gatos que se manifiestan con una amplia variedad de signos clínicos que incluyen a tumores evidentes que alteran al organismo felino en forma progresiva (9,14,28).

Actualmente la leucemia viral felina, puede ser deno-- minada como Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida Felina -- (SIDAF), similar al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida-- (SIDA) en los humanos (9).

por Jarret et al. en 1964, después un gran número de investigadores contribuyeron en gran parte con la información que actualmente se conoce acerca de la LVFe (15,18).

La detección de la enfermedad se realiza con base en pruebas serológicas y proveé al médico veterinario de herramientas para diagnóstico excelente. Estudios seroepidemiológicos, indican que el 90% o más de la población normal felina se recuperan (9,15).

La prevención de la transmisión de la LVFe en la población felina, concierne primariamente a los dueños de los gatos infectados por medio de la prueba de la Inmunofluorescencia Indirecta (IFA) desarrollada por el doctor Hardy. La técnica Ensayo de Inmunoabsorción Unido a Enzimas (ELISA) el Radio-inmunoensayo (RIA) que detecta antígenos gs; Ensayo transcriptasa inversa, Aislamiento Viral y pruebas de Anticuerpos - Contra el Antígeno de Membrana Celular del Oncórnavirus Felino (ANCOF ó FOCHA) (9,35,45).

Las células infectadas con el VLF producen antígenos gs en exceso, con base en esto, se emplean pruebas de laboratorio para la detección de anticuerpos específicos contra la enfermedad (1,5).

La Inmunofluorescencia Indirecta detecta la presencia de antígenos gs en el citoplasma de los leucocitos de la sangre periférica, esta será positiva hasta que el virus está bien establecido en la médula osea (12,49).

El método de ELISA, detecta la presencia de antígenos gs en el suero de los animales infectados, siempre y cuan-

do la médula ósea se encuentre infectada, la técnica de ELISA es bastante sensible y presenta un pico elevado en las infecciones pasajeras (12,39,48,49).

Los anticuerpos dirigidos hacia el virus, son detectables hasta 4 semanas después del contacto primario, en 20 semanas el 80% de los gatos en una población dada, tienden a ser infectados y solo un pequeño porcentaje de los gatos viejos - muestran evidencia de la infección, pero a la gran mayoría se les detecta hasta las 52 semanas posinfección (40,45).

La inmunidad contra el VLF, teóricamente puede obtenerse por la vacunación con un virus, el cual puede prevenir - subsecuentemente el desarrollo de neoplasias (35,36).

Las vacunas contra la Leucemia Felina a base de anticuerpos FOCMA no son corrientemente usadas, pero el tratamiento quimioterapéutico es una condición que se efectúa, aún así - el Linfosarcoma puede ser considerado como una enfermedad incurable en el tiempo presente (39).



## ETIOLOGIA

La etiología viral de la leucemia felina fué confirmada independientemente, por investigadores de los Estados Unidos y de Europa hace más de una década, el agente fué identificado como un retrovirus (9,18,37,38).

A esta familia de retrovirus, pertenecen los virus causantes de la Leucosis Bovina, Leucosis Aviar, Anemia Infecciosa Equina y al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en los humanos (9,18).

La LVFe es transmitida horizontalmente por contacto directo de gato a gato, otros retrovirus en otras especies son transmitidos verticalmente por ejemplo: de la madre hacia la camada vía genoma viral integrado en un cromosoma (9,18,37,38).

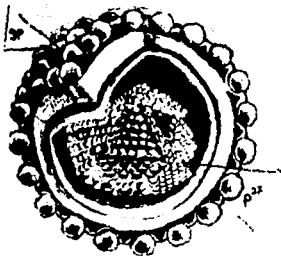
## CARACTERISTICAS DEL VIRUS DE LA LEUCEMIA FELINA

El virus que causa a la leucemia felina es un virus perteneciente a la familia: Retroviridae y al género Oncoviridae, su tamaño es de 100 a 200 nanómetros (nm), tiene simetría helicoidal y una cubierta con apariencia redonda, la información genética del virus está compuesta por un RNA de banda simple, así como de una enzima viral llamada Retrotranscriptasa, contenida en una capsida protéica, la cual está constituida por la proteína p<sup>27</sup> (peso molecular 27,000 daltons), la estructura interna del virión también es llamada Proteína CORE--

(corazón) y en él está la proteína p<sup>27</sup>; está rodeada por una envoltura lipídica ó estructura externa (ENV). Esta parece tener proyecciones constituidas por glicoproteínas cuyo peso molecular es de 70,000 daltons, la fijación de estas glicoproteínas a la membrana son a través de un enlace de disulfuro con la membrana interna y el peso molecular de ésta es de 15,000.- La unión de la glicoproteína integra más el disulfuro forman el complejo denominado Glicoproteína 85 (fig. 1) (13,18).

La respuesta inmune hacia el VLF está dirigida contra la estructura externa gp 70/85 y contra el FOCMA., Los antígenos contra la primera estructura, se realiza mediante una virus-neutralización, lo que significa que los animales tienen una neutralización contra la viremia y sus consecuencias, esta inmunidad puede unirse con el sistema inmune del animal y que están en constante contacto con los animales portadores, los cuales eliminan el virus en grandes cantidades, La formación efectiva de anticuerpos contra el virus, está condicionada por la estructura y la relación serológica de la LVFe-endógena, retrovirus apatógenos y por la edad de los gatos (13,18).

FIG. 1



Modelo del virus de la Leucemia Felina, las flechas indican la posición del complejo de la Glicoproteína viral (gp) y la proteína CORE (p<sup>27</sup>).

La proteína molecular (LVFe p<sup>15E</sup>) proveniente del - VLF en estado vivo ó muerto, es inmunotóxica; ésto es la molécula del VLF p<sup>15E</sup> es inmunosupresora para los gatos y su presencia en pequeñas cantidades, disminuye la función de los - linfocitos de los gatos (y también a la de los linfocitos humanos), incluyendo la producción de los anticuerpos FOCMA, la capacidad inmunosupresora del p<sup>15E</sup> en los gatos les permite a éstos no responder inmunológicamente hacia el virus de la LVFe ó ante el FOCMA (13,18,34,37,47).

Diferentes antígenos están asociados al virus:

- Los antígenos de la envoltura (superficie) están codificados por el gen env (envoltura) estos son los mejores inmunógenos e inducen anticuerpos neutralizantes (ab (NA).

- Los antígenos internos (Proteína CORE) incluye a:

- Antígenos grupo específico (gs).

- Dependiente de RNA y DNA polimerasa (RDDP) y

- Antígenos con nucleo de menor diferencia (1,13,18,

49).

El grupo antígeno específico (gs-1) se detecta por las pruebas de ELISA e IFA (1,13,18,49).

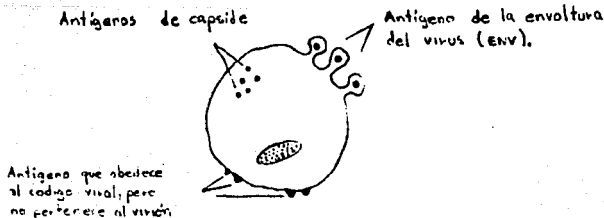
El VLF causa diferentes alteraciones en los gatos,

incluyendo: Linfosarcoma y Atrofia Linfoide (en particular el timo), este linfosarcoma es una neoplasia de las células T, -- aunque el virus se desarrolla en células muy diversas y no sólo se limita a tejidos linfoides, en el momento en que se infectan los gatos, éstos producen anticuerpos contra varios antígenos virales, de los cuales el principal es el ya mencionado.

do FOCMA. Los anticuerpos dirigidos en especial contra éste - antígeno, protegen al animal contra la LVFe ya que el antígeno FOCMA es el que induce tumores, pero no protegen contra otras infecciones, estados de virémia ó de enfermedades degenerativas del complejo leucemia felina (18,43,49)

El antígeno FOCMA no forma parte del virión, sino -- que el código correspondiente se encuentra en el ácido nucléi- co, aunque el antígeno aparece en la superficie de las células infectadas por el virus. Aproximadamente la mitad de los ga- tos infectados por el VLF crean anticuerpos contra éste antígé- no y por lo tanto estos animales no padecen leucemia, aunque - siguen siendo portadores del virus (portadores asintomáticos). - Los antígenos ya mencionados, los que están localizados en el virión, los antígenos de la envoltura, y de la cápside también- crean anticuerpos (fig. 2) (18,43,49).

FIG. 2 Antígenos principales del virus de la leucemia felina.



En ésta figura se aprecia el antígeno de la envoltura (ENV) en la superficie de las células infectadas, mientras que el antígeno de la cápside queda limitado al citoplasma celular, los anticuerpos que corresponden a los antígenos de la envoltura, pueden neutralizar al virus libre, pero en general no consiguen impedir la transformación maligna de las células. El antígeno de la envoltura, también presenta reacciones cruzadas con la envoltura del virus del sarcoma felino y puede ocasionar así la aparición de anticuerpos neutralizantes contra este (18,49).

Algunos retrovirus y entre ellas las partículas del VLF, tienen una subestructura ó cara externa labil, ésta cara de la glicoproteína viral, es rápidamente separada del virión con lo que el virus consecuentemente perderá su inmunogenicidad y por lo tanto las vacunas no serán de gran utilidad. Se conoce que el virus es destruido con alcohol al 70%, detergentes y desinfectantes, tales como el Hipoclorito de Sodio (16, 46).

#### SUBGRUPOS DE RETROVIRUS

Los virus que causan leucemia felina se encuentran formando los subgrupos A, B y C. El virus del subgrupo C, aparecerá aparentemente con más frecuencia debido a la recombinación que tiene con uno de ellos ó con los dos juntos ó con las células llamadas endógenas (es el retrovirus apatógeno de los felinos). El subgrupo C se le encuentra en primer lugar en los casos de la leucemia felina (18,30,33,43).

Los componentes del subgrupo C pueden repararse y clasificarse como un virus no defectivo capaz de causar una viremia persistente en los neonatos, la Hipoplasia de las células Rojas (HCR), es una de las tres formas primarias en las que la LVFe se asocia con estados de anemia en los gatos, sin embargo, fueron informadas cuatro nuevas clonas, aisladas de la LVFe-C mismas que pueden reproducir esta enfermedad denominada como:

- 1.- LVFe Fz 215
- 2.- LVFe FA 27
- 3.- LVFe FS 246
- 4.- LVFe SARMA (considerado el más patógeno).

Es posible que algunos casos de HCR esté asociada con la LVFe-A ó a la LVFe-AB., La asociación de la LVFe-C con la anemia es probablemente por la habilidad de las cuatro clonas de la LVFe-C a inducir la HCR y sugiere que ésta enfermedad está asociada predominantemente con éste subgrupo, la LVFe-A y la LVFe-B demostraron en forma experimental que pueden producir la HCR así como otro tipo de anemias (27,38).

El mecanismo por el cual el subgrupo LVFe-C induce depleción eritróide inmadura (BFU-E), es incierta pues no se ha logrado determinar la asociación con la aplasia eritroide del BFU-E y con la producción de eritropoyetina en la médula ósea infectada, ya que los niveles eritropoyeticos, se encuentran cinco veces arriba del nivel "normal" sin incremento en el número de BFU-E. En el cuadro No. 1 se anotan los casos in-

formados al respecto (27,38).

CUADRO 1

UNIDADES FORMADORAS DE COLONIA DE LOS PRECURSORES ERITROIDES Y MIELOIDES EN MEDULA OSEA NORMAL Y EN LA INFECTADA CON LA LVFe-C				
EDAD (semanas)	GATO (total)	ESTADO	PRECURSORES ERITROIDES (BFU-E)	NEUTROFILOS MACROFAGOS (GM-CFC)
3	1	LVFe-C/SARMA	2.0 ± 1.6	62.0 ± 9.4
	2	LVFe-C/SARMA	1.0 ± 1.0	74.0 ± 13.6
	3	Control	43.0 ± 8.2	72.0 ± 8.4
5	4	LVFe-C/SARMA	1.6 ± 1.6	57.0 ± 12.2
	5	LVFe-C/SARMA	7.4 ± 1.8	47.0 ± 11.4
7	6	Control	30.6 ± 1.0	61.6 ± 5.8
	7	LVFe-C/SARMA	6.0 ± 1.6	48.0 ± 11.0
8	8	LVFe-C/SARMA	22.0 ± 4.4	39.4 ± 5.6
	9	Control	72.0 ± 1.6	46.0 ± 6.2
11	10	LVFe-C/SARMA	12.0 ± 6.2	14.0 ± 2.4
	11	LVFe-C/SARMA	2.6 ± 2.5	31.0 ± 5.0
36	12	Control (0 unit. Epo)	0	
		Control (0.05 unit Epo)	9.4 ± 1.8	35.4 ± 3.7
		Control (0.10 unit Epo)	28.6 ± 1.4	37.4 ± 6.8
		Control (0.02 unit Epo)	28.0 ± 9.8	40.6 ± 5.8
		Control (0.05 unit Epo)	24.0 ± 5.4	36.0 ± 3.8
36	13	LVFe-AC		
		(0.01 unit Epo)	1.4 ± 1.4	50.6 ± 4.8
		LVFe-AC (0.01 unit Epo)	0.6 ± 0.6	50.6 ± 12.4

Fuente: Onions, D. (1982)

El análisis del cuadro 1, nos indica que mientras -- más avanza la edad del animal, los precursores eritroides -- (BFU-E), se encuentra en total decremento (27,38).

Se ha mostrado que la infección en los gatos con el LVFe-C/SARMA fué obtenida de una deplesión rápida de los precursores eritroides (27,38).

El FOCMA y el VLF, inducen en la membrana celular un antígeno que es similar al recubrimiento glicoprotéico del virus pertenecientes al grupo C con propiedades bioquímicas y serológicas parecidas (18,43).

En los gatos infectados con la LVFe-C no se ha detectado ninguna infiltración linfóide en la médula ósea. Un efecto de la LVFe-C en las células accesorias no deberá ser excluida, ya que dichas células pueden representar formaciones en el microambiente local de la médula ósea ó de las células T, las cuales pueden promover la eritropoyesis, los gatos infectados con la LVFe-C muestran depresión tímica (38).

Otros grupos de la LVFe inducen cambios sin producir anémia, pero una mayor modulación de las células T puede ocurrir en los gatos infectados con la LVFe-C, el cual también afecta a la capacidad promotora de la inhibición de la eritropoyesis. Es un hecho el efecto selectivo de la LVFe-C en la producción de la Hipoplasia de las Células Rojas, pero con los niveles normales de Neutrófilos y Macrófagos (CFC-GM) y de leucocitos circulantes, el virus de la leucemia felina afecta a las células accesorias necesarias para la eritropoyesis con efectos en las células precursoras. Se plantea la hipótesis de que los subgrupos específicos de las enfermedades y el desarrollo de la glicoproteína gp, están involucradas en la definición de los subgrupos del virus y en la activación de las proteínas para las células (38).

La leucemia y el linfósarcoma se presentan en períodos lentos que van de meses a años, sin embargo la hipopla-



sía eritróide y la inmunodepresión se desarrollan rápidamente después de la infección, esto ha sido mostrado en los aislamientos de las proteínas virales, las cuales pueden producir muchos de los efectos asociados con éste síndrome, incluyendo la supresión de la mitogénesis linfocitaria. Esto es importante pues muestra como la infección en ésta enfermedad es dependiente en la integración del genoma LVFe-C dentro de las células o de las proteínas virales, que pueden suprimir la actividad de los precursores eritróides (27,32,43).

Recientes investigaciones acerca de la patogénesis de la Hipoplásia Eritróide causada por el subgrupo C de la LVFe (LVFe-C), sugieren un mecanismo de alteración en las células eritróides y es por el efecto directo y supresivo del virus en células tempranas eritróides (onions et al.). Por esta causa se investigó la interacción entre los virus de la LVFe de los tres subgrupos (A, B ó C) y células eritróides, examinando los efectos de la LVFe en los eritrocitos maduros, se encontró que los eritrocitos del gato, hamster, caballo y del ovino adsorben las células infectadas con el VLF a varios grados (cuadro 2). Las células infectadas con todos los virus de LVFe-C hemoadsorben la actividad de éstas células infectadas con LVFe-C/SARMA y LVFe-ABC/FL74, es más intensa y las células que fueron infectadas con otros dos aislamientos (LVFe-ABC/ES-97, LVFe-ABC/FA 621) (que contienen un componente en el subgrupo C en adición a virus del subgrupo A y B) también muestran hemoadsorción (HAD)., de las células que producen virus LVFe-A y que están infectadas con LVFe-A/Q, 182, el subgrupo A compo-

nente de LVFe-ABC/FL 74 muestra una comportabilidad de fuerte reacción de HAD, sólo una mostró HAD débil de eritrocitos de hamster y fué aparente con las células LVFe-A Glasgow-I y LVFe-A/58876 y no HAD fué observada en células LVFe-A/Rickard, en general la HAD fué detectada en células infectadas con cualquiera de los virus probados del subgrupo C (27,32,43).

Los eritrocitos de hamster adsorven sólida e intensamente y los de caballo lo hacen de manera semejante. En el cuadro 2 se indican los resultados encontrados por Mochizuki y Jarret (32).

CUADRO 2

HAEMADSORCION Y HAEMAGLUTINACION CON VIRUS DE LEUCEMIA FELINA

		HAD Y HA CON ERITROCITOS DE							
LVFe		GATO		HAMSTER		CABALLO		BORREGO	
Sub-grupo	Gene-ro	HAD	HA	HAD	HA	HAD	HA	HAD	HA
A	Glasgow-1	-	+	+	++	-	++	-	-
	Q 182	++	++	++	++	++	++	±	-
	Boston	-	+	-	++	-	++	NT	±
B	Sarma	-	-	-	-	-	-	-	-
	Glasgow-6	-	-	-	-	-	-	-	-
	Glasgow-10	-	-	-	-	-	-	-	-
C	Sarma	++	++	++	++	++	++	++	++
	FZ 215	+	++	++	++	++	++	-	-
	FA 27	+	++	++	++	++	++	+	-
	FS 246	+	++	+	++	+	++	NT	±
ABC	FL 74	++	++	++	++	++	++	++	++
	Células FEA	-	-	-	-	-	-	-	-

Reacción donde: (++) positivo, (+) semanalmente positivo, (-) negativo. Virus libre de control: una preparación fué hecha proveniente del cultivo líquido de las células FEA no infectadas, como las descritas por la producción viral de la Haemaglutinación.

NT † No probada.

Cuando los virus de la LVFe-C/SARMA ó LVFe-ABC/FL 74 fueron preparados con centrifugación, el débil HA fué observado en todos los virus, pero un alto título de HA fué obtenido después con las enzimas Neuraminidasa y Fósfolipasa-C ó en el tratamiento con Eter (22,43).

En los virus del subgrupo C los altos títulos de HA fueron obtenidos con eritrocitos de hamster o caballo y bajos títulos fueron observados usando células felinas., algunos virus del subgrupo C aglutinaron débilmente con eritrocitos de borrego, el cual tiene correlación con los resultados del HAD (cuadro 2). En la misma muestra el resultado de HA en los virus del subgrupo A fué inesperado, en ambos, los virus LVFe-A/Glasgow-1 y LVFe-A/BOSTON aglutinaron con eritrocitos del gato, hamster y caballo en una extensión similar a los virus del subgrupo C, de los tres subgrupos el del virus B nunca aglutinó eritrocitos (27,32,43).

El VLF tiene una actividad HA, después del tratamiento con las enzimas Neuraminidasa y Fosfolipasa C y el Eter como lo presentaron los resultados ya mencionados (32).

Solo el virus FL 74 y LVFe-C/SARMA el que representa el subgrupo C aglutina con células de borrego, un descubrimiento que puede ser relevante es que la interacción de LVFe-C y las células de borrego y sus eritrocitos adsorven también en división y no produce transformación celular en el virus del Sarcoma Felino (VSFe), sin embargo, no transforman a las células de la visión ó a sarcoma felino (27,32,38).

El VLF indujo inmunosupresión y puede predisponer en

alguno gatos enfermedades neoplásicas secundarias, es por esto que el virus tipo C ha sido asociado con el liposarcoma. La rareza de los liposarcomas es tal que se ha encontrado coincidentalmente y son de importancia por lo que debe ser considerado como efectos del virus de la leucemia murina tipo C ha sido observado en tumores del humano (Linfomas T) (48).

Otra variedad de retrovirus endógeno, distinto al de la LVFe que es heredado en el DNA cromosomal en los gatos domésticos, es el RD-114, este generalmente no es infeccioso para los gatos y evoca una respuesta no inmune en este huésped natural, el virus RD-114 no es oncogénico en los gatos ó en otras especies, lo interesante es el incremento de los virógenos RD-114 que son detectados en la placenta de las gatas, el timo fetal, linfomas de los gatos y muchos cultivos celulares de éste, sin embargo, el significado biológico de esta observación no se conoce y no se ha demostrado una interacción entre la LVFe y los virus RD-114 (12).

## SIGNOS CLINICOS

La importancia clínica de los estados de portador así como de los reservorios para esta enfermedad es incierta, - la infección latente, puede ser activada por los corticosteroides y estados de tensión, el uso indiscriminado de antibióticos, siendo por lo tanto todos ellos factores desencadenantes del cuadro clínico característico de enfermedades linfoproliferativas (1,45).

El VLF provoca de una forma general en los gatos; anemia aplásica y/o hemolítica, infertilidad, aborto, infecciones respiratorias y fallas del sistema inmune felino (1,7,21,45).

El período de incubación del VLF generalmente es de 2 a 3 semanas, muchos gatos infectados subclínicamente muestran signos repentinos, pero en otros no se observan cambios en su estado de salud durante largo tiempo (1,19,20,21).

Los gatos afectados por la LVFe pueden mostrar bajada de peso, fiebre, malasia, anorexia, linfadenopatía; leucemia, anemia y trombocitopenia, los signos clínicos persisten por un espacio de 2 a 16 semanas y los gatos permanecerán en mal estado general, estos gatos están crónicamente virémicos y pueden eventualmente (durante semanas, meses, ó años) desarrollar una gran variedad de signos o sufren recurrencias de la mielosupresión primaria, con cuidados sintomáticos y evitando el stress, la mortalidad en estos animales crónicamente afectados es del 20% (91,11,17,45,50).

La presentación clínica típica en las hembras adultas consiste primordialmente en : estomatitis crónica, debilitamiento, anemia y dermatitis miliar, además de patologías secundarias por gérmenes oportunistas principalmente en la última etapa de la enfermedad, generalmente los oportunistas son los determinantes para que el gato muera. (1,17).

Otros signos que sugieren la infección por el VLF - son: masas tumorales abdominales y torácicas (10), además de infecciones crónicas y ceguera. Algunos gatos presentan recaídas de 3 a 6 meses después de algún estado de tensión (1,17)..

Existen básicamente dos tipos de enfermedades asociadas a la LVFe y el cuadro clínico varía de acuerdo al aparato afectado, por lo que se describe lo siguiente:

I. ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS: Son enfermedades neoplásicas que ocurren primariamente en gatos viejos (edad media a tres años) (45).

II. ENFERMEDADES DEGENERATIVAS: Son problemas neoplásicos, los cuales ocurren principalmente en gatos jóvenes. (45).

Las enfermedades degenerativas asociadas a la LVFe son probablemente las mas frecuentes, resultantes de la infección con el VLF y son la causa de la muerte del gato afectado. Al parecer hay mas gatos muertos por enfermedades inmunosupresivas inducidas por la LVFe que por el linfosarcoma (LSA) (45).

La atrofia del Timo es una de las enfermedades degenerativas y ocurre en gatitos infectados por parte de sus madres. Los linfocitos T en el timo, son infectados y destruí-

dos, el timo y otros órganos linfoides son poblados resultando con esto una respuesta degenerativa y una severa inmunosupresión. Los gatitos generalmente padecen infecciones secundarias por ejemplo: bronconeumonía o enteritis, frecuentemente la asociación LVFe-infección pasa inadvertida (1,45,50).

Los gatos pueden también desarrollar una gran variedad de enfermedades inmunosupresivas asociadas a la LVFe, las infecciones por LVFe en los gatos adultos, son frecuentemente y severamente inmunosupresoras, desarrollando enfermedades secundarias, estas infecciones son frecuentes y no tienen respuesta a la terapia. Algunas enfermedades inmunosupresivas asociadas a la LVFe tienen los siguientes porcentajes de seropositividad, es decir, que tienen anticuerpos positivos contra el VLF:

- Peritonitis Infecciosa Felina (PIF)	50%
- Estomatitis Crónica, Gingivitis y Ulceras Orales	50%
- Abscesos Crónicos ó heridas en piel no curativas	40%
- Infecciones Respiratorias Superiores Crónicas	55%

La anemia no regenerativa es la forma más común de anemia vista en el gato y el 70% de estos, tienen anticuerpos LVFe-positivos. Estas anemias asociadas a la LVFe son el resultado de infecciones en los precursores eritroides de la médula ósea. Clínicamente, estos animales presentan anorexia y letargia, solo el 15% de anemias de la LVFe son regenerativas y el pronóstico es muy pobre (1).

La LVFe puede cursar con una condición no cancerosa conocida como anemia aplástica, en la cual las células sanguí-

neas rojas (eritrocitos), blancas (leucocitos) y las plaquetas de la médula ósea son destruidas y no reemplazadas, y en médula ósea es restituida por tejido adiposo (1,43).

Los gatos infectados desarrollarán también un síndrome semejante a la Panleucopenia, la cual infecta a la serie - granulocítica y esto puede originar una confusión con el Parvovirus felino (aunque la erosión de las puntas de las vellosidades intestinales es diferente a la de la LVFe) y el pronóstico es muy pobre. En el cuadro número 3 se observan otras patologías relacionadas con la LVFe en el estudio efectuado por Pedersen et al. en 400 gatos:

CUADRO 3 ANALISIS DE LOS PROBLEMAS ENCONTRADOS EN GATOS RECUPERADOS DE LVFe DE UN TOTAL DE 400 GATOS

CONDICIONES ASOCIADAS A LA ENFERMEDAD	NUMERO DE GATOS
Enfermedades respiratorias bajas recurrentes	8
Enteritis crónica (alergia a alimentos)	7
Gingivitis crónica	7
Sinusitis recurrente ó crónica	4
Granulomas Eosinofilicos	3
Muerte accidental	3
Cardiomiopatias congestivas	3
Epilepsia idiopatica	3
Síndrome urológico felino	2
Peritonitis infecciosa felina (PLF)	2
Linfosarcoma (LVFe-negativa)	
-Forma Timica	1
-Forma Adrenal y Renal	1

Fuente: Pedersen, N.C.  
(1984)



CONDICIONES ASOCIADAS ALA  
ENFERMEDAD

NUMERO DE GATOS

---

Fibrosarcoma (LVFe-Negativa)	
-Solitario	1
-Metastásico	1
Peritonitis(severa)	1
Ulcera corneal herpetica	1
Asma bronquial	1
Fiebre de origen desconocido	1
Enfermedad Mieloproliferativa (LVFe-positiva)	1
Enfermedad relacionada con la LVFe (Rinitis recurrente, LVFe-positiva)	1

---

Fuente: Pedersen, N.C. (1984)

Estos 400 gatos estaban recuperados de LVFe y estuvieron en sus casas en un período de 0.5 a 6 años, 52 de ellos desarrollaron en un mayor o menor grado las lesiones indicadas en el cuadro No. 3, sólo dos gatos desarrollaron una infección confirmada por la LVFe. Uno de estos gatos fué usado para comparar y para conocer a los gatos positivos a la LVFe, pero fue imposible determinar la viremia, como resultado de una activación de la infección latente o proveniente de una reinfección. En el segundo gato no se conoció si hubo una exposición hacia la infección de la LVFe, sin embargo, ambos gatos presentaron la viremia alrededor de los 180 días o menos, según el lugar donde estuvieron (43).

Los animales que sobreviven eventualmente a las enfermedades degenerativas, desarrollan una de las enfermedades neoplásicas. El linfoma (LSA) es un reflejo de la infección de la LVFe y de las células linfoides, el 90% de los tumores felinos son linfosarcomas y el 70% de este porcentaje son-

LVFe positivos (1,6,44,49).

Existen cuatro formas de presentación del linfosarcoma, el cual puede afectar a cualquier órgano del cuerpo, los signos clínicos dependerán del área involucrada y son los siguientes:

1) LSA MEDIASTINAL: Se apreciará una masa torácica, la cual puede agrandarse y comprimir la tráquea y al esófago resultando con esto: disnea, tos, atragantamiento y disfagia. Esta forma es la más común en gatos jóvenes de 1 a 2 años de edad (1,45).

2) LSA ALIMENTARIO: Los signos clínicos usuales, son principalmente digestivos: diarrea, constipación y anorexia. A la palpación se apreciara una masa segmentada a nivel del abdomen medio (1,45).

3) LSA MULTICENTRICO: Caracterizado por agrandamiento bilateral de los nódulos linfáticos superficiales e infiltración variable en órganos como: hígado, bazo y riñones, encontrando a la palpación: hepatomegalia, esplenomegalia y aumento de tamaño de los riñones. Los signos no específicos incluyen: fiebre, anemia, estomatitis, infecciones respiratorias altas y pérdida de peso (1,45).

4) LEUCEMIA VERDADERA: Los signos clínicos son vagos e incluyen: letargia, anorexia, pérdida de peso, anemia, y algo de fiebre, además hepatoesplenomegalia con los ganglios cervicales, retroauriculares, popíteos y crurales aumentados de tamaño (10). El diagnóstico es con base en una Biometría Hemática (BH) en la cual el hallazgo relevante y diagnóstico de leuce-

mia lo constituyen la presencia de blastos en sangre periférica y de estirpe linfoide (1,45).

Otros problemas asociados con la infección de la LVFe incluye a lo siguiente:

a) Los gatos infectados presentarán una alta incidencia a problemas reproductivos como: reabsorciones embrionarias, abortos y el nacimiento de gatitos débiles, muchos de los cuales mueren a diferentes tiempos (semanas) después de nacidos. Cuando este tipo de nacimiento y de muertes son frecuentes, es factible relacionarlos con la infección de la LVFe, aquellos que sobreviven y que aparentemente están saludables, son portadores de la infección y perpetúan la enfermedad (transmisión vertical) (1,26,45).

b) Síndromes urológicos como: paresias posteriores ó tetraplejias (no asociadas con LSA) porque se encuentran comprimiendo al cordón espinal (1,26,45).

c) Sangrados: estos se han observado en gatos positivos a la LVF y solo se presentan como hemorragias bucales y de la cavidad nasal, así como del intestino y de la vejiga (1,44, 50).

Las hemorragias en los casos de leucemia son debidas a la disminución de las plaquetas por debajo de los 20,000  $m^3$ , causada por la supresión de los megacariocitos de la médula ósea, la trombocitopenia en esas cifras pueden ser encontradas en los gatos positivos a la LVFe y por sí misma causar la muerte del animal por hemorragia (1,33,50).

## EPIDEMIOLOGIA

La infección por el virus de la LVFe como muchas otras infecciones se encuentra autolimitada y es de curso asintomático. A menudo los gatos domésticos presentan una alta incidencia de la LVFe y es esto una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad. Los anticuerpos positivos contra el virus de la LVFe, indican que alrededor de 1 de cada 2 gatos adultos urbanos han estado en contacto con el virus de la LVFe en algunas etapas de su vida. Bajo circunstancias ordinarias solo unos cuantos de estos gatos (aproximadamente el 1%) eliminan al virus y muestran una respuesta inmune efectiva. Los gatos infectados están predispuestos a una gran cantidad de enfermedades como son los linfomas, enfermedades neoproliferativas, abortos, neumonías, gastroenteritis y anemia aplásica principalmente. La inmunosupresión inducida por la LVFe activa, afecta a la flora latente y se incrementa la incidencia de peritonitis infecciosa, gingivitis y haemobartonelosis entre otras. Pocos gatos infectados desarrollan anticuerpos antimorales eficientes (anticuerpos FOCMA) y permanecen saludables. Estos gatos infectados persistentemente, así como los portadores asintomáticos de la enfermedad, son una importante fuente de infección para los gatos y probablemente para los humanos - (12).

La LVFe parece estar presente en todo el mundo aunque solo el 2% del total de los gatos callejeros se encuentran infectados, la proporción de gatos infectados puede ser hasta de un 75% en algunas ciudades densamente pobladas, pero afortunadamente solo el 1.8% - 6.45% de estos gatos se encuentran

persistentemente viremicos (15).

La incidencia de la LVFe y los canceres relacionados con esta, es mucho muy elevada en los gatos caseros (26).

Diversos factores determinan que la interacción huesped-virus se lleva a cabo, de estos los mas importantes son:

1) La edad (probablemente es la mas importante): Los datos de un estudio realizado por Allan, P. et al. indican que la viremia persistente y una enfermedad asociada a la LVFe ocurren en los siguientes porcentajes de gatos inoculados: (1)

a) Recién nacidos	100%	d) 1 a 3 años	50%
b) 2 semanas a 2 meses	85%	e) 4 a 8 años	36%
c) 4 meses a 1 año	15%	f) 9 años	14%

Los gatos jóvenes corren un riesgo muy elevado cuando se exponen a la LVFe, debido a que su sistema inmune no se ha desarrollado totalmente (26).

Es necesario que pasen algunos años después de una infección exógena, para el desarrollo de linfomas y otros canceres en gatos viejos (mayores de 8 años) (12).

Gardner (12) en su estudio demostró que el 70% de los gatitos investigados estaban infectados. La mayoría (60-70%) tienen una respuesta inmune detectable que es generalmente intensa y mas efectiva en gatos viejos (12).

2) Terapia con corticosteroides: esta causa inmunosupresión en los gatos, por ejemplo el tratamiento con Depomedrol (5-50-mg/kg) aumenta hasta 7 veces la susceptibilidad de los gatos adultos a sufrir la infección con la LVFe (82% contra 11%)(1).

- 3) El stress.
- 4) Condiciones ambientales (hacinamiento, promiscuidad)
- 5) La genética (gen SARC)
- 6) El sexo y la predisposición de raza no son factores convincentes (12).

Los anticuerpos protectores inducidos por la exposición a la LVFe son seguidos por dos géneros de antígenos:

- (a) Envoltura Viral ó Antígenos Neutralizantes.
- (b) Antígenos FOCMA, que son diferentes a las proteínas de envoltura, que son los que inducen a los tumores. (12).

El período de incubación de la LVFe se encuentra presente entre la segunda y la tercera semana postexposición. Muchos gatos infectados subclínicamente muestran signos repentinos, pero encontramos a otros gatos que no muestran cambios en su estado de salud por un largo tiempo (31).

Como se mencionó, la LVFe infecta a los gatos después de tres semanas de sufrir una viremia, seguida a una exposición, la viremia tiene un tránsito de 70 a 80% en mas de los casos y puede cursar en tan solo unos días o semanas. La desaparición de los anticuerpos neutralizantes y los gatos obtienen una resistencia a la infección. Recientes estudios sugieren que los gatos que se recuperan de la LVFe pueden recaer en estados de stress etc. En infecciones virales latentes, el genoma viral se encuentra latente dentro de las células, pero las partículas virales no producen infección. Las infecciones virales latentes pueden ser detectadas por cultivos de tejidos infectados in-vitro, o por el tratamiento con glucocorticoste-

roides, tales situaciones han sido descritas también para la Rinotraqueítis Felina y el virus de la Sinusitis en los gatos (31).

En el estudio de Lutz (31) los gatos infectados con los géneros de la LVFe: R-LVFe, CT-600-LVFe ó ST-LVFe, desarrollaron una viremia pasajera durante las primeras 2 semanas. De la 2 a la 16a semana (la desaparición de la viremia), se colectó la médula ósea y se cultivó in-vitro. Dependiendo del género, la producción del virus se detectó en 32 a 59% de los cultivos después de un periodo de incubación de 6-87 días---- (cuadro 4). El control se efectuó con cultivos in-vivo en---- médula ósea de animales SPF no expuestos a la LVFe y de gatos virémicos. Los cultivos de la médula ósea de 8 gatos no expuestos a la LVFe nunca produjeron virus, mientras tanto, los cultivos de la médula ósea de 6 gatos activamente virémicos produjeron virus de ataque (31).

CUADRO 4

INCIDENCIA DE LA INFECCION LATENTE CON LA LVFe EN GATOS  
RECUPERADOS DE LA MISMA.

Genero de la LVFe	Activación del virus en cultivos de la médula ósea.	Comparación del virus en cultivos de médula ósea. Días empleados en la iniciación del cultivo.
ST-LVFe	41/78 = 53	11-43 días (X 23 días)
CT-600-LVFe	15/47 = 32%	4-87 días (X 34 días)
R-LVFe	17/29 = 59%	6-32 días (X 29 días)

Fuente: Pederseq N.C. (1984)

Dicha activación viral esta asociada con la reaparición de la viremia, la facilidad con la cual la infección latente de la LVFe puede ser activada, será diferente dependiendo el género viral involucrado (43).

De los gatos recuperados de la LVFe, en total 49 fueron tratados una vez a la semana por 4 semanas con 10 mg/kg de Metilprednisolona, éstos fueron infectados con uno de los tres géneros conocidos de la LVFe o con un virus aislado de campo. La activación in-vivo de la infección latente de la LVFe, ocurrió en 7 de los gatos dentro de los 14 a 18 días después de iniciado el tratamiento. La incidencia de la infección latente en la médula ósea en los gatos, fue similar para los diferentes géneros. Las infecciones latentes del R-LVFe y la facilidad para activarlas (6 de 21 gatos, = 29%) en contraste, sólo uno del 14 (7%) CT-600-LVFe, infectó a los gatos y ninguno del ST-LVFe o de los géneros al azar, infectan a los gatos aunque pueden ser reactivados. Esta reactivación fué transitoria en 2 de los siete animales, pero siguieron como persistentes a la enfermedad (43).

CUADRO 5

Genero del VLF	Activación del virus		Días a comparar de la LVFe en la sangre
	Transitorio	Persistente	
ST - LVFe	0/9	0/9	--
CT 600-LVFe	0/14	1/14	14 días
R-LVFe	2/21	4/21	7 a 21 días



Géneros de campo casuales	0/5	0/5	--
TOTAL	2/49	5/49	--

---

Fuente: Pedersen, N.C. (1984)

#### HISTORIA NATURAL DE LA LEUCEMIA VIRAL FELINA

Se conoce que alrededor de un 30 al 60% de los gatos recuperados recientemente por la LVFe, presentan una infección latente. Esta desaparece rápidamente por 6 a 8 meses posteriores a la viremia, y muchos animales están aparentemente libres del virus. La infección latente puede no ser reconocida en los procesos o fases de recuperación, durante la cual el virus es eliminado primariamente de la sangre y otros tejidos. Las células de la médula ósea son aparentemente los últimos reservorios del virus. La infección latente solo es (según los datos anteriores) transitoria y es posible que el virus persista en una pequeña proporción en los gatos recuperados en muchos meses o años (43).

La infección latente es a menudo un fenómeno transitorio, los gatos se recuperan y muy pocos no tienen oportunidad de presentarse en las fases críticas post-virémicas cuando la infección viral puede ser reactivada (43).

La regresión de la infección latente o activa, ocurre dentro de los primeros meses después de que los gatos son cambiados de lugar. Esto sugiere de que los estados de stress en los gatos, durante las fases inmediatas postvirémicas de la

LVFe pueden revertirse y presentarse los procesos de recuperación en una pequeña proporción (43).

Se ha encontrado que de una a cinco hembras recuperadas recientemente de su parto, la infección en los gatitos es activa y de tipo horizontal (post-natal). De estos gatitos 2 de la camada presentan virus negativo. La camada aparentemente fue protegida por la inmunidad materna, porque en ellos no se presentó la viremia sino hasta de 10 a 13 semanas de edad, esto ocurre alrededor del tiempo de la inmunidad neonatal normal para la LVFe, una posibilidad es que los gatos fueron infectados por los leucocitos maternos que contenían el genoma latente de la LVFe. Si solo un pequeño número de leucocitos sanguíneos periféricos, presentan el genoma de la LVFe, las infecciones latentes no podrán ser detectadas por técnicas de cultivo (43).

La infección fetal ha sido descrita por Rojko et al. y encontraron que 3 de 5 gatitos, concebidos por hembras portadoras latentes del R-LVFe presentaron infección latente en su médula ósea (43).

Pedersen y Merick difieren de los anteriores resultados ya que estos, no encontraron las infecciones latentes en la médula ósea de ninguno de los gatitos nacidos de hembras infectadas latentemente (43).

Las reinfecciones latentes de la LVFe pueden estar particularmente presentes en algunos grupos de razas. Esto puede ser posible por la persistencia del VLF en el ambiente,

en las hembras infectadas latentemente y reaparecer como una infección activa en su linaje (43).

Siguiendo la exposición natural a la LVFe algunos gatos desarrollan una infección persistentemente productiva en la cual el virus infeccioso, esta continuamente en la sangre (viremia). Estos gatos tienen un alto riesgo de sufrir una enfermedad referida a la LVFe. Algunos gatos parecen eliminar el virus completamente en un tiempo determinado y alojan una infección latente en las células de la médula ósea(43).

El establecimiento del estado latente en los gatos, fue investigado por Paccitij Jarret (1985) y encontraron que 36 semanas después de la primera exposición, la mitad de los gatos en una determinada población tenían una infección latente (cuadro 6) (40).

#### CUADRO 6

---

Latencia del virus de la leucemia felina en gatos  
semanas después de la exposición.

---

Continuación en la pág. 22

CUADRO 6

Latencia del virus de la leucemia felina en gatos  
semanas después de la exosición.

SEMANAS	36		64		88		110		138						
GATO	EVB	VNA	F	EVB	VNA	F	EVB	VNA	F	EVB	VNA	F			
1	+++	0	0	+++	0	0	Muerto								
2	+++	0	16	+++	0	2	+++	0	0	+++	0	2			
3	+++	0	0	+++	0	2	+++	0	0	+++	0	2			
4	++	8	64	++	8	8	++	2	4	++	6	8	++	4	16
5	++	32	256	++	32	32	++	32	64	++	64	64	++	16	128
6	++	64	32	++	16	32	++	64	64	++	64	64	++	8	32
7	++	128	64	++	128	32	++	64	16	++	64	128	++	16	64
8	++	64	128	++	16	32	++	64	16	++	64	32	++	16	256
9	++	8	32	++	32	64	++	64	64	++	64	64	Muerto		
10	++	32	8	++	16	16	++	64	8	++	32	32	++	8	64
11	++	64	16	++	32	64	++	64	128	++	64	128	++	16	256
12	++	128	128	++	32	128	++	64	64	++	64	128	++	8	64
13	++	64	16	++	32	16	Muerto								
14	++	8	16	++	8	8	++	16	4	++	16	64	++	8	16
15	++	8	8	++	4	4	++	8	8	++	2	16	++	4	16
16	++	64	4	++	64	32	++	64	8	++	64	64	++	8	256
17	++	32	16	++	64	8	++	64	16	++	64	32	++	16	32
18	++	16	32	++	16	32	++	32	32	++	64	32	++	16	64
19	++	2	2	++	8	3	++	2	2	++	4	32	++	2	4

E Antigono en sangre

V Virus aislado de la sangre

B Virus aislado del cultivo de la médula  
osen

+ Virus aislado

- Virus no aislado

VNA Titulos de anti-  
cuerpos virus --  
neutralizantes --

F Titulos de anti-  
cuerpos antiFOCHA

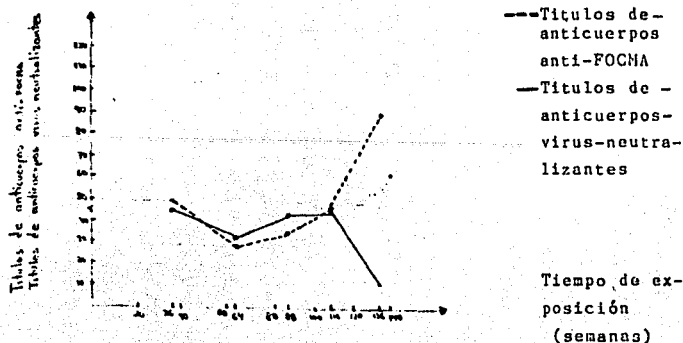
Fuente: Pacitti, A.(1985).

En intervalos de 4 a 6 semanas la sangre y la médula ósea de estos gatos, fue examinada para investigar LVFe, anticuerpos virus-neutralizantes y anticuerpos anti-FOCMA, técnicas de cultivo celular y pruebas serológicas (cuadro 6 y 7) -- (40).

Después de 36 semanas de la exposición, el 56% de estos gatos, tenían una infección latente, sin embargo, esta proporción gradualmente decreció con el tiempo. Solo un 14% después de 138 semanas eliminaban al virus de su médula ósea, resultando con esto una completa y aparente recuperación de la infección (cuadro 6 y 7) (40).

#### CUADRO 7

Historia natural de la infección por el virus de la leucemia felina (tipo de anticuerpos)



La duración del estado latente es corto y la mayoría de los gatos estarán eliminando el virus, dentro de la médula ósea después de 30 meses de expuestos a la infección y se demostró que los gatos tenían una infección natural y que durante esta, la proporción de la infección latente declinaba de manera aguda (se presentó entre las 56 y 64 semanas después de la primera exposición al virus). En estos fue claro que solo el 10% podrá mantener latente la infección conocida. Por ello una explicación es que solo una pequeña proporción de células inmaduras de la médula ósea son infectadas en forma latente. De tal manera que una explicación que se puede dar como única, es que en una pequeña proporción de las células inmaduras en la médula ósea están infectadas latentemente y que estas eventualmente se diferencian para abandonar a la médula ósea (quedando esta libre de células infectadas). Alternativamente cualquiera de estas células infectadas y que forman virus, pueden ser eliminadas por la respuesta inmune (40).

#### MECANISMOS DE TRANSMISION

La LVF es una enfermedad infecciosa y el virus es transmitido horizontalmente por: saliva, orina, heces, epigé nitamente por la leche de gatos infectados y viremicos. El virus entra al huésped primariamente en una forma ocular y por vías respiratorias (1).

Otros géneros de retrovirus, en otras especies de animales, son transmitidos verticalmente, por ejemplo:

de la madre a la camada via genoma viral integrado en un cromosoma y por la placenta (37).

Esta diferencia en cuanto a la transmisión es suprema. El esquema clasico de la inmunoprofilaxis y de la medicina preventiva, pueden ser utiles para evitar la transferencia de un agente infeccioso, pero aún es incierta. El papel que tienen los insectos succionadores de sangre en la transmisión de la enfermedad aún no es conocida y la transferencia por aerosoles, no es una ruta importante de exposición natural y el ambiente no es una fuente o reservorio importante (37).

Se puede encontrar estados viremicos en gatos clinicamente sanos y ademas en forma constante nuevas infecciones. Estos animales pueden eliminar el virus constantemente por la saliva y en orina durante años, especialmente cuando los animales conviven con otros gatos. La eficiencia en la transmisión del virus es muy alto siendo exclusivamente por contacto directo (37).

Cuando un gato transmite al virus por contacto directo a otro gato y este no es infectado, cualquiera de las siguientes alternativas pueden ocurrir (fig. 2).

- 1.- Puede ser que el gato no este infectado.
- 2.- El gato puede estar infectado y rapidamente desarrollar inmunidad y retroceder a un estado de no infección.
- 3.- El gato puede estar infectado y no desarrollar la enfermedad, pero continuar como portador del virus por un período indefinido. Tales gatos son llamados portadores asintomaticos.

4.- El gato puede estar infectado y después de semanas o años desarrollar linfosarcomas, enfermedades ó canceres relacionados con la LVFe (26).

Esto es que si la exposición a la LVFe es corta los gatos caeran dentro de la 1a. y 2a. categoría, pero si la exposición es larga, los gatos probablemente caeran en las categorías 3a. y 4a. En la figura 2 se puede apreciar lo descrito-- (26).

Historia Natural de la infección con el V.F.--

Gato infectado



orina  
saliva  
placenta  
leche materna.

Gato no infectado



Gato no infectado



Gato infectado  
-inmune  
-aparente estado  
de no infección



Gato infectado  
-postador asintomático



Gato infectado  
-después de semanas a años desarrolla linfosarcomas, anemia aplástica, etc.





El VLF, se asocia con varias enfermedades del sistema hematopoyetico incluyendo leucemias mieloides, linfoides y anemias. Probablemente el factor que determine el citotropismo del virus, sea la capacidad de la envoltura glicoproteica a adherirse a celulas especificas (32).

### PATOGENESIS

La LVFe involucra una infección inicial (10 a 21 días), seguida de una pos-infección por un estado viremico permanente y se acompaña de la pérdida de la inmunocompetencia que se traduce como una inmunosupresión. La viremia y la inmunosupresión persisten hasta la aparición de linfosarcoma u otras enfermedades relacionadas con el VLF por ejemplo la anemia aplastica, que se puede presentar meses o años pos-infección (36).

La patogénesis de la LVFe ha sido descrita desde el punto de vista epidemiológico, hematológico, serológico e histopatológico. Posterior a la exposición con el virus (oral u oral/nasal), este se replica localmente en el tejido linfoide regional entonces es detectado en celulas mononucleares en la sangre y la infección se difunde hacia otros organos linfoides distantes como son: bazo, hígado, nodulos linfoides intestinales y mucosa vesical. En muchos gatos el virus eventualmente ataca a la médula ósea y se replica en las plaquetas, leucocitos y en eritrocitos. Este estado ocurre usualmente algunas -

semanas después de la infección, simultáneamente con la infección de la médula ósea, los agentes virales aparecen en mas células sanguíneas como: Neutrofilos, linfocitos y monocitos. -- En este estado es cuando la prueba de IFA (inmunofluorescencia) comienza a ser positiva y tempranamente en la progresión de la enfermedad. Las proteínas del VLF pueden ser vertidas del foco, fuera de la médula ósea y de la sangre y entonces puede -- ser detectada en el suero. En estos estudios tempranos la -- prueba de Ensayo Enzimatico (ELISA) puede ser positiva, pero -- la prueba IFA es negativa (7,12,31).

Los gatos expuestos a la LVFe en las primeras 4 - 6 semanas pos-exposición cursaran con una infección productiva de la médula ósea y de las células sanguíneas ya mencionadas. Se plantea la hipótesis de que la infección y la unificación de los linfocitos, son hacia una transformación espontánea de los blastos en la reacción de la infección viral y que es similar a la reactivación mixta en la mononucleosis infecciosa (la reacción al virus de Epstein Barr en el hombre). Estos gatos desarrollan entonces una linfopenia leve 7 a 14 días después de la exposición (39).

Los mismos gatos desarrollan anticuerpos FOCHA en -- dos semanas. Los estados de transformación latente (no productiva) ocurre de 4 a 6 semanas después. Estos gatos son LVFe -- negativos en aislamientos celulares frescos, pero positivos en la médula ósea y en las células linfoides después de 6 días de cultivo in-vitro, ellos no desarrollan anemias u otras enferme

dades durante 10 semanas (39).

En el momento en que el virus invade a la médula ósea (fase inicial) puede aparecer leucopenia y trombocitopenia.- En esta etapa el virus parece diseminarse por la corriente sanguínea a la médula ósea, mucosas y tejido epitelial glandular, incluyendo glándulas salivales donde el virus persiste, se multiplica y es secretado (7,12,31).

El virus puede replicarse en todas las células hematopoyéticas y la mayoría de las leucemias mieloides pueden estar en gatos seropositivos. En contraste, todos los casos con leucemia eosinofílica en donde la prueba de la LVFe es negativa, muestran que los gatos pueden tener una infección latente, en el cual el genoma del virus de la leucemia felina está presente dentro de las células de la médula ósea, pero las partículas virales infecciosas no son producidas (21)..

El VLF es importante en la patogénesis de la leucemia eosinofílica e induce alteraciones genéticas en la rama de las células hematopoyéticas (21).

En una gata infectada latentemente, sus crías tendrán una viremia persistente y el virus será detectado cuando los gatitos tengan 6 semanas de edad. El virus de LVFe se elimina en la leche de la gata, aunque el virus no infeccioso sea en todo caso detectado en plasma o saliva. De esta manera el animal puede ser viremico con latencia persistente. En el cuadro NO. 3 se muestra la clasificación en gatos por su exposición al virus y al tipo de métodos para diagnóstico (21).

CUADRO 8

CLASIFICACION DE GATOS SIGUIENDO LA EXPOSICION DEL VIRUS DE LA LVFe					
CLASIFICACION	SANGRE		EN NE- DULA	ANTICUERPOS NEUTRALI- ZANTES	TRANSMISION DEL VIRUS
	VIRUS	ANTIGENO			
Viremico	+	+	+	Ninguno	si
Latencia dis- cordante	-	+	+	Bajo	Posible
Latencia	-	-	+	Alto	no
Recuperados	-	-	-	Alto	no

Fuente: Jarret, O. (1985).

La patogénesis de la infección con el VLF puede ser dividida en tres estados:

- (1) Primaria (aparente o inaparente)
- (2) Muerte, recuperación o recuperación aparente.
- (3) Recurrente o enfermedad terminal (45).

La enfermedad primaria es totalmente inaparente el virus es eliminado y el gato parece librarse de la infección. Estos gatos nunca se detectan en etapa de viremia o también pueden eventualmente en semanas, meses o años, desarrollar una gran variedad de signologías o sufren recurrencias de mielosupresión primaria (45).

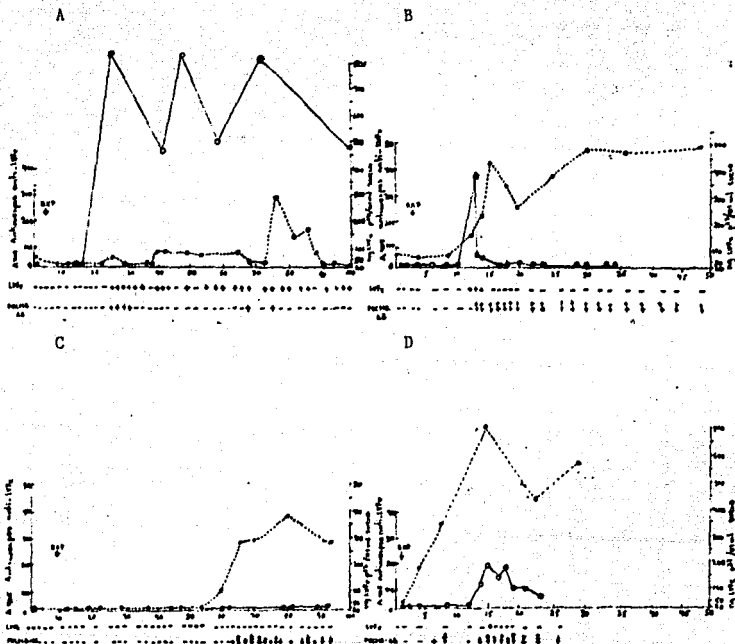
Además la patogénesis y la infección natural con la LVFe puede ser clasificada en tres categorías:

CATEGORIA 1. Los gatos infectados padecen infección persistentemente con el virus.

CATEGORIA 2. Gatos recuperados después de una viremia pasajera.

CATEGORIA 3. Gatos que no desarrollan una viremia detectable (ver graficos A, B, C y D) (30).

CUADRO 9



Detección en el suero de la  $p^{27}$  en gatos con LVFe durante la infección natural  $0.00 \text{ ng de } p^{27} / 0.1 \text{ ml}$  anticuerpos en LVFe como determinantes en la prueba ELISA ( $A \ 405 \times 10^{-3}$ ); LVFe: GSA detectable (+), no detectable (-) con IFA en PBL: - FOCMA-AB; anticuerpos directos contra FOCMA como determinantes en IFA con células FL-74;  $\geq 2$  remiendos de la membrana fluorescente en  $\geq 50\%$  de células vivas fueron consideradas positivas; - = negativo en dilución de suero 1:5; + = positivo en una dilución de suero 1:5;  $\ddagger$  = positivo en una dilución de suero 1:10. exp = exposición, las curvas son representativas de un gato con -

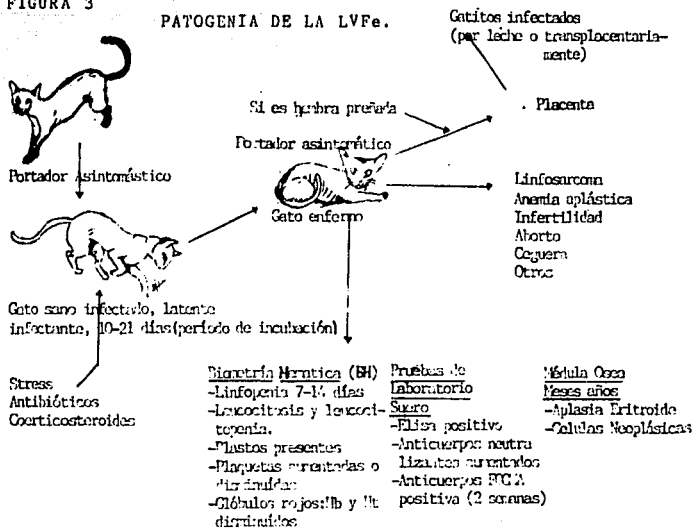
las características de la A. viremia persistente B. viremia — larga C. nunca estuvo virémico D. curso persistentemente anti- genómico de la infección de la LVFe.

Fuente: Lutz, H. (1980)

Los gatos recuperados de la infección sin haber de- tectado estado de viremia pasajera desarrollan anticuerpos neu- tralizantes y FOCNA contra el virus. Los gatos con viremia— persistente pueden desarrollar linfomas u otras enfermedades— relacionadas con la LVFe y generalmente solo tienen anticuer- pos débiles (27). En la figura No. 3 muestra la patogenia de la leucemia viral felina.

FIGURA 3

PATOGENIA DE LA LVFe.



Fuente: Cruz, C.R.

## TEORIAS DEL CURSO ANTIGENEMICO PERSISTENTE DE LA INFECCION CON EL VLF

- En la fase temprana de la infección por el virus - de la leucemia felina en orofaringe y en médula ósea las proteínas del VLF pueden ser detectadas en el suero, pero no en los granulocitos periféricos. Un mecanismo similar puede ocurrir en viremias pasajeras, en el cual existen focos localizados y pueden ocasionar un incremento de la  $p^{27}$  en el suero, mientras que los leucocitos de la sangre periférica (LSP) no están involucrados (30).

- Durante la viremia persistente, la replicación viral se lleva a cabo principalmente en la médula ósea, neutrófilos y en plaquetas y en menor grado en linfocitos y monocitos-circulantes. El VLF puede replicarse en muchos otros tejidos - como en el epitelio intestinal, glándulas salivales y mucosa de la vejiga. En otras infecciones de los gatos (herpesvirus, calicivirus, parvovirus y mycoplasma) los focos de la infección pueden persistir en células epiteliales de la orofaringe, intestinales o del sistema urinario, creando inmunidad local y sistémica. Con esto es lógico suponer que los gatos infectados con el VLF también pueden ser portadores inmunes y tienen replicación viral en la médula ósea, sin embargo, los anticuerpos no son detectables con IFA, tal vez porque la replicación viral está restringida en focos localizados fuera de la médula ósea (30).

-Se plantea la probabilidad de que después de la infección con el virus de la leucemia felina, el genoma aparece principalmente integrado dentro del DNA como huésped. Consecuentemente algunas células pueden verter proteínas p<sup>27</sup> en una forma o estado soluble, pero pueden no producir virus infecciosos (30).

Aunque estos tres mecanismos pueden no estar comprobados, Jarret et al. sugieren que si pueden existir (30).

El curso y final de una infección por el VLF puede ser:

(1) Una viremia transitoria resultado de una inmunidad sólida.

(2) Altos títulos de anticuerpos sin presentar procesos de viremia.

(3) viremia persistente con niveles de anticuerpos elevados.

(4) Viremia persistente sin anticuerpos demostrables (18).

En muchos de los casos la infección es seguida por el desarrollo de una inmunidad sólida. Los estudios en algunas poblaciones han demostrado que en más del 90% de los gatos se pueden detectar anticuerpos contra el virus (10).

Una fuerte respuesta de anticuerpos neutralizantes de la LVFe es fundada usualmente siguiendo una infección pasajera y eliminación del virus. Cuando ocurre una viremia persistente, los anticuerpos virus-neutralizantes en títulos al-



tos no son detectables. La producción de anticuerpos FOCMA - también ocurre rápidamente después de la infección y presumiblemente en respuesta de la transformación viral de las células. En todo caso, en contraste a los anticuerpos neutralizantes, el anticuerpo FOCMA puede también encontrarse establecido en una infección persistente de gatos portadores sanos. - Se conoce que títulos altos de anticuerpos FOCMA protejeran a los gatos contra tumores hasta en la fase de infección crónica de la LVFe (12).

La dimensión de los anticuerpos de la LVFe puede ser de significancia clínica en un determinado número de situaciones. Por instancia clínica si un gato es examinado, para la LVFe y el resultado es negativo (aproximadamente el 70% de los gatos examinados para la LVFe son negativos) tres posibilidades pueden existir:

- 1) El gato nunca se expuso al VLF.
- 2) El gato estuvo expuesto al VLF y se encuentra en un estado de incubación.
- 3) El gato estuvo infectado previamente con el VLF y ha mantenido una respuesta inmune, suficiente para la eliminación del mismo (15).

Existe la hipótesis de que la LVFe, peritonitis viral felina (PIFV) y la panleucopenia felina (PLVF), puedan interactuar entre los gatos y que su entrada se debe al tropismo linforeticular y a la diseminación sistémica asociada a los leucocitos, una viremia y replicación en los tejidos hemolinfáticos e intestinal (39).

Todos estos virus son inmunosupresores, aproximadamente el 50% de los gatos presentan la enfermedad natural del PIVF y concurrentemente con estados viremicos de la LVFe. Historicamente esta asociación ha sido atribuido a la gran susceptibilidad del PIVF en gatos inmunosuprimidos por la LVFe. Estos casos pueden representar el PIVF inducido por una activación policlonal de la LVFe y por la replicación linfoide (39).

Con relación a los virus del sarcoma felino (VSFe), se conoce que la agresividad de este, se incrementa cuando se recombina con el VLF y con ciertas secuencias del DNA celular llamados GENES SARC. Estos genes existen en todas las células de los gatos y son conservados en su evolución y pueden mantener una función celular normal. De cualquier forma, cuando se asocian a la LVFe, estos genes SARC son ligeramente alterados (amplificados) y pueden ser reincertados en las células infectadas hasta conducir a una neoplasias. Estas recombinaciones son poco frecuentes en la forma natural. (26).

Los tipos de cánceres relacionados con la LVFe son:

A) Tumores de células sanguíneas y células no linfoides. Estos tipos de cánceres en los gatos, son conocidos como problemas mieloproliferativos. Existe la evidencia de que el VLF causa problemas mieloproliferativos incluyendo a la leucemia sin embargo aun no se ha llegado a establecer en forma definitiva (28,30).

B) Tumores de células linfoides, lo más común en este tipo de cánceres es el llamado linfosarcoma (linfoma) (28,30).

El VLF causa: linfosarcoma, leucemia linfocítica,-

Enfermedades mieloproliferativas y se complica directamente -- con otras enfermedades infecciosas. El linfosarcoma felino es el tumor principal de los gatos que es causado por este virus -- y consiste en masas solidas de linfocitos proliferativos. Datos estadisticos dan a conocer que la incidencia de este es de 416/10,000 pero se sospecha que puede ser hasta el doble (28, -- 30,44).

El linfosarcoma causado por el VLF es la neoplásia -- mas común de la especie felina y se presenta en todas las edades y es de breve curso, pero aún así este es fatal (28,30,44).

Se conocen cuatro principales manifestaciones del -- Linfosarcoma:

LINFOSARCOMA MEDIASTINAL. Primariamente envuelven al Timoesternal y Nódulos Linfáticos Mediastinales anteriores, -- causan derrame pleural. Las lesiones avanzadas afectan al parenquima pulmonar y radiograficamente el mediastino anterior -- esta aumentado de tamaño. Sin embargo, la estructura torácica puede estar obscurecida por derrame pleural y la traquea es -- desviada dorsalmente. El diagnostico se hace por toracocentesis y el hallazgo citologico del sedimento muestra a linfocitos anormales o inmaduros aumentados (44,45).

LINFOSARCOMA ALIMENTARIO. Existe una infiltración en el hígado y en el bazo. Los nodulos linfaticos mesentericos, -- se encuentran aumentados de tamaño y frecuentemente el estomago y el intestino también lo están. En sus capas al corte hig tologico se aprecia como una simple masa segmentada. La infil

tración en la médula ósea también puede ocurrir (metástasis) - (44,45).

**LINFOSARCOMA MULTICENTRICO.** Es una forma de diseminación que se presenta en un pequeño número de gatos, se caracteriza por el aumento bilateral de los nódulos linfáticos superficiales con infiltración variable de órganos como: hígado, bazo, riñones, pulmones, miocardio, tracto gastrointestinal, ojo, piel, cordón espinal y médula ósea. En estos casos pueden existir, leucopenia y trombocitopenia (44,45).

**LEUCEMIA VERDADERA.** Los gatos con tumores sólidos del linfosarcoma, usualmente tienen cuentas sanguíneas normales aumentadas o disminuidas (leucocitosis/leucopenia) y se acompañan de blastos en sangre periférica (45).

De los gatos recuperados, algunas eliminan el virus completamente. En todo caso la mayoría conservaran una infección latente y el virus estará presente, pero en estado inactivo en las células de la médula ósea. Sin embargo, ni el virus ni el antígeno viral podrán ser aislados de la sangre, este estado latente, se caracteriza por la presencia de anticuerpos virus-neutralizantes cuando el efecto supresivo de la respuesta inmune es alejada (21).

La recuperación completa se manifiesta por la aparición de anticuerpos humorales (niveles moderados a elevados) y desaparición de los antígenos del virus de la leucemia felina en plasma, leucocitos y en plaquetas sanguíneas. Es decir el virus ha sido eliminado de la sangre, de la médula ósea y de otros órganos (21). El virus en forma completa no se ha encon

trado en el sistema circulatorio (3).

La proporción de gatos con una infección latente siguiendo la exposición natural hacia la LVFe disminuye con el tiempo. En todo caso algunos gatos se mantienen en estado latente durante meses y posiblemente de por vida (21).

## DIAGNOSTICO

Este se hace con base en la clínica y por pruebas de laboratorio.

### A. DIAGNOSTICO CLINICO

La enfermedad tendrá generalmente, una presentación crónica y sólo mediante pruebas de laboratorio específicas se llega a un diagnóstico definitivo. Existen diferentes formas para ello, destacando:

1) SIGNOS CLINICOS.- Los gatos que sufren de cánceres relacionados con la LVFe raramente manifiestan signos específicos de la enfermedad, porque varias áreas del cuerpo pueden estar afectadas. Generalmente presentan: pérdida de peso, depresión, anorexia, anemia, fiebre y a la palpación pueden encontrarse tumores así como hepatoesplenomegalia (26).

2) RAYOS X.- Las placas del abdomen y torax pueden mostrar un tumor (26).

3) EXAMEN DE FLUIDOS ABDOMINALES Y TORACICOS.- Particularmente en linfoma, los fluidos pueden acumularse en el torax o en la cavidad abdominal (hidrotorax, ascitis) (26).

4) CIRUGIA EXPLORATORIA Y BIOPSIA.- Estas son complemento a los estudios mencionados (26).

### B. DIAGNOSTICO SEROLOGICO

El uso amplio de las técnicas de laboratorio como una ayuda para el diagnóstico en la práctica veterinaria, representa uno de los mayores avances actuales en la medicina veterinaria de pequeñas especies. Existen varios métodos como son:

-Ensayo de inmunoabsorción unido a enzimas (ELISA)-  
(siglas en inglés). Esta fue introducida por Engvall y Perlman en 1971 posteriormente esta prueba fue muy usada para la detección de antígenos y anticuerpos. Las razones son debido a su gran sensibilidad y capacidad para detectar pequeñas cantidades de antígeno o de anticuerpo (31).

Método:

Se emplea un anticuerpo específico para antígenos del VLF. La presencia del antígeno se detecta por la adición de un anticuerpo específico unido a una enzima conjugada seguido por el sustrato enzima. Después de la adición del sustrato, se produce una reacción colorida, esta se forma únicamente cuando contiene a la enzima inmunológicamente inmovilizada (9).

-Colocar 100 ml de agua destilada en un matraz, agregar una tableta de PBS (reactivo A) agregar 2 gotas de tween 20 (reactivo B) mezclar perfectamente (tarda en disolverse 20 minutos). Disuelta puede conservarse en refrigeración durante 2 meses.

- Destapar la placa.
- Agregar 50 ml de suero.
- Remover la placa perfectamente.
- Lavar las placas.
- Colocar el líquido lavado por 3 minutos, repetir esto 2 veces, quitar el excedente con agua destilada y luego

el exceso de líquido (9).

La lectura de la reacción del color en la prueba de ELISA es visual, mas no una lectura de precisión colorimétrica. En algunos casos las reacciones obtenidas con diferentes sueros son claramente diferentes, por ejemplo, verdaderamente oscuro o verdaderamente clara. Algunas reacciones tienen color intermedio entre los colores positivos y negativos. ---- Cuando el color de la muestra probada es mas intensa que con la negativa, la muestra se considera como positiva (30,31).

El cambio de color (amarillo ó azul) indica que la prueba es positiva (9).

Como ya se menciona la prueba ELISA esta destinada a medir la cantidad de anticuerpos. El antígeno queda químicamente unido a una superficie sólida, por ejemplo el interior de un tubo de ensayo. Después de que el suero reaccionó con el antígeno, se lavan los complejos inmunes que estan fijados a la superficie, con el fin de eliminar los anticuerpos que no formaron complejos y se añade antiglobulina unida enzima después de un segundo lavado. La cantidad de enzima que permanece en el tubo, constituye un indicio de la cifra de anticuerpos especificos en el suero y se presta a una medición sencilla mediante tecnicas ordinarias. Las enzimas mas utilizadas en esta prueba son: Fosfatasa Alcalina, Lisosima, Peroxifasa de Rabano Picante "Macho" y  $\beta$ -Lactosidasa (25,30, 49).



La prueba ELISA cuantifica a la proteína p<sup>27</sup> del VLF (el mejor componente de la LVFe-gsa) en el suero de los gatos durante la infección. Los resultados que se obtienen con respecto a la p<sup>27</sup> en algunos casos no son paralelos con los resultados de la IFA (25,30,31).

Esta prueba puede detectar la presencia del virus antes de que la médula ósea este infectada. En las hembras no depende de que la médula ósea este infectada o no (1).

Los antígenos específicos del grupo gsa del virus de la leucemia felina, se encuentran en el plasma de los gatos infectados y en las células sanguíneas. La prueba ELISA puede detectar cantidades mínimas de proteínas en el plasma. Esta prueba es muy simple y puede hacerse rutinariamente.-- Los trabajos de Pitman y Moore, han involucrado el desarrollo de las pruebas de ELISA para la detección de los gatitos con LVFe-gsa y puede ser usada por los médicos veterinarios en pocas horas. Estas pruebas pueden ser a menudo económica para permitir su uso en la rutina de programas para conservar la salud felina (25,30).

Algunos investigadores, refieren que los gatos inicialmente diagnosticados como positivos con la prueba de-- ELISA pero negativos a IFA, fueron mas tarde positivos a la prueba IFA; indicando que las pruebas de ELISA también habilitan para la detección de los gatos infectados por la LVFe, en el cuadro 9 se observan los resultados de Khan et al. empleando los metodos de ELISA e IFA en el consultorio veterinario.-- (25,30).

CUADRO 9

COMPARACION DE LOS RESULTADOS USANDO LA PRUEBA ELISA  
CONTRA LA PRUEBA DE LA INMUNOFLUORESCENCIA

Resultado de las pruebas	En el consultorio prueba ELISA		
	+	-	TOTAL
Inmunofluorescencia +	38	2	40
Microscopia -	5	50	55
TOTAL	43	52	95

Donde += positivo; -= negativo Fuente: Khan, D.E. (1980).

La prueba de ELISA, es util para detectar antígenos grupo-específicos del VFL (LVFe-gsa) y es conocida con el nombre comercial de "Leukassay F" (Pitman y Moore). Todo resultado positivo, deberá ser determinado nuevamente por el aislamiento viral antes de notificar un resultado definitivo. Una esperanza es que la segunda prueba de ELISA, sea complementada con el aislamiento viral y que se encuentren resultados congruentes, en caso de no ser así nos enfrentamos con un dilema (3,30,31).

Una muestra negativa sera confirmada por el aislamiento viral. Los resultados positivos no son siempre obteni

dos por el aislamiento del virus (según Jarret) (3,30)

La prueba "Leukassay F" es exacta para la detección de los gatos negativos a la LVFe. Cuando esta es positiva para la LVFe las demás pruebas resultan negativas. Es importante considerar que gatos son positivos para esta y que gatos son negativos para otras pruebas. Jarret et al. indican que los animales que son positivos a la Leukassay F y negativos a la IFA deben ser considerados como positivos, esto es cuando se hace la prueba 3 meses después (3,30).

Cuando un resultado negativo es obtenido con aislamiento viral, en una muestra que es positiva con la Leukassay F. se recomienda repetirla 4 semanas después (Jarret) (3,30).

Se cree que esta prueba puede representar la mejor ayuda diagnóstica, pero es necesario considerar que el aislamiento viral es la prueba definitiva (3,28,30).

La estrecha correlación entre los resultados de las investigaciones del laboratorio y de campo, demuestran que estos procedimientos de diagnóstico son útiles y que debieran incorporarse a programas que nos den una especificidad (70%) y confiabilidad. Por lo anterior y por las facilidades económicas y lo sencillo del método, es muy útil para la valoración y el tratamiento de la salud felina (15). En esta prueba se obtiene un 95% de especificidad (42).

Existen diferentes evaluaciones al respecto y los resultados se observan en el cuadro 10 (25).

CUADRO 10

COMPARACION DE LOS RESULTADOS, CUANDO LA PRUEBA LEUKASSAY F ELISA SE EFECTUO EN UNA OFICINA COMPARADA CON LA INVESTIGACION DE PROCEDIMIENTOS DE LABORATORIO.

	RESULTADOS DE LAS PRUEBAS	PRUEBAS EN OFICINA		
		+	-	TOTAL
Pitman-Moore	+	49	1	50
Investigación	-	1	72	73
Laboratorio	TOTAL	50	73	123

Fuente: Kahn, D.E. (1980)

Una prueba positiva indica que el gato es virémico y es capaz de infectar a otros gatos, es decir está infectado y es infectante y el gato puede estar asintomático mas sin embargo el puede crear una respuesta inmune y vencer a la infección misma que depende de la edad de los gatos (1).

No se excluye que la prueba de ELISA pueda detectar a otros componentes en adición a la gsa, pero si éste es el caso, estos componentes aparecen relacionados estrechamente con la infección de la LVFe (30,31).

COMPARACION DE RESULTADOS ENTRE ELISA E IFA

La correlación entre la prueba IFA y la de ELISA-- fue de 94.7% cuando la lectura de esta (ELISA) había sido interpretada como negativa. Cuando las lecturas de ELISA fueron consideradas como positivas, la correlación disminuyó al

87.1%. Una proporción relativamente pequeña (3.8%) de todas las muestras, fueron marcadas como negativas (2.7%) o positivas (1.1%) en ELISA pero repetidamente negativas en las pruebas de IFA. Solo el 0.5 al 2.7% de las muestras del grupo analizado fueron negativas para ELISA y positivos para IFA. Se cree que estos no fueron específicamente positivos para la IFA y no falsos negativos para ELISA. Por lo que el aislamiento del virus no se hizo por esta suposición. En el cuadro 11 se muestran los resultados de las comparaciones entre estas pruebas (30,31).

CUADRO 11

COMPARACION DE LOS RESULTADOS DE LA PRUEBA IFA Y ELISA					
Pruebas de la Leukassay F					
	++	+	±	-	
+	20.3%	7.8%	0.3%	0.5%	a) 374 ejemplos de gatos obtenidos de 2 laboratorios comerciales
IFA -	1.3%	1.9%	5.3%	62.5%	
+	7.7%	6.8%	0%	2.7%	b) 222 ejemplo de 144 gatos que viven con multiples gatos caseros
IFA -	0.9%	4.5%	12.5%	64.9%	
+	0%	0%	0%	0%	c) 30 ejemplos de 30 gatos libres de patogenos específicos.
IFA -	0%	0%	0%	100%	
+	14.0%	7.0%	0.2%	1.3%	Intermedio de a), b) y c)
IFA -	1.1%	2.7%	7.7%	65.2%	(626 ejemplos).

++ positivo intenso  
 + positivo moderado  
 ± medianamente positivo  
 - negativo

Fuente: Lutz, H. (1983).

Anticuerpos por inmunofluorescencia indirecta (IFA) la prueba de la IFA, fue descrita originalmente por Hatdy et al. en 1973 y es el procedimiento estandar para la detección de la LVFe. Kahn indica que la IFA podría ser el método de diagnóstico mas comunmente empleado, para la detección y control de la infección por el VLF en los gatos. El procedimiento de la IFA, utiliza específicamente suero anti-LVFe gsa, - para detectar antigenos virales en el citoplasma de los leucocitos sanguíneos y de las plaquetas. En todo caso un numero suficiente de células infectadas circulantes tienen que estar presentes. La prueba será positiva hasta que el virus se encuentre bien establecido en la médula ósea (1,25,31).

Cuando los antigenos virales aparecen en mas células sanguíneas como plaquetas, neutrófilos, linfocitos y monocitos es cuando la prueba de IFA comienza a ser positiva y -- tempranamente en la progresión de la enfermedad. Las proteínas del virus de la leucemia felina, son vertidas del foco de la infección a la médula ósea y a la sangre, por lo tanto se detecta en el suero. En estos estudios tempranos de la infección, la prueba ELISA puede ser positiva ó negativa (31).

Sin embargo, la IFA y el aislamiento viral dan resultados idénticos. El 30% de las muestras que son positivas para la prueba ELISA son negativos con el aislamiento viral -- ó IFA (21,31).

Como ya se mencionó la prueba de IFA permite identificar y medir a los anticuerpos y a los antigenos en el suero ó a los antigenos en los tejidos ó en los cultivos de las cé-

lulas. Cuando se busca un anticuerpo, el antígeno se utiliza bajo la forma de un frotis, un corte o un cultivo de células. El antígeno se incuba en presencia de un suero que pueda contener anticuerpos contra dicho antígeno y el suero que pueda contener anticuerpos contra dicho antígeno y el suero se lava posteriormente dejando los anticuerpos unidos al antígeno. Es posible observar estos anticuerpos fijados, incubando el frotis con un suero antiglobulina marcado con Isotiocianato de Fluoresceína (ITCF). Luego se elimina la intiglobulina con lavados y se examina el frotis. La fluorescencia indica que hubo unión antígeno-anticuerpo en el suero problema. Su cantidad se establece para el estudio de las diluciones crecientes de sueros frente a un número variable de preparados antigénicos diferentes (7,49).

Existen colorantes fluorescentes en el comercio, el colorante más usado es probablemente el ITCF, éste es un compuesto amarillo que se combina fácilmente con las inmunoglobulinas, no altera su capacidad de reacción cuando se expone a la luz ultravioleta invisible de 290 a 145 Nm. de longitud de onda y emite una luz verde visible de aproximadamente 525 um. Las inmunoglobulinas marcadas con ITCF puede utilizarse en diversas técnicas, entre las cuales destacan la prueba de IFA (49).

Los granulos de los eosinofilos de algunas especies al estar ligadas con la porción ITCF del ITCF conjugado anti-Ig conjugado pueden fluorescer e interpretarse como antígenos

positivos y sean o no inmunoespecíficos, lo que produce falsos positivos a la prueba de la IFA, por lo que se recomienda tener un control positivo y negativo e investigar si el gato tiene o no eosinófilos (7,49).

La naturaleza de ITCF para con los granulos no ha sido estudiado con detalle. Una explicación para lo observado en el fenómeno, puede ser una afinidad del ITCF por la Peroxidasa que está presente en altas concentraciones en los granulos de los eosinófilos más que en los granulos de los neutrofilos. Esto puede explicar porqué directamente el ITCF de los neutrofilos, no se observa con frecuencia cuando las altas concentraciones del ITCF son agregadas a los frotis sanguíneos. Es importante mencionar que los estados directos del ITCF de los granulos de eosinófilos ocurren solo con la certera colección del ITCF anti-Ig conjugados. Las diluciones del ITCF conjugados deben ser seleccionados para permitir la detección de los antígenos específicos (7).

Las interacciones del VLF, pueden ser diagnosticadas con la IFA para detectar LVFe-gsa en los leucocitos y en las plaquetas. Durante la viremia, el virus se replica rápidamente en las células de la médula ósea, dirigiéndose después a la circulación sanguínea (7,49).

El procedimiento de anticuerpos fluorescentes, permite dimensiones de anticuerpos anti-virus de gatos previamente infectados con el VLF (15).

Las plaquetas de los gatos infectados con el VLF (



positivos), transmiten el antígeno viral por contacto directo a otro gato (por ejemplo la mancha atenuada de cualquier sangre fresca o sangre conteniendo la sal del ácido Etilendiamino Tetrasético (EDTA). La técnica consiste en: Fijar las manchas de sangre en acetona graduada analíticamente, durante 15 minutos y se ventilan para su secado y son conservadas por 60 días a temperatura en un disecador sin deteriorar su antigenicidad. La fijación de las manchas de sangre se limpian rápidamente (20 a 30 segundos) con solución amortiguadora de fosfatos (Bufferado Salino) hasta remover cualquier residuo de acetona y células sueltas. Las manchas secas, son divididas y repasadas con un pincel encerado y colocadas dentro de una cámara húmeda y se le efectúan diluciones seriadas, por ejemplo en el suero de un paciente se diluyó en: 1:1, 1:5, 1:10, 1:20 y 1:4 en Bufferado Salino. Lo que hace las veces de cuantificaciones de anticuerpos (15).

Prueba del FOCMA. Esta prueba detecta anticuerpos en el suero (mas no en el virus mismo). El FOCMA está presente en la superficie de las células transformadas por el VLF, sin embargo, en los gatos infectados, títulos altos del FOCMA tienden a prevenir el desarrollo del Linfosarcoma. Un título de anticuerpos FOCMA superior de 1:5 en un gato negativo al virus (ELISA) y con anticuerpos antiviral, indican que el gato se recupera (15).

La terminación de la infección con el VLF, se caracteriza por la aparición de los anticuerpos virus-neutralizan-

tes en el suero. Las pruebas para éstos son laboriosas y llevan tiempo y económicamente no son prácticas para el diagnóstico de rutina (15).

Usando la prueba de anticuerpos contra el VLF es posible demostrar el estado inmune de los gatos y se plantean las siguientes posibilidades:

1. Si el gato muestra un título de anticuerpos de 1:5 o más se puede concluir que el animal fue infectado con el virus y produjo una respuesta inmune suficiente y que por lo tanto tiene una protección razonable contra infecciones subsecuentes (15).

2. Títulos de anticuerpos inferiores a 1:5 indican la probabilidad de crear defensas contra la reinfección (aproximadamente 2 de 3) (15).

3. Si el título de anticuerpos es negativo, el gato no tuvo protección contra el virus y puede tener un alto potencial para desarrollar una enfermedad relacionada con la LVFe. El gato puede no albergar el virus en este punto y por lo tanto, son necesarias las pruebas de rutina contra la LVFe cada 6 meses (ELISA). (15).

Si el resultado de la prueba LVFe es positiva no es necesario repetirla, suponiendo que el animal se recupere con el tiempo, los anticuerpos contra la LVFe podrán ser medidos cada 4 a 6 meses. La incubación del virus de la Leucemia Felina es de 4 a 32 semanas post-exposición y puede tomar uno de los tres siguientes cursos:

a) Viremia no detectable.

- b) Viremia por 2-16 semanas,
- c) viremia persistente por 3 años (15).

Si la prueba ELISA es negativa, los anticuerpos pueden ser medidos con IFA y es posible que el gato se encuentre en un estado temprano de infección, por estos se recomienda repetir la prueba en gatos negativos cada 4 a 6 meses (ELISA) (15).

En caso de que el gato sea positivo se realizan las pruebas en tres meses y nuevamente a los 6 y si los resultados son positivos probablemente permanecerán positivos indefinidamente (15).

Un resultado positivo de la LVFe indicará que el gato es un transportador del virus de la leucemia felina. Las pruebas nos indicarán si el gato padece cáncer o se encuentra desarrollando inmunidad o en el futuro podrá desarrollarla (26).

#### ALTERACIONES HEMATOLOGICAS CONCOMITANTES Y SU DIAGNOSTICO SERIE ERITROIDE

La hipoplasia Eritroide en los gatos es una de las 3 formas primarias en la que la LVFe se manifiesta. Se ha informado que se aislaron 3 nuevas clonas biológicas en LVFe (LVFe-C/FS 246, LVFe-C/Fa 27, LVFe-C/FZ 215) y que pueden reproducir a la enfermedad (38).

Los gatos infectados con la LVFe-C muestran episodios de regeneración eritroide esplénica con normoblastemia.

Estos eventos se han asociado con un incremento temporal del hematocrito antes de tener valores por abajo del valor de referencia (38).

Los gatos infectados con el VLF, muestran una disminución drástica en el número de los Precusores Eritroides Inmaduros (VFU-E) y ocurre aproximadamente a las 3 semanas de la infección (J. ADAMSON). Los gatos infectados con la LVFe-C muestran Hematopoyésis Extramedular (EMH), la cual es una condición normal en la hematopoyesis felina en los gatos de esa edad (38).

En la infección con la LVFe-C/SARMA los signos histopatológicos de Mielofibrosis y de Osteoclerosis, son detectados después de la quinta semana, pero se negativizan a la séptima (38).

La anemia asociada con las infecciones de la LVFe-C no proviene de la mieloptisis pues puede ocurrir en ausencia del complejo mielofibrosis-osteoclerosis. Este complejo es una secuencia secundaria a la anemia, las cuales pueden ser inducidas también por otros agentes (38).

El decremento en las unidades formadoras VFU-E, puede estar dado por afección de la inmunidad en las células infectadas, por efecto adicional de las células requerido para la eritropoyésis o por bloqueo directo de la diferenciación de los precursores eritroides y cuentan con una mayor involución de las células T en los gatos infectados con el VLF tipo C este afecta la capacidad promotora de la inhibición de la

eritropoyésis (38).

La anemia no regenerativa es un síndrome común en los gatos y el 70% de ellos son LVFe-positivos. Estas anemias resultan de las infecciones de los precursores eritroides resultando de ello anemia normocítica normocromica y sin evidencia de reticulocitosis. El pronostico es pobre, puesto que estos animales no son capaces de responder a su anemia (1).

Sólo el 15% de anemias en gatos con LVFe son negativas, debido al efecto estimulante inicial hacia precursores eritroides (1).

La LVFe causará también una condición no cancerosa conocida como: Anemia Aplástica, en la cual los eritrocitos los leucocitos y las plaquetas son destruidas en la médula ósea y no son reemplazadas (26).

La Aplasia Eritroide es una de las manifestaciones más comunes que ocurren en la LVFe, esta enfermedad es caracterizada por una anemia severa no regenerativa, con un incremento en las células mieloides y eritroides. Experimentalmente la infección en los gatos con el VLF, causa una rápida depleción de los precursores eritroides, pero no en los granulocitos y macrófagos. El mecanismo de una selectiva depleción de los precursores eritroides aun es incierto. La eritropoyésis en gatos, como en otras especies, esta bajo el control de una regulación hormonal (la eritropoyetina) (27).

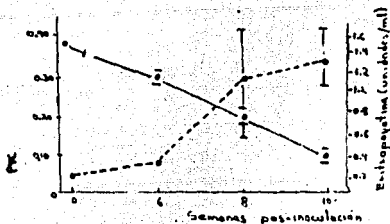
Los datos hematológicos informados por Zociba et al.

(27) se muestran en el cuadro 12. (27).

Los gatos presentaron una anemia no regenerativa severa y las concentraciones de Eritropoyetina determinadas en una biopsia, fueron de 0.47 unidades/ml, en los gatos anémicos comparados con 0.03 unidades/ml de los gatos normales. Estudios similares previos, muestran una correlación significativa ( $r=0.6678$ ,  $p < 0.05$ ), entre los títulos de eritropoyetina detectados con estos dos sistemas de ensayos (27).

El incremento progresivo en los títulos de la eritropoyetina provenientes de una preinoculación son de 0.02 unidades/ml a 1.23 unidades/ml 10 semanas después de la inoculación con el virus Kawakami-thielen de la leucemia felina.

CUADRO 12



Las significancias de las secuencias séricas de la eritropoyetina (experimento en células de hígado de ratón fetal, línea punteada) y el paquete del volumen celular (línea continua) en 6 gatos inoculados con VLF. La barra o línea vertical tiene una significancia en 2 semanas.

Los datos del cuadro anterior, sugieren que la Aplasia Eritroide Felina no es causada por un decremento de la actividad eritropoyetina en los gatos de experimentación excedió al nivel pos-stress inducido por punción subcutánea. El

incremento de los títulos de la hormona eritroide fueron atribuidos a un grado severo de anemia. Sin embargo, altos niveles de eritropoyetina circulante han sido detectadas en pacientes anémicos con leucemia aguda. (27).

La causa de la aplasia eritroide felina asociada con la leucemia felina es incierta. El incremento de la actividad de los factores humorales, los cuales estimulan la eritropoyesis, debe reflejarse en la depleción selectiva de los precursores eritroides, que son inductores de la aplasia eritroide. Una explicación alternativa para los elevados niveles de eritropoyetina, es que la leucemia felina interfiere en la formación, función ó derrame de receptores mismos que son necesarios para la diferenciación de la respuesta celular eritropoyética dentro de los eritroblastos. Las investigaciones están encaminadas a determinar los efectos del VLF en los precursores eritroides, receptores de la eritropoyetina (27).

#### SERIE PLAQUETAPIA

La regulación del volumen y del mecanismo del sistema plaquetario es complejo y pobremente comprendido. Sin embargo, se encuentra incremento de la trombopoyésis y con frecuencia se traduce con macrotrombocitosis. En algunas leucemias agudas adquiridas intervienen anomalías intrínsecas de los megacariocitos y producen alteraciones en las plaquetas y en el volumen plaquetario. La trombocitopenia acompaña por la Macrotrombocitosis y la vida media puede ser normal estar incrementada o disminuida. En modelos animales la macrotrombocitosis debiera ser investigada, así como el sistema

regulador de los megacariocitos (5).

Las infecciones por el VLF en los gatos, induce a - disfunciones hematológicas e inmunológicas. Algunas de las enfermedades humanas semejantes son: Preleucemia y Leucemia a guda, en las cuales la Macrotrombocitosis y las disfunciones plaquetarias son frecuentes. La Macrotrombocitosis y la Trombocitosis tienen forma de bizarra. La trombocitopenia transitoria ocurre en los gatos virémicos después de la exposición al VLF. En los gatos viremicos los megacariocitos y las plaquetas están infectadas y adquieren el antígeno de la LVFe (5).

La marcada macrotrombocitosis acompañada de trombocitopenia, se observa en la sangre de los gatos infectados-- con el LVFe-K (virus extraño de la LVFe) con incremento de la trombopoyesis. Estudios en los que se empleó Glutaraldehido fijado en los gatos infectados con la LVFe-K, se demostró que en terminos de volumen y de distribución también fueron macrocíticos pero tuvieron un incremento en el volumen fraccional normal (5).

La trombocitopenia en los gatos infectados con la - LVFe-K y su reducido tiempo de supervivencia plaquetaria, puede sugerir una estimulación de la trombopoyesis. El citoplasma megacariocítico, se incrementa sin el concomitante aumento de la membrana que es requerida para mantener una superficie de contacto normal en el sistema canalicular (5).

La trombocitopenia y la leucopenia ocurren durante



la infección del VLF, como una supresión de los megacariocitos y de las células del sistema mieloide en la médula ósea, posterior a una anemia hemorrágica causada por una extrema trombocitopenia y se acompaña de hemorragias de la boca, cavidad nasal, intestino y vejiga, esto fué observado en gatos positivos a la LVFe (33).

Enfermedades Microproliferativas: Estas son un reflejo de la infección por el VLF y de las células nucleadas de la médula ósea, éstas incluyen:

1.- RETICULOENDOTELIOSIS- es una proliferación del mesénquima y de las células hijas pluripotenciales (1).

2.- MIELOSIS ERITREMICA Y ERITROLEUCEMIA- es una proliferación de células eritroides nucleadas (eritroleucemia) con o sin (mielosis eritremica), proliferación de mieloblastos (precursores de los granulocitos) (1).

3.- LEUCEMIAS MIELOGENAS- proliferación de células precursoras de granulocitos, no es común como las leucemias linfoides y se conocen a 5 de ellas:

- a) Leucemia Neutrofilica.
- b) Leucemia Basofílica.
- c) Leucemia Eosinofílica. En las hembras no se encuentra asociada con la LVFe (linfoides).
- d) Leucemia Macacariocítica.
- e) Leucemia Monocítica (1).

La leucemia granulocítica crónica, es una enfermedad microproliferativa, caracterizada inicialmente por la pro

ducción excesiva de granulocitos maduros. Esta, presenta una anomalía cromosomal adquirida específica, el cromosoma Filadelfia, en la rama celular pluripotencial y consecuentemente en los precursores de todas las células sanguíneas. La enfermedad generalmente es crónica y presenta un curso benigno, la cuenta de las células sanguíneas blancas es alta y la médula ósea muestra hiperplasia mielóide con bajas hasta de un 10% en la cuenta de las células blasticas. Ocasionalmente predomina la línea celular eosinofílica, es por esto que la leucemia eosinofílica se observa como una variante de la leucemia granulocítica crónica (50).

Los casos informados de la leucemia eosinofílica en los gatos, está pobremente estudiada y los animales se han sacrificado. Considerando esta similitud de las dos leucemias, se puede especular que la leucemia eosinofílica en gatos, puede ser similar a la patogénesis de la leucemia granulocítica crónica y puede estar no asociada con la infección del VLF. Aun con esto, se cree que el VLF juega un papel importante en la patogénesis de la leucemia eosinofílica, induciendo alteraciones genéticas en la rama de las células hematopoyéticas. (50).

## TRATAMIENTO

Aun no se conoce un tratamiento efectivo, pero se incluye a: cirugía, radiaciones y quimioterapia. Algunos casos son tratados con una combinación de quimioterapia empleando agentes alcalinizantes, antimetabólicos y esteroides; del 50 al 60% de estos casos, presentan mejoría, sin embargo, el tiempo de sobrevivida es de tan solo 4 meses y todos los gatos permanecen positivos a la prueba de la LVFc (1).

Diferentes tipos de inmunoterapia se han usado, por ejemplo con los componentes sanguíneos, por infusión con sangre total, plasma o suero que inducen una regresión completa de linfosarcoma. Esta puede ser útil con actividad antileucémica y contra la fracción C5a del complemento (1).

Al inicio de la infección el gato puede ser tratado con dosis bactericidas elevadas, principalmente con antibióticos de amplio espectro (16,17,28).

Si el gato manifiesta fiebre y las drogas anticancer son temporalmente descontinuadas, ocurren leucopenia o trombocitopenia. Las drogas citotóxicas están contraindicadas en casos de leucopenia y de anemia. La Prednisolona y la Asparaginasa, son usadas inicialmente hasta que la médula ósea se regenera suficientemente para que se puedan aplicar drogas citotóxicas, si la inducción de remisión no puede ser ejecutada con las drogas mencionadas pueden usarse: Vinblastina, Adriamicina, Cisplatino, L-Asparaginasa y Metotrexato (16,17,28)

En casos de linfosarcoma, la Cortisona es la mas usada y no es tóxica como otras drogas anticancer (26).

La Prednisolona, Ciclofosfamida, Citosina, Arabisónido y Vincristina, son drogas empleadas para reducir el tamaño del tumor con mejoría en los signos clínicos. El efecto en las células es de tipo aditiva (16,17,28).

Las drogas son usualmente aplicadas por un período de 6 a 12 meses y la oportunidad de la curación es elevada-- (26).

#### POSOLOGIA

PRODUCTO	DOSIS Y DIAS DE ADMINISTRACION
Vincristina	0.75 mg/m <sup>2</sup> /1,8,15 y 22º día
Ciclofosfamida	300 mg/m <sup>2</sup> /1 y 22º día
Prednisolona	2 mg/kg/ día

Se aconseja que la Vincristina se administre a dosis de 0.75 mg/m<sup>2</sup> semanalmente en los días 1,8,15 y 22. Las Ciclofosfamidas a dosis de 300 mg/m<sup>2</sup> en los días 1 y 22 utilizando tabletas de 50 mg con dosis ajustadas a los 25 mg mas cercanos en el lado bajo de la dosis calculada. La Prednisolona se administra oralmente a una dosis de 2 mg/kg/día (9).

La Quimioterapia. Consta de tres estados o etapas:

- 1) Inducción o remisión.
- 2) Mantenimiento.
- 3) Recaida o terapia recurrente (16,17,28).

La aplicación de antibióticos, comida líquida, --

transfusiones sanguíneas y comidas forzadas, pueden ser requeridas (26).

La Cirugía. Este puede ser requerida para poder remover tumores (26).

En casos de linfosarcoma solitario, raramente son tratados con antibióticos y la incisión quirúrgica o la radiación son recomendadas (16,17,28).

Aparentemente con el tiempo, las células tumorales con frecuencia crean resistencia a las drogas empleadas, para la inducción y el mantenimiento ya que una reincidencia puede ocurrir. Es difícil alcanzar la segunda remisión, pero puede ocurrir con el uso de drogas a dosis iniciales altas o con el uso alternativo de drogas citotóxicas (16,17,28).

El tratamiento puede ser suspendido después de que la remisión fue completa la cual se presenta en aproximadamente 12 meses (16,17,28).

Kraut et al. plantean la hipótesis de que el sistema del complemento juega un papel para contener la infección latente y en sus investigaciones ha encontrado que la depleción del complemento está dada por la administración peritoneal del veneno de cobra (FVC), derivado de la especie Naja Naja (lote y número 74160, Cordis Miami Florida), experimentalmente administraron 200 unidades/kg. en 4 dosis divididas, en 24 horas a 5 gatos adultos Libres de Patógenos Específicos (SPF). Una semana después del tratamiento con el FVC, cuando la depleción del complemento estuvo presente en 3 de los 5 gatos

encontró que eran positivos para la p<sup>27</sup> en su sangre, médula ósea y en los mielomonocitos. 2 de los 5 gatos estudiados, 3 meses después no tenían evidencia de la expresión del virus en la sangre periférica ó en la médula ósea. El tratamiento con salina única, no indujo la replicación viral ni la replicación en la sangre o médula ósea en los gatos de estudio ( - 30).

En este estudio se encontró que los gatos tenían - disminución del complemento, por el tratamiento con el FVC - con incremento de la replicación viral de la médula ósea. En las células mielomonocíticas hubo elevados niveles de complejos circulantes, sugiriendo un papel para el complemento en la prevención de la reactivación viral. Estos grupos no mostraron viremia persistente, cuando fueron tratados con dosis de esteroides. Esta puede ser la diferencia en la calidad y la duración de la inmunosupresión (30).

En ocasiones el tratamiento no es efectivo y el animal puede morir. Las causas de muerte incluyen a: Anemia refractaria, infecciones por gérmenes oportunistas causadas por inmunosupresión debido a la quimioterapia o a la inmunosupresión directa de la LVFe (16,17,23).

## PREVENCIÓN

Historicamente las vacunaciones para prevenir enfermedades infecciosas en el hombre y en el animal, tienden a utilizar organismos muertos o con agentes vivos atenuados que produzcan infecciones pasajeras suaves o inmunidad duradera. En la actualidad esto ultimo habla de mejorar simulando la inducción natural de la inmunización efectiva (12).

La efectividad de la vacuna contra la leucemia felina previene la infección viral y las secuelas. Estas secuelas se manifiestan como inmunosupresión, la cual hace a los gatos susceptibles a otras enfermedades microbianas, neoplásicas o a las anemias aplásticas (34).

La vacuna está hecha a base de:

- . Virus muertos
- .. Virus atenuados
- ... Virus vivo o muerto extraído del tumor celular (34)

Las características de esta son:

- 1) La vacuna con virus vivo: suministra verdadera y efectiva protección, sin embargo, los gatos vacunados pueden cursar con viremia persistente y vierten virus infectantes a gatos no vacunados, es decir se vuelven infectantes (1).
- 2) Vacuna con virus muerto: es pobremente inmunógena y las hembras no adquieren elevada protección (1). Con esta vacuna un gran porcentaje de los gatos vacunados, cursan con fase virémica progresiva y tumores malignos después de iniciada la--

exposición (37).

3) Vacuna FOCMA: los anticuerpos anti-FOCMA proveen protección contra la transformación celular. La protección contra esta es buena, sin embargo, los gatos vacunados son susceptibles en forma silenciosa a las enfermedades degenerativas (1).

4) Vacuna subunidad envuelta al VLF: la vacuna consiste en un antígeno viral envuelto (gp<sup>70</sup> y p<sup>15E</sup>) libre de RNA viral. La cruzada elaborada de estas dos pueden aumentar su inmunogenicidad (1).

El VLF muerto (inactivado por luz ultravioleta o - tratamiento con formalina), induce anticuerpos neutralizantes en gatos adultos pero no en jóvenes. De hecho la vacuna de la LVFe, a base de virus muertos es la más susceptible contra la enfermedad en los controles no vacunados. El tumor de las células muertas fue una vacuna efectiva en la producción de inmunidad, hacia el tumor y protección de los gatos en contra de enfermedades neoplásicas subsecuentes. Sin embargo, esta vacuna no previene la infección inicial de la LVFe y los subsecuentes estados de portador (34).

Una vacuna bivalente, que es la combinación del tumor de células muertas y del VLF, fue probada con la esperanza de prevenir los estados viremicos y enfermedades neoplásicas. Los gatos a quienes se les aplicó la vacunación bivalente, fueron más susceptibles a la enfermedad de la LVFe que los controles, la combinación de la LVFe con la vacuna del tumor, proporciona la inmunidad protectora hacia el tumor (34).



Se ha encontrado que la proteína molecular (LVFe - p<sup>15E</sup>) proveniente del VLF (vivo o muerto) es inmunotóxica. - Esto es que la molécula de la LVFe p<sup>15E</sup>, es inmunosupresora para los gatos con funciones linfocíticas, así como los linfocitos humanos. La presencia de la p<sup>15E</sup> interfiere con la capacidad del gato para responder inmunológicamente hacia el VLF a un tenaz antígeno (FOCMA), por lo tanto esta proteína - dió a la vacuna propiedades del VLF muerto ó los antígenos tumorales muertos (34).

Recientes informes acerca de la producción y recuperación de las proteínas naturales del virus y aisladas del tumor de células de leucemia felina, se conoce experimentalmente que la vacuna puede proteger a más del 80% de los animales. Esta inmunidad, se refiere a la vacuna asociada al tumor soluble (STAV), que induce ambos tipos de inmunidad hacia la LVFe así como la inmunidad al tumor. Estudios subsecuentes han demostrado que el STAV protege igualmente a los gatos jóvenes y a los adultos (34).

Existen efectos indeseables que incluye a reacciones alérgicas, que pueden estar asociadas con vacunas preparadas a base de virus vivo o muerto (34).

La vacuna del STAV para la LVFe, contiene el antígeno necesario para producir anticuerpos neutralizantes hacia el virus, así como anticuerpos hacia el FOCMA (34).

El material del STAV aparentemente no tiene sustancias alérgicas. No se presentan reacciones de hipersensibilidad.

dad tipo 1, la cual es observada en los gatos vacunados, esto es probablemente por el material del STAV, es cosechado en cultivos libres de suero (medios de cultivo, proteínas de fetos de bovino). En adición el STAV, no suprime la respuesta inmune hacia el FOCMA, ni interfiere con las funciones inmunes hacia la vacuna con virus muerto. Richard Olsen propone que esto es debido a la ausencia de la  $p^{15E}$ , proteína inmunosupresiva normalmente asociada con viriones de la LVFe (34).

El desarrollo de la metodología para la producción del STAV, puede ser aplicable para otros sistemas de virus - particularmente, la aplicación puede ser dirigida hacia otras enfermedades por retrovirus (i.e., Anemia Infecciosa Equina) - y enfermedades que disminuyen el sistema inmune como la Diarrea Viral Bovina (34).

Una vacunación efectiva debe producir suficientes anticuerpos neutralizantes durante mucho tiempo, en adición con los anticuerpos dirigidos contra el FOCMA la  $p^{15E}$ , para que proteja contra los tumores y la inmunosupresión. Experimentalmente ha mostrado buenos resultados. La vacuna debe - contener la gp viral 70 y el FOCMA con sustancias inmunogénicas. La membrana proteica  $p^{15E}$  debe contener solo una pequeña fracción en forma de antígeno, porque como ya se mencionó, esta tiene una actividad inmunosupresora en grandes concentraciones (18).

El siguiente material inmunogénico puede ser considerado como una preparación vacunal:

1) Cultivos Celulares (producen virus vivos ó inactivados).

2) Virus Vivos ó Inactivados.

3) Productos Virales ó Celulares con estructuras externas gp<sup>70</sup>/gp<sup>35</sup>, FOCMA.

4) Antigenos Sintéticos.

5) Productos obtenidos por ingeniería genética (antigenos celulares precarióticos), después de la clonación de los genes virales respectivos (18).

Las células de la línea linfoblastoide FL-74 producen leucemia y de todos los tres subgrupos el FOCMA y sus cubiertas aplican la substitución de la línea usando células vivas inactivadas (Jarret et al.) que han probado su protección, todas las vacunaciones en los animales ó una infección de desafío, con altas dosis de la cepa virulenta LVFe han sido efectivas. Los miembros de la familia retroviridae se caracterizan por su capacidad de integrar su información genética dentro del DNA cromosomal del huésped. Los virus pueden interactuar con los genes celulares del huésped y escapar al ataque del sistema inmune. La vacunación con virus vivo produce tumores celulares, por lo cual no debe usarse y será desechada por razones éticas debido a que es un experimento genético incontrolable (19).

En paralelo Jarret et al. experimentalmente han probado una vacuna celular, tienen pruebas de virus purificados vivos obtenidos de células FL-74 cuya respuesta inmune de los

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

animales, fue insuficiente. No obstante Pederson et al. parecen haber obtenido mejores resultados usando un virus vivo-- (18).

Algunos retrovirus poseen una subestructura o cara externa lábil, donde esta la glicoproteína viral, separada de el virión y el virus que consecuentemente pierde su inmunogenicidad. Esta juega un papel decisivo en la producción y preparación del virus inactivado. Solo cuando la cara externa de las glicoproteínas formadas recientemente de partículas virales son fijadas en la membrana (e.g. por fijación de Formaldehído virus inactivado). Pero una vacuna comercial basada en esta metodología tuvo múltiples rechazos en el mercado (18).

El primer experimento para el desarrollo de la vacuna en contra de la LVFe fue hecha hace 10 años (1976). Usando los modelos de la leucemia en los ratones, en este se ha mostrado previamente el aislamiento de la glicoproteína viral - que es sustituible por la inmunización activa. Estos modelos experimentales, no tienen influencia para la LVFe debido a - que es muy cara y la producción de las cantidades necesarias de la gp<sup>70</sup> de la LVFe. Cuando bajas dosis de antígenos son aplicados en forma similar en ratones, Munsam et al. probaron la metodología para la ligadura covalente gp<sup>70</sup> con la p<sup>15E</sup>. De la porción hidrofílica gp<sup>70</sup> con la porción hidrofóbica - p<sup>15E</sup>, resulta la formación de una estructura como roseta, la cual manifiesta una fuerte inmunogenicidad, mucho mas que la

estructura monomera gp<sup>70</sup>. Los resultados obtenidos con las vacunaciones de estos tipos no son uniformes y no fué posible confirmar dicho resultado. Una posible explicación, es la aplicación de dosis bajas de antígenos, así como la acción inmunosupresora en que la p<sup>15E</sup> pueda jugar un papel (13).

Lewis et al. creen que si las células FL-74 secretan grandes cantidades de la gp<sup>35</sup> y el FOCNA, dentro del medio de cultivo y que el aislamiento del antígeno desde las células sobrenadantes, puede ser sustituible por el uso de una vacuna. En animales de experimentación, los anticuerpos han sido demostrados en contra del virus gp<sup>70</sup> p<sup>15E</sup> y el FOCNA; alrededor del 30% de las vacunaciones resistieron una infección de desafío (15).

Vacunaciones futuras con antígenos del virus de la leucemia felina serán constituidos probablemente por un polipeptido sintético, los cuales representan fragmentos inmunogénicos de la porción externa de la glicoproteína gp<sup>70</sup>. Munber et al. han usado anticuerpos monoclonales neutralizantes y los autores han identificado, la determinación antigénica de la gp<sup>70</sup> de la LVFe y han aclarado la subsecuencia de nucleótidos y aminoácidos, un oligopeptido sintético idéntico en secuencia con los péptidos con poder inmunogénico y capacidad protectora. Sus remanentes pueden demostrar que en el futuro jugarán un papel importante en la profilaxis de la LVFe, de acuerdo a la secuencia de aminoácidos (13).

He TC ATG GGA CCA AAT CTA GTC CTA CET CAT CCA AAA CCC CCA TCG gga  
↓  
Pro Ins MET GLY PRO ASN LEU VAL LEU PRO ASP GLN LYS PRO PRO SER glu

La línea superior muestra parte de la secuencia nucleótida, desde la capsida del virus (pero solo las letras superiores, las inferiores representan nucleótidos desde el vector), cada grupo del código de 3 nucleótidos son para un aminoácido (en el renglón inferior). La determinación de la cadena de a.a. de esta técnica fue sintetizada: esta mostró a los anticuerpos monoclonales neutralizantes (13).

La vacuna para la protección de los gatos en contra del virus de la leucemia felina, ha sido objeto de intensas e interesantes investigaciones desde que ésta fué reconocida (37).

El establecimiento de una inmunidad artificial activa contra la leucemia felina, puede ser por ejemplo lo conocido hasta ahora que: la envoltura del virus contiene 70,000--peptidoglicosilado (LVFe gp<sup>70</sup>). Este peptido contiene los mejores determinantes tipo específicos virales. Los anticuerpos de estos son determinantes neutralizantes hacia la infección felina por retrovirus (37).

Teóricamente cualquier vacuna inactiva con gp<sup>70</sup> purificada, debe inducir una protección inmunitaria en los gatos. Experimentalmente las vacunas de ambos tipos fallan, de hecho los gatos crean resistencia hacia la vacuna de la LVFe empezándose a hacer más susceptibles (37)

En la inmunoprevención de la enfermedad deben tomarse en consideración algunos aspectos de la patogénesis de la enfermedad destacando:

1) La susceptibilidad en los gatos para adquirir infección de la LVFe es seguida (entre 10 y 120 días) por un estado de viremia persistente acompañada de inmunosupresión. La viremia y la inmunosupresión, persisten hasta las manifestaciones clínicas de la LVFe (i.e. Linfomas y Anemia Aplásica). En la evaluación de la vacuna con virus muerto se encontró que su administración a gatos jóvenes, estimula la inmunosupresión similar a lo observado en los gatos enfermos. -- Una vacuna con virus muertos necesita que esté libre de la -- proteína inmunosupresiva p<sup>15R</sup> (35).

2) Se deberá considerar que la vacuna de la leucemia felina y la infección, culminan la transformación maligna (cancer). Los gatos infectados con el virus y que no producen anticuerpos contra el FOCMA, generalmente sucumben a la enfermedad. En contraste, los gatos que producen altos títulos de anticuerpos hacia el FOCMA, se mantienen libres de la enfermedad y son resistentes a futuras infecciones (35).

Con respecto a la vacunación con el STAV son necesarios los siguientes criterios:

- a) Este no produce ningún efecto adverso en los gatos jóvenes.
- b) Lo más importante es que protege a los gatos jóvenes y a los adultos, al comienzo de la viremia y de la enfermedad (35)

Alternativamente la vacuna del tumor celular puede

prevenir subsecuentemente el desarrollo de las neoplasias, porque los antígenos de la LVFe y las del tumor de las membranas celulares (i.e. FOCMA) son antigénicamente diferentes. - Con la vacunación de la LVFe no se espera la producción de tumores ni la disminución de la inmunidad, pero la vacuna del tumor celular no previene la viremia. Olsen et al. demostraron que la vacuna del virus-muerto, induce anticuerpos virus-neutralizantes en los gatos adultos pero no en los jóvenes. Los gatitos necesitan adquirir los anticuerpos de la madre-- (inmunidad pasiva adquirida), en donde se protegen de la enfermedad y la infección de la LVFe. Los experimentos muestran la inducción de la inmunidad activa hacia la LVFe en los gatitos que tienen fallas en la inmunidad. De hecho los gatos vacunados con el virus-muerto, tienen un crecimiento tumoral - después de la exposición al virus oncogénico de la leucemia - felina (35).

La vacuna tumoral celular, fue preparada con una línea celular establecida de células linfoblastoides felinas (FL-74) originalmente establecidas por Theilen et al. (36).

La vacuna del tumor celular muerto (FL-74), produce anticuerpos FOCMA en los gatos jóvenes, pero no induce anticuerpos virus-neutralizantes (36).

Los gatos jóvenes que reciben la vacunación bivalente (FL-74 muerto y la LVFe muerta), no muestran protección significativa en contra de la viremia o del desarrollo de los tumores malignos. La vacuna monovalente en los gatos (FL-74



desarrolla títulos de anticuerpos FOCMA (1 en 32) comparado con los gatos viremicos (FOCMA anticuerpos negativos) y que e ventualmente desarrollaron linfosarcoma (36).

La vacuna de la LVFe muerta es bastante efectiva, -- en la producción de anticuerpos neutralizantes en los gatos a dultos, los gatitos que tomen calostro de madres vacunadas - son resistentes a la viremia de la LVFe y a tumores (36).

La vacuna de la LVFe muerta o la vacuna de la LVFe constituida por la cubierta proteica viral (LVFe  $\text{p}^{70}$ ) induce una producción alta de anticuerpos neutralizantes con producción activa de la inmunidad. La vacunación de las hembras - preñadas con la vacuna que tiene virus muerto aparentemente - protege a la progenie lactante (36).

Olsen et al. descubrieron que la vacuna bivalente LVFe/FL-74 induce bajos títulos de anticuerpos FOCMA que el - FL-74, vacuna celular monovalente. La vacuna bivalente no dá la misma protección contra la enfermedad maligna, lo que si-- es dado por la vacuna unica de la FL-74. Estudios subsecuentes han astrado que la proteína 15,000 Dalton ( $\text{p}^{15B}$ ) proveniente de la LVFe produce: 1) la supresión de la función de los linfocitos felinos y 2) la supresión de la inmunidad causando tumores (36).

La efectividad de la vacuna soluble, en la prevención de la viremia de la LVFe y la inducción de títulos de an ticuerpos del FOCMA puede asegurarse por la ausencia de la proteína  $\text{p}^{15B}$  supresora (36).

La vacuna celular del FL-74, es protectora contra el desarrollo de los tumores malignos y no es satisfactoria para la inmunoprevención del cancer y no protege contra el establecimiento persistente de la viremia. No solo los gatos viremicos manifiestan incremento de la infectividad del virus. Esto representa un factor en la transmisión horizontal de la LVFe en los gatos, pero todos los viremicos persistentes, deben ser considerados para el desarrollo de alguna enfermedad relacionada con la LVFe y no necesariamente serán enfermedades neoplasicas (36).

La vacuna de la LVFe atenuada, muestra algunas desventajas. Primero en los gatos adultos puede producir una viremia y la enfermedad en los gatitos provoca un incremento en la susceptibilidad. Es posible la reconversión genética de la LVFe atenuada (genero vacunal), hacia un género viral oncogénico (36).

La ventaja de la vacuna infecciosa de tumor soluble es que no solo previene la fase viremica de la enfermedad, sino que está libre de las partículas virales infecciosas, de células tumorales y de la infectividad potencial del nucleocapsido (36).

## RESULTADOS

En un estudio realizado por Pedersen y Merick en-- una población de 400 gatos recuperados de la LVFe que estuvieron en sus casas en un periodo de 0.5 a 6 años, 52 de ellos desarrollaron en un mayor o menor grado, lesiones. Solo 2-- gatos desarrollaron una infección confirmada por la LVFe (cuadro 3) (43).

### CUADRO 3

#### ANALISIS DE LOS PROBLEMAS ENCONTRADOS EN GATOS RECUPERADOS DE LVFe DE UN TOTAL DE 400 GATOS

CONDICIONES ASOCIADAS A LA ENFERMEDAD	NUMERO DE GATOS
Enfermedades respiratorias bajas Recurrentes	8
Enteritis Crónica (alergia a los alimentos)	7
Gingivitis crónica	7
Sinusitis recurrente ó crónica	4
Granulomas eosinofilicos	3
Muerte accidental	3
Cardiopatias congestivas	3
Epilepsia idiopática	3
Síndrome urológico felino	2
Peritonitis infecciosa felina (PIF)	2
Linfosarcoma (LVFe-Negativa)	

-Forma Típica	1
-Forma Adrenal y Renal	1
Fibrosarcoma (LVFe-Negativa)	
-Solitario	1
-Metastásico	1
Peritonitis(severa)	1
Úlcera corneal herpética	1
Asma bronquial	1
Fiebre de origen desconocido	1
Enfermedad mieloproliferativa (LVFe-positiva)	1
Enfermedad relacionada con la LVFe (Rinitis recurrente, LVFe-positiva)	1

---

Fuente: Pedersen, N.C. (1984)

Los datos de un estudio hecho por Allan P. et al. indican que una viremia, persistente y una enfermedad asociada a la LVFe ocurren en los siguientes porcentajes de gatos inoculados:

1.- Recién nacidos	100%	4.- 1 a 3 años	50%
2.- 2 semanas a 2 meses	85%	5.- 4 a 8 años	36%
3.- 4 meses a 1 año	15%	6.- 9 años	14%

En las investigaciones de Nolte y Gardner encontraron que la producción del virus se detectó en 32% a 59% de los cultivos después de incubaciones de 6 a 37 días (33).

La infección fetal ha sido descrita por Bojko et al. y encontraron que en 3 de 5 gatos jóvenes, concebidos por hem

bras portadoras latentes del R-LVFe presentaron infección latente en su médula ósea. Los anteriores resultados difieren de Pedersen y Merick (43).

Pacciti y Jarret en un estudio realizado en una población de 19 gatos, encontraron que 36 semanas después de la primera exposición al VLF, la mitad de los gatos (56%), tenían una infección latente, pero decrecía con el tiempo y solo un 14% después de 38 semanas eliminaban al virus de su médula ósea, resultando una completa y aparente recuperación de la infección. Por lo tanto se llegó a la conclusión de que una pequeña proporción de células inmaduras en la médula ósea están infectadas latentemente y que estas eventualmente se diferencian para abandonar a la médula ósea (libre de células infectadas). Alternativamente cualquiera de estas células infectadas que forman virus, pueden ser eliminadas por la respuesta inmune (cuadro 6) (40).

CUADRO 6 LATENCIA DEL VLF EN GATOS SEMANAS DESPUES DE LA EXPOSICION

SEMANAS	36			64			88			110			138		
	EVB	VNA	F	EVB	VNA	F	EVB	VNA	F	EVB	VNA	F	EVB	VNA	F
1	+++	0	0	+++	0	0	Muerto								
2	+++	0	16	+++	0	2	+++	0	0	+++	0	2			
3	+++	0	0	+++	0	2	+++	0	0	+++	0	2			
4	++	8	64	++	8	8	++	2	4	++	6	8	++	4	16
5	++	32	256	---	32	32	---	32	64	---	64	64	---	16	128
6	++	64	32	---	16	32	---	64	64	---	64	64	---	8	32
7	++	128	64	---	128	32	---	64	16	---	64	128	---	16	64
8	++	64	128	---	16	32	---	64	16	---	64	32	---	16	256
9	++	8	32	---	32	64	---	64	64	---	64	64	Muerto		
10	++	32	8	---	16	16	---	64	8	---	32	52	---	8	64

CUADRO 6 (continuación)

LATENCIA DEL VLF EN GATOS SEMANAS DESPUES DE LA EXPOSICION															
GATO	EV8	VNA	F	EV8	VNA	F	VNA	EV8	F	VNA	EV8	F	VNA	EV8	F
11	---	64	16	---	32	64	---	64	128	---	64	128	---	16	256
12	---	128	128	---	32	128	---	64	64	---	64	328	---	8	64
13	---	64	16	---	32	16	Muerto.								
14	---	8	16	---	8	8	---	16	4	---	16	66	---	8	16
15	---	8	8	---	4	4	---	8	8	---	2	16	---	4	16
16	---	64	4	---	64	32	---	64	8	---	64	64	---	8	256
17	---	32	16	---	64	8	---	64	16	---	64	32	---	16	32
18	---	16	32	---	16	32	---	32	32	---	64	32	---	16	64
19	---	2	2	---	6	8	---	2	2	---	4	32	---	2	4

Los estudios de Lutz y Pedersen en algunas poblaciones han mostrado que más del 90% de los gatos pueden tener anticuerpos contra el virus (31).

Rojko et al. hipotetizan de que la LVFe, Peritonitis Viral Felina (PIVF) y la Panleucopenia Felina (PLVF), interactúan entre los gatos y que su entrada es debido al tropismo linforeticular y a la diseminación sistémica asociada a los leucocitos una viremia y replicación en los tejidos hemolinfáticos e intestinales. Esta asociación ha sido atribuida a la gran susceptibilidad del PIVF en gatos inmunosuprimidos por la LVFe. Se piensa también que el virus del Sarcoma Felino (VSFe), eleva su patogenicidad cuando recombina con el VLF (26,39).

En sus estudios Jarret menciona que los gatos positivos a las pruebas de ELISA y negativos a IFA deberán analizarse nuevamente en tres meses; en caso de que la prueba ELISA sea positiva, indicara que el paciente tiene leucemia (24, 28,30).

Lutz y Pedersen, al comparar los resultados de la prueba IFA y ELISA en 626 gatos, encontraron que la correlación entre la prueba de IFA y la de ELISA fue de 94.7%, cuando la lectura de ELISA había sido interpretada como negativa. Cuando las lecturas de ELISA fueron consideradas como positivas, la correlación disminuyó al 87.1%. Una proporción pequeña (2.8%) de todas las muestras, fueron negativas (2.7%) y como positivas (1.1%) en ELISA, pero fueron repetidamente negativas en las pruebas de IFA. Solo el 0.5 al 2.7% de las muestras del grupo analizado fueron negativas para ELISA y positivas a IFA (cuadro 11) (30,31).

CUADRO 11

COMPARACION DE LOS RESULTADOS DE LA PRUEBA IFA Y ELISA

Pruebas de la Leukassay F

	++	+	±	-	
	+ 20.3%	7.8%	0.3%	0.5%	a) 374 ejemplos de gatos
IFA	- 1.3%	1.9%	5.3%	62.5%	obtenidos de 2 labora-
					torios comerciales.
	+ 7.7%	6.0%	0%	2.7%	b) 22 ejemplos de 144 ga-
IFA	- 0.2%	4.5%	12.5%	64.7%	tos que viven con mul-
					tiples gatos caseros.

	+	0%	0%	0%	0%	c) 30 ejemplos de 30
IFA	-	0%	0%	0%	100%	gatos libres de pa- toógenos específicos.
	+	14.9%	7.0%	0.2%	1.3%	Intermedio de a), b) y
IFA	-	1.1%	2.7%	7.7%	65.2%	c) (626 ejemplos).

++ Positivo intenso + Positivo moderado  
+ Medianamente positivo - Negativo

---

Fuente: Lutz, H. (1983)

Bouce et al. estudiaron a gatos adultos infectados con la LVFe-K y encontraron marcadas macrotrombocitosis y/o trombocitopenia en la sangre periférica (5).

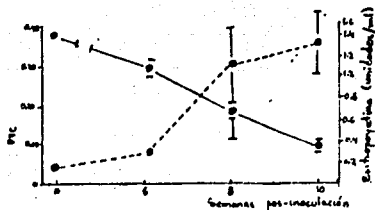
Por otra parte Allan, P. afirma que la anemia no regenerativa es un síndrome común en los gatos y que el 70% de ellos son LVFe positivos. Estas anemias asociadas al VLF resultan de las infecciones de los precursores eritroides. El pronóstico es pobre ya que estos animales no responden a su anemia. Solo el 15% de anemias en gatos con LVFe son regenerativas y es propia del efecto estimulante inicial hacia los precursores eritroides y es frecuente que resulte una anemia no regenerativa (1).

Kociba et al. investigaron en 9 gatos la ocurrencia natural de la anemia asociada con la infección del VLF e informaron que existe anemia no regenerativa severa y las concentraciones de la eritropoyetina fueron de 0.47 unidades/ml en los gatos enfermos, comparados con 0.3 unidades/ml en los



gatos normales (cuadro 12) (27).

CUADRO 12



Las significancias de las secuencias sericas de la eritropoyetina (experimento en células de hígado de ratón fetal, línea punteada) y el paquete del volumen celular PVC (línea continua) en 5 gatos inoculados con virus de leucemia felina, la barra o línea vertical tiene una significancia en  $\pm$  SEM.

Fuente: Kociba, G. J. (1985).

Olsen y Lewis afirman que la vacuna contra la Leucemia Felina obtenida de virus muerto, induce anticuerpos neutralizantes en gatos adultos pero no en jóvenes. Esta vacuna no previene la infección inicial de la LVFe y los subsecuentes estados de portador. Los mismos autores informan que la vacuna asociada al tumor soluble (STAV), induce ambos tipos de inmunidad hacia la LVFe así como la inmunidad al tumor. Estudios subsecuentes han demostrado que el STAV protege igualmente a los gatos jóvenes y a los adultos (34).

Horzinek demostró que la vacunación con virus vivo produce tumores celulares por eso no debe usarse y será deseada por razones éticas, debido a que es un experimento genético incontrolable (12).

Hunsman et al. probaron la vacuna obtenida por la ligadura covalente gp<sup>70</sup> con la p<sup>15E</sup> dando la gp<sup>85</sup>, la cual manifiesta fuerte inmunogenicidad, mucho mas que la estructura monomera gp<sup>70</sup> y los resultados obtenidos con las vacunaciones de estos tipos no son uniformes y no fué posible confirmar dichos resultados (18).

Olsen et al. en sus estudios probaron que la subunidad viral STAV previene la infección de la LVFe y al linfosarcoma y a las enfermedades asociadas tales como la Inmunodeficiencia Adquirida Felina y a la Anemia Aplastica (36).

La vacuna Bivalentemente (FL-74) muerta y la LVFe muerta no da la misma protección contra la enfermedad maligna, - lo que si es dado por la vacuna unica de la FL-74 (Olsen et al.) (36).

Kraut et al. en sus investigaciones encontraron que la depleción del complemento está dada por la administración peritoneal del Factor de Veneno de Cobra (FVC). Se experimentó en 5 gatos libres de patogenos específicos (SPF), 2 de los 5 gatos estudiados, 3 meses después no tenían evidencia de la expresión del virus en la sangre periferica o en la médula ósea (28).

## DISCUSION

La Leucemia Viral Felina (LVFe) ó Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida Felina (SIDAF), es un problema mundial en la salud pública felina porque los mecanismos de transmisión son varios y por las condiciones de presentación del mismo. Es importante considerar que un gato con signología positiva está infectado y es infectante y que la etapa terminal de el síndrome, generalmente se presenta en días o meses después de que se efectuó la prueba de ELISA, maximo cuando se encuentran blastos de sangre periférica. Una limitante es que hasta el momento no existe una vacuna efectiva ni tratamiento curativo y las acciones que son factibles de efectuar en el momento son de tipo preventivo. En éste punto es necesario, difundir la información sobre el tema porque el MVZ y las demás personas que conviven con gatos, consideren que si bien el gato es un animal de compañía, también puede provocar en el humano diferentes patologías. Con base en la información obtenida de éste estudio recapitulativo, sugerimos que el MVZ solicite el laboratorio la prueba ELISA para investigar anticuerpos contra el virus de la leucemia felina y que forme parte del estudio rutinario y complementario en el control del gato sano y en aquellos gatos que tengan signología compatible que sugiera algunas de las patologías relacionadas al SIDAF (Anemia, Panleucopenia, etc.).

LITERATURA CITADA

- 1.- Allan, P.: Feline Leukemia Virus., Vet. Prof. Topic. Small Anim., 8:4-II (1983)...
- 2.- August, J.R.: Feline Infectious Diseases T. Feline Leukemia Virus: Epizootology and Control., Vet. Techn., 7:49-53 (1986).
- 3.- Bedford, P.C.: Feline Leukemia Diagnosis., Vet. Rec., 108: 178 (1981).
- 4.- Boletín SAPH.: Comisión Mexico Americana Para la Prevención de la Fiebre Aftosa: Dirección General de Sanidad y Protección Agrícola y Forestal., Mexico, D.F., No. 23 Enero 1987 pag. 37.
- 5.- Boyce, J.T. and Jacobs, R.M.: Feline Leukemia Virus-Induced Thrombocytopenia and Macrothrombocytosis in Cats., Vet. Pat., 23:16-20 (1986)
- 6.- Engelman, R.W.; Tyler, R.D., and Trang, L.Q.: Clinico Pathology Responses in Cats With Feline Leukemia Virus-Associated Leukemia-Lymphoma Treated With Staphylococcal Protein A., Am. J. Path., 118:367-373 (1985).
- 7.- Floyd, B.S. and Suter, P.F.: Granules of Blood Eosinophils are Stained Directly by Anti-immunoglobulin Fluorescein Isothiocyanate Conjugates., Am. J. Vet. Res., 44:2060-2063 (1983).
- 8.- Foonhe, S.F., and Woody, B.J.: LVE: I Etiology, Epizootology and Pathogenesis., Mississippi, Vet. J., 20:18-20 (1986)
- 9.- Garcia, E.M.: Ensayo Inmuno Enzimatico (ELISA) para el---

- Diagnostico de la LVFe (ELISA-LVFe)., Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autonoma de Mexico., Mexico, D.F., (1987).
- 10.-Garcia, ERM.: Enfermedades Linfoproliferativas en Perros y Gatos, Congreso Nacional. AMNVEPE. Ixtapa Zihuatanejo, Gro. 1987 ppg. 14-19., Edit. AMNVEPE. Mexico, D.F. (1987).
  11. Garcia, ERM., Posiles, M.R., Fernandez, M.J. y Luna, G.F.; Leucemia Viral Felina. Metodos de Laboratorio para su Diagnostico., Memorias del Primer Congreso Nacional de Patologia., Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de Mexico. México, D.F., (1987)
  12. Gardner, E.M.: Feline Oncogenic Viruses Abriew Overview., MOD. Vet. Pract., 61:127-129 (1980).
  13. Grindmen, C.E.: Ultrastructural Morphology of Leukemic Cells in the Cat., Vet. Pathol, 22:147-155 (1985).
  14. Hansen, H.A., and Hill, R.J.: Measurement and Significance of Feline Leukemia Virus Antibodies., Fel. Pract., 10:16-17, 19 (1980).
  15. Hansen, H.A., and Robinson, C.R.: FeLV Antibodies., MOD. Vet. Pract., 61:729 (1980).
  16. Hawkins, E.C., Johnson, L. and Pedersen, N.C.: Use of Tears for Diagnosis of Feline Leukemia Virus Infection., J. Am. Vet. Med. A., 108:1031-1034 (1986).
  17. Neelip, T.M. and Robinson, C.R.: FeLV Infection., Mod. Vet Pract., 54: 943-944 (1933)..
  18. Horzinek, C.M.: Feline Leukemia Profilaxis., J. Small.

- Ani. Pract., 27:342-352 (1986).
19. Intervartolo, C.: Feline Leukemia Virus., Vet. Techn., 5:351-352 (1984).
  20. Jarret, O.: Feline Leukemia Virus Diagnosis., Vet. Rec., 106: 513 (1980).
  21. Jarret, O.: Feline Leukemia Virus., In Pract., 7:125-126 (1985).
  22. Jarret, O.: Recent Advances in the Epidemiology of Feline Leukemia Virus., Vet. Annual., 23: 287-293 (1983).
  23. Jones, B.R.: Feline Leukemia Virus Testing., N.Z. Vet. J., 31:145-146 (1983).
  24. Jones, B.R.: Feline Leukemia Virus Testing., N.Z. Vet. J., 30:161-(1982).
  25. Khan, E.D. and Mia, S.A.: Field Evaluation of Leukassay F an FeLV Detection Test Kit., Fel. Pract., 10:41,44-45 (1980)
  26. Knech, C.D.: Feline Leukemia Virus (FeLV)., Fel Pract., 12: 21-24 (1982).
  27. Kociba, J.G., and Lanje, D.R.: Serum Erythropoietin Changes in Cats With Feline Leukemia Virus Induced Erythroid Aplasia., Vet. Pat., 20:548-552 (1985).
  28. Kraut, E.H., Rojko, J.L., and Olsen, R.C.: Effects of Cobra Venom Factor Treatment on Latent Feline Leukemia Virus Infection., J. Vir., 54:373-375 (1985).
  29. Zupp, A.H.: Diagnostico Clínico y Tratamiento. Edit EL Manual Moderno, S.A., Mexico, D.F. 1982.

30. Lutz, H., and Pedersen, C.N.: Course of Feline Leukemia Virus Infection and its Detection by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay and Monoclonal Antibodies., Am.J.Vet., Res. 44:2054-2059 (1983).
31. Lutz, H., and Pedersen, C.N.: Detection of Feline Leukemia Virus Infection., Fel. Pract., 10:13,16-17,20-23 (1980).
32. Mochozuki, M., and Jarret, O.: Haemadsorption and Haemagglutination by Feline Leukemia Viruses., J. Gen. Virol., 66:385-389 (1985).
33. Nolte, J., and Gardner, L.: Suspected Coumarin Toxicosis in an FeLV Positive Cat., Fel. Pract., 14:20-21,24 (1984).
34. Olsen, R.G., and LEWIS, M.: Feline Leukemia Vaccine Efficacy Testing in a Large Multicat Household. Fel. Pract., 10:13-16 (1980).
35. Olsen, R.G., and Lewis, M.: New Approach to Feline Leukemia Immunoprevention: Soluble Tumor Cell Vaccine., Cal. Vet., 34: 11-13 (1980)
36. Olsen, R.G., and Hoover E.A.: Immunoprevention of Feline Leukemia. Fel. Pract., 9:16-18,20 (1980)
37. Olsen, R.G.: An Innovative Technique Produces a Feline Leukemia Virus Vaccine., Vet. Medicin., 80:61-64 (1985).
38. Onions, D., and Jarret, O.: Selective Effects of Concurrent Viruses on the Susceptibility of Cats to the Feline Leukemia Viruses and Disease., Fel.Pract., 15:30-31(1985)
39. Rojko, J.L., and Perdzock, M.L.: The effects of Concurrent Viruses on the susceptibility of Cats to the Feline Leu

- kenia Viruses and Disease., Fel. Pract. 15:30-31 (1985).
40. Pacitti, A.M., and Jarret, O.: Duration of the latent State in Feline leukemia Virus INfections., Vet. Rec., 117:472-474 (1985).
41. Pacitti, A.M., and Jarret, O.: Transmision of Feline Leukemia Virus in the Milk of a non Viraemic Cat., Vet. Rec., 118:321-324 (1986).
42. Pedersen, N.C., and Ott, R.L.: Evaluation of a Commercial Feline Leukemia Virus Vaccine for Immunogenicity and Efficacy. Fel. Pract., 15:7-20 (1985).
43. Pedersen, N.C., and Merick, S.M.: The clinical Significance of latent Feline Leukemia Virus INfection in Cats. Fel. Pract., 14:32-35, 38-38-39, 41-48 (1984).
44. Prier, J.E., Prier, S.G., and Streit, L.P.: Lymphosarcoma of the Urinary Tract and Subsequent Endemic Focus of Feline Leukemia., Cal. Vet., 34:20-21 (1980).
45. Rasmussen, G.: Feline Leukemia Virus and Feline Lymphosarcoma., Iowa State Veterinarian., 44:7-11 (1982)
46. Schneider, J., Falk, W. and Hunsmann, G.: Envelope Polypeptides of Feline Leukemia Virus: Purification and Structural Analysis., J. of Vir., 33: 597-605 (1985).
47. Snyderman, D., and Cianciolo, C.J.: Immunopressive Activity of the of the retroviral envelope protein p and its possible Relationship to Neoplasia., Immunology Today., 5: 240 (1984).



48. Stephens, L.C., King, G.K., and Jardine, J.I.: Attempted Transmission of a Feline Virus Associated Liposarcoma to Newborn Kittens., Vet. Pathol., 21:614-616 (1984).
49. Tizard, I.R.: Pruebas Basadas en Marcado con Enzimas e Inmunofluorescencia. Inmunologia Veterinaria., Edit. Interamericana., Mexico, D.F. 1983 ppg 122-126.
50. Toth, S.R., Nash, A.S., and Mc. Ewan, A.M.: Chronic Eosinophilic Leukemia in Blast Crisis in a Cat Negative for Feline Leukemia Virus., Vet. Rec., 117:471-472 (1985).