



7
24

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

División de Estudios Profesionales de la
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

**INMUNOTERAPIA E INMUNOPROFILAXIS EN LEUCEMIA
VIRAL FELINA: ESTUDIO RECAPITULATIVO**

T E S I S

PARA LA OBTENCION DEL TITULO DE:

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A:

REYNA GUADALUPE ARENAS SANTAMARIA



Asesores: MVZ Laura Patricia Noé Martínez

MVZ Francisco Javier Basurto Alcántara

México D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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 esta 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.

**INMUNOTERAPIA E INMUNOPROFILAXIS EN LEUCEMIA VIRAL FELINA: ESTUDIO
RECAPITULATIVO**

**Tesis presentada ante la
División de Estudios Profesionales de la
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia**

de la

**Universidad Nacional Autónoma de México
Para la obtención del título de
Médico Veterinario Zootecnista**

Por

Reyna Guadalupe Arenas Santamaría

**Aseores : MVZ Laura Patricia Noé Martínez
MVZ Francisco Javier Basurto Alcántara**

México, D.F.

1996

Dedicatorias

Con amor y admiración a mi Mamí, porque con su ejemplo me ha enseñado que la vida no es una carrera de velocidad sino de resistencia.

A mi familia (Sasayo, Flor, Hector, Fernando, Isaac, Dany, Carito, Hectorín, Mónica, Mimi) por su apoyo y cariño.

A Pepe y Mary aunque ya no están aquí.

A mi segunda familia: Chula, Bertha y Felipe por su cariño y amistad

A Am-nys y todos los que han llegado después, gracias por existir.

Y muy en especial a ti José Luis por ser... muy especial.

Nadie fue ayer,
ni va hoy,
ni irá mañana
hacia Dios
por este camino
que yo voy,
Para cada hombre guarda
un rayo nuevo de luz el Sol...
y un camino virgen
Dios.

León Felipe

AGRADECIMIENTOS

A la MVZ Patricia Noé por su paciencia, apoyo y tiempo en la elaboración de este trabajo.

Al MVZ Francisco Basurto por su interés y apoyo.

A todos mis profesores, compañeros y amigos, porque de alguna manera me han ayudado a continuar cada día con grandes y pequeños detalles.

A los MVZ Orbelin Soberanis Ramos, Juan Carlos Paredes Medina, Ma. Verónica Bandera Miranda y Herlinda Lemus Márquez por su paciencia y gran ayuda en la elaboración de este trabajo.

CONTENIDO

	Página
RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
AGENTE ETIOLOGICO	3
PATOGENIA.....	7
DIAGNOSTICO.....	13
INMUNOPROFILAXIS	20
INMUNOTERAPIA.....	30
CONCLUSIONES.....	36
LITERATURA CITADA.....	39

RESUMEN

ARENAS SANTAMARIA, REYNA: Inmunoterapia e Inmunoprofilaxis en Leucemia Viral Felina: Estudio Recapitulativo (bajo la dirección de: MVZ Laura Patricia Noé Martínez y MVZ Francisco Javier Basurto Alcántara).

Se consultaron diferentes bancos de datos del Sistema BIVE de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM; Sistema Med-Line de la Facultad de Medicina, UNAM; Instituto de Oncología, Centro Médico Siglo XXI y Dirección de Sanidad Animal, así como libros especializados en el tema en sus más recientes ediciones. El periodo de revisión comprendió de enero de 1990 a marzo de 1996; seleccionando la información con base en cinco capítulos: agente etiológico, patogenia, inmunoprofilaxis e inmunoterapia. Concentrando, resumiendo y analizando la información de investigaciones y avances sobre inmunoterapia e inmunoprofilaxis en Leucemia Viral Felina durante los últimos seis años. Las conclusiones son dadas bajo un enfoque clínico, dando opciones de pruebas diagnósticas más accesibles dependiendo del grupo de riesgo al que pertenezca el paciente, así como posibles calendarios de vacunación y terapias alternativas en caso de gatos seropositivos, también se concluye sobre prevención y control para grupos de alto y bajo riesgo.

INTRODUCCION

La Leucemia Viral Felina (LVFe), objeto del presente estudio recapitulativo, es causada por retrovirus, identificado como tal por Jarret *et al* en 1964, hecho clasificado como punto clave en la oncología viral, ya que antes de ésto, los retrovirus conocidos que afectan a otras especies, no eran utilizados como modelos para establecer analogía con la infección en los seres humanos.

Así como la epidemia del SIDA humano ha emergido en los últimos diez años, han surgido de manera explosiva los esfuerzos por eliminar o controlar a los retrovirus, o bien estimular la inmunidad en contra de ellos. La LVFe se ha visto, por lo tanto, involucrada en diversos estudios y representa un modelo funcional en el desarrollo de las investigaciones relacionadas directamente con el SIDA.

Independientemente de su contribución en la medicina comparativa, los estudios sobre LVFe como tal deben formar parte del conocimiento esencial de cualquier clínico dedicado a Pequeñas Especies, ya que los gatos son el segundo paciente más frecuente en la práctica diaria.

Por lo tanto el presente estudio busca sintetizar y darle a través de las conclusiones un enfoque práctico a un tema tan extenso como lo es el conocimiento de LVFe.

Esperando sea de utilidad lo aquí resumido para todo aquel interesado en el tema, o bien pueda ayudar de alguna manera a quien lo único que necesite sea algo de información para consulta rápida.

INMUNOTERAPIA E INMUNOPROFILAXIS EN LEUCEMIA VIRAL FELINA: ESTUDIO RECAPITULATIVO

AGENTE ETIOLOGICO

El virus de la Leucemia Felina (LVFe), es miembro de la familia Retroviridae, una familia que comprende una amplia gama de virus de interés veterinario (3,13,21,25).

El término retro, que da el nombre a la familia, significa inverso y es relativo a la enzima transcriptasa inversa, que es una ADN polimerasa dependiente de ARN, que permite que el virus produzca copias de ADN de su genoma ARN, formando ADN de doble cadena circular que se integra en los cromosomas celulares (3,4,17,21,41,48,94).

La primera clasificación de los retrovirus oncogénicos fue basada en la especie del hospedador y en la morfología y morfogénesis del virión (21).

Los retrovirus son actualmente clasificados en siete géneros, y sólo los dos primeros tienen nombre oficial, uno el Lentivirus en donde se incluye los virus inmunosupresores del simio (VIS), anemia infecciosa equina, Maedi Visna de los ovinos, virus de la artritis encefalitis caprina, virus de la inmunodeficiencia de los bovinos y el virus de la inmunodeficiencia de los felinos (VIF) y otro el virus espumoso o Espumavirus, que no se considera patógeno pero que es capaz de generar degeneración espumosa en cultivos celulares inoculados (82). Los géneros sin nombre incluyen al: virus de la leucemia de células T humanas y virus de la leucemia de los bovinos (VLTH-VLB), oncovirus tipo B de los mamíferos, virus de la leucemia murina (VLM), retrovirus tipo D, retrovirus tipo C de las aves. LVFe pertenece a virus tipo C de los mamíferos, grupo con el cual están asociadas un grupo de diferentes enfermedades, incluyendo malignas (3,21,32,59,73,76,82).

Cuatro formas antigénicamente distintas de la glicoproteína de envoltura categorizadas como: A, B, C y D han sido reconocidas y de acuerdo a ellas se clasifican actualmente los virus (21). La clasificación de aislamientos LVFe dentro de los subgrupos fue descrita por Sarma et al. hace casi 20 años y el significado biológico de los diferentes subgrupos fue elucidada por Jarret et al en 1978 (21,32,41,47,48)

Todos los virus oncogénicos de importancia veterinaria son tipo o subgrupo C. Estos involucran la formación en la membrana celular de las células infectadas en que se observa la formación creciente similar a una letra C o media luna de los viriones brotantes (21,59,62).

Los viriones son esféricos, miden entre 80 y 200 nanómetros de diámetro (3,21,23,25,48,59,73), el oncovirus de la LVFe, es un virus ARN, envuelto, es el único que contiene una cadena sencilla de ARN y un genoma diploide formado por dos moléculas idénticas unidas de forma no covalente por sus extremos 5'. Cada segmento haploide es una molécula lineal, de cadena sencilla y sentido (+) de cerca 5kb, con una porción final 3' poliadenilada y una capucha inicial 5', éste es el más interno de sus estratos y es denominado complejo genoma-nucleoproteína, el cual comprende casi 30 moléculas de transcriptasa inversa de simetría helicoidal y de composición fosfolipídica, con enlaces de hidrógeno en los extremos 5' y redundancia terminal, rodeado por una cápside icosaédrica, que a su vez está rodeada por una envoltura derivada de la célula hospedadora, de la que se proyectan los peplómeros glucoprotéicos (3,21,25,37,58,59,64,65,66).

Los oncovirus felinos pueden ser endógenos y exógenos competentes en relación a su replicación (VLFe) o exógenos defectivos (virus del sarcoma felino - VSF), siendo este último el que porta el gen v-onc y carece del gen env (21,41,66,112).

El genoma de los retrovirus endógeno no defectivo típico, contiene dos copias idénticas de una molécula de ARN, cada una de las cuales tiene tres genes, cada uno codifica dos o más polipéptidos. El gen gag (antígeno específico de grupo), codifica las cuatro proteínas del genoma vírico; el gen pol codifica la única transcriptasa inversa (polimerasa) y el gen env que codifica las dos proteínas de la envoltura (21,66)

Por lo tanto el orden final es 5' - gag - pol - env - 3' (21,66).

El ARN de los oncovirus exógenos de rápida transformación, contiene un cuarto gen, el oncogene vírico (v-onc), dado que este oncogen se incorpora en el ARN vírico, ocupando el lugar de uno o más genes víricos normales, el genoma resulta defectivo, de ahí que dichos virus dependan para su replicación de retrovirus cooperadores no defectivos. Ya que el gen v-onc suele asociarse con la delección de algunas de las bases de la secuencia env, de modo que la mayoría de los virus que contienen v-onc son incapaces de sintetizar una envoltura completa (21,37,56,58).

Los oncovirus no son citolíticos, el provirus se conserva integrado en el ADN celular durante toda la vida de la célula (21,66,112).

La clasificación de las proteínas que rodean el ácido nucléico es en base a su peso molecular y localización en determinado estrato y algunas se sabe tienen acciones bien definidas dentro de la biología del VLFe.

La más interna es un polipéptido que se denomina p27, por su peso molecular de 27,000 daltones, antígeno presente en leucocitos y plaquetas de gatos infectados, así como en el plasma o suero de gatos virémicos (25,41,58,66,68). P27 es producida en grandes cantidades por las células infectadas y liberada por éstas (32,37,58). Dentro de las proteínas internas también se encuentran p15, p12 y la p10 (48,59).

La glicoproteína de gp70, de 70,000 daltones es el antígeno más externo de la envoltura y se encuentra en las protuberancias de los peplómeros. Se considera el responsable de inducir la respuesta inmune (21,37,47,48,62,64,65,66), por lo tanto gatos con viremias persistentes presentarán niveles bajos o indetectables de este antígeno (21,65,73), y su presencia es indicativa de una previa exposición al virus (65).

La envoltura también presenta un polipéptido de 15,000 daltones de peso molecular, denominado p15E, que es hidrofóbico, no glicosilado y se considera responsable de la marcada inmunosupresión asociada a viremia persistente (37,48,58,59,64,65,66,77) ya que in vitro se ha observado deterioro funcional de linfocitos, pero no existe evidencia de que esto suceda en caso de virus vacunal (84).

Existen variaciones antigénicas de los polipéptidos de la envoltura que sirven para dividir al VLFe en tres subgrupos denominados : A, B y C (21,37,48,58,64,65,66,68,77) y la especificidad de éstos parece ser impartida por la secuencia del gen denominado env, que codifica para la región N-terminal de la glicoproteína de superficie (37,58,66). En general todos los aislamientos de LVFe contienen LVFe-A, considerado el antígeno inductor de viremia e infección latente (21,48,76,78,80), la mitad contiene LVFe-B que en exposición conjunta con VLFe-A aparentemente incrementa la habilidad de causar viremia persistente (21,27,90), y sólo el 1% LVFe-C (21,48,66,88).

LVFe-A es capaz de persistir de manera natural altamente conservada como virus antigénicamente monotípico por la inducción de un estado de respuesta inmune no efectiva en gatos virémicos, lo cual anima a la generación de variantes radicales que son altamente patogénicas, algunas de estas variantes podrán ser aisladas y mostrar que inducen enfermedad aguda de manera experimental.

sin embargo no son transmitidas ampliamente en la naturaleza, probablemente por ser altamente letales (14,65,72).

Parece que los subgrupos B y C pudieran ser más patógenos que LVFe - A, sin embargo se replican en menor cantidad y son menos transmisibles y por lo tanto menos capaces de establecer una viremia persistente. Esto explica también porque VLFe- B y C que se encuentren en la naturaleza existen en combinación con VLFe-A. Infecciones concurrente con el genotipo A. parece incrementar la inducción de viremia, la cual permite que B y C se replique lo suficiente para llegar a un importante número de células blanco en los gatos infectados (14,41,48,66).

Las proteínas de la envoltura contienen determinantes responsables de la adhesión del virus a sus células blanco y probablemente sean responsables de eventos post-adhesión que determinan que la infección celular progrese, también contienen determinantes para anticuerpos - virus neutralizantes y para inducir enfermedades estrechamente relacionadas con LVFe como son: linfoma, procesos mieloproliferativos, fibrosarcoma o bien anemia o procesos inmunopatológicos (21,27,37,48,58,66,73).

Los anticuerpos dirigidos frente a las glucoproteínas de la envoltura reaccionan solamente con el mismo virus, por lo tanto son específicas de tipo, mientras que aquellas que reaccionan con las proteínas principales del núcleo vírico, determinadas por el gen gag, son específicas de grupo y reaccionan de forma cruzada con otros virus de la misma especie animal (21,26,27,32,48,49,66)

El gen gag codifica para la formación de las proteínas centrales p15C, p12 y p10 (66).

Los retrovirus son inactivados por solventes lipídicos y detergentes, así como por temperaturas de 56°C durante 30 minutos, pero son más resistentes que otros virus a los rayos ultravioleta o rayos X, probablemente debido a su genoma diploide (3,21,66,68,73)

Los oncovirus pueden ser inactivados con alcohol al 70% o con hipoclorito de sodio (21,62) o el blanqueador casero diluido en una relación 1:32 con agua también resulta efectivo (3,14).

Se considera que el virus permanece pocas horas en el ambiente (24,25,73,75), pero en condiciones de humedad este tiempo puede prolongarse (3,21,65,73).

PATOGENIA.

La patogenia de la infección por LVFe incluye exposición al virus, tipo de transmisión, diseminación interna, progreso de la infección o control por parte del hospedador, secuestro y eliminación, y dependerá de la dinámica entre el virus y la resistencia del hospedador (3,8,79).

Los factores asociados al virus serán dosis, genotipo, y frecuencia de exposición. Y los factores relativos al hospedador serán edad y por ende madurez del sistema inmune (3,47,48,79).

Existe una alta incidencia de mutación genética y recombinación involucradas con la replicación del genoma de LVFe, resultando en nuevas generaciones de variantes de VLFe, algunas de éstas tiene un impacto sustancial en la patogénesis de la enfermedad (8,48,58,81).

El virus se transmite por interacción social, hábitos de aseo mutuo, mordedura, transfusión sanguínea, uso común de platos de agua y alimento, así como arena (8,41,46,58,79,82); por contacto de gatos susceptibles con saliva y secreciones nasales de gatos con infección persistentemente activa de LVFe (8,59).

Los fomites, aerosoles y virus ambiental, así como moscas e insectos hematófagos no se consideran riesgos de transmisión (41,58). Aunque Pederson menciona las heces como fuente de contagio (87).

A pesar que el virus se replica en la mucosa del epitelio intestinal, de vejiga e intestino, el virus infectivo es pobremente preservado en heces y orina (3,58,59,79,81).

Una transmisión estrictamente venérea es posible, ya que se ha aislado virus y células infectadas en semen, fúidos vaginales y epitelio urogenital, sin embargo la saliva es el principal factor de transmisión ya que en grandes cantidades (10^8 unidades de virión infectivo/ml) el virus puede permanecer en ella activo hasta por dos horas (54,58,59,66,68).

LVFe es el único agente que se sabe actúa de manera individual en problemas de infertilidad en gatas, pero no todas las gatas positivas a LVFe padecen de manera persistente problemas reproductivos. Más que aborto sucede resorción fetal, aunque aún se desconoce si el virus actúa sobre el embrión o la placenta (8,25).

Se hace mención de que en el caso del virus endógeno, no patogénico LVFe es transmitida verticalmente, vía célula embrionaria (41,73,87).

Todos los gatitos de gatas afectadas con viremia latente nacen con infección permanente y al poco tiempo mueren por enfermedades asociadas (41,46,66,81). Se ha demostrado que LVFe-A induce viremia en gatitos (90). Existen informes de diseminación de virus por leche (58). Los gatitos con LVFe o enfermedad mieloproliferativa muestran pérdida de peso, anorexia, vómito, diarrea, pirexia intermitente, mucosas pálidas y algunas veces masas abdominales (59,81).

La LVFe se puede dividir en cuatro tipos de presentación conceptualizando las relaciones virus - hospedador :

- a) infección autolimitante 60%
- b) viremia transitoria 30 a 40%
- c) viremia persistente o infección progresiva 30%
- d) infección atípica 5 a 10% (3,58,82)

Independientemente de cuáles efectos patológicos se manifiestan LVFe es letal, aun cuando la mayoría de los gatos infectados permanecen clínicamente normales durante un largo período, pero un 50% muere durante los tres años siguientes a la infección, generalmente de enfermedades no neoplásicas, como infecciones oportunistas secundarias e inmunosupresoras; la inducción de enfermedades asociadas será en meses e incluso años (3,47,54,58,59).

En el estado de infección atípica o secuestrada, a la necropsia se observa agente viral en bazo, y el plasma, la saliva e incluso la orina de estos animales puede ser infecciosa (41,47,59).

La replicación viral inicial es en tejido linfóide de la región orofaríngea, llevándose a cabo la replicación en los folículos centrales de estos nódulos (47,59,68), y en un pequeño número de linfocitos circulantes con receptores para gp70(66), y es introducido a las células (68). Debajo del rango de detección en prueba convencional de IFA (58,82). Seguido por una viremia o infección localizada de bajo grado en células mononucleares y como manifestación clínica un malestar general y linfadenopatía (46,54), que puede ser o no perceptible y durar de 1 a 2 días o hasta 8 semanas, en las cuales habrá diseminación del virus (25,59).

Macrófagos, linfocitos B y T, se infectan por la incorporación del provirus a su ADN (66), por acción de la transcriptasa inversa, se realiza una copia de ADN a partir del ARN viral y ésta copia se integra al ADN celular del hospedador. Se divide cuando las células se dividen y es transmitido a las células hijas que sirven como patrón para la producción intracelular de nuevas partículas virales.

Estas células transportarán el virus a los tejidos, principalmente a los que presentan una mitosis mayor como megacariocitos y granulocitos de médula ósea (25,48,58,68) o en las células de criptas intestinales o en los centros foliculares de nódulos linfoides (90), pero también a timo, bazo, glándula mamaria (43).

Una a dos semanas después de la infección de células epiteliales mixoides y glandulares de faringe, cavidad oronasal, tráquea, esófago, vejiga, intestino, glándulas salivales y páncreas, se inicia la excreción y por lo tanto la diseminación del virus (41,46,47,58,59,68) O bien el sistema inmune crea una respuesta antiviral efectiva evitando la infección crónica, siendo esto en la mayoría de los casos, pudiendo restringir la infección en un periodo de 4 a 8 semanas (90).

Sorprendentemente hígado, tejido endócrino y conectivo, raramente expresan anticuerpos LVFe, aún en estados largos de viremia persistente (47,81).

La infección crónica se desarrolla en gatos con respuesta inmune inadecuada y la viremia se manifestará entre 4 y 6 semanas post-inoculación Antígeno gag LVFe, p27 y virus infeccioso continuamente circulan en plasma, leucocitos, plaquetas y en algunos gatos Acs VSN en baja cantidad son producidos (25,46,58). Al mismo tiempo neutrófilos en sangre contendrán p27 en su citoplasma (25,90). Aunque en el 98% del aislamiento de VLFe infeccioso de sangre coincide con la presencia de antígenos específicos de grupo, principalmente p27, de neutrófilos y plaquetas circulantes.(1,90).

Se cree que los gatos que resisten una infección diseminada aparentemente controlan al virus durante el inicio del periodo linfode de la infección (47,48,86).

La replicación continua y efectos patológicos de VLFe en tejido hemolinfático, con un periodo de incubación de 4 a 30 semanas en una infección de forma natural (1,25,46,58). Integrando en células blanco una gran cantidad de ADN proviral combinándose con una inmunosupresión progresiva, depleción de células linfoides y mieloides, dando tiempo para la transformación celular y mutación o recombinación de los genomas virales, pudiendo resultar en la aparición de cepas virales nuevas y más patogénicas en el caso de gatos que fallan en controlar la infección natural (58).

En general la mayoría de los gatos que se ven expuestos a VLFe y se recuperan de la infección, adquieren inmunidad y no se convierten en portadores (10,25,81). De hecho, en algunos el virus no llega a médula ósea antes de finalizar la infección, esto es detectable por anticuerpos en suero (25). Pero todos los gatos que fallan en contener la replicación viral en las primeras semanas se

transformarán en gatos persistentemente virémicos (46,58), la afinidad del virus por células hematopoyéticas es tal que en gatos con viremia persistente, prácticamente la totalidad de las células nucleadas de médula ósea contendrán virus (1,25). Aunque un alto porcentaje de gatos infectados permanecen clínicamente normales durante un largo período, se consideran susceptibles a enfermedades como enteritis, gingivitis, septicemias y coronavirus que induce peritonitis, pneumonia y parasitosis, manifestando signología posterior a situaciones de tensión o por medicación inmunosupresora (1,3,10,41,46,47,54).

En forma latente el 50% de los gatos recuperados conservan el virus en células de médula ósea, y por lo tanto el sistema inmune controla la infección y no hay diseminación, pero el uso de corticosteroides o situaciones de estrés reactivan la infección y el antígeno vírico es detectable en sangre (25,90). Aunque se menciona una evolución poco común que es el paso de estado virémico persistente a virémico autolimitante, y se considera que por una respuesta inmune tardía (47,58).

Los gatos con infección latente se consideran más sanos que sus contrapartes persistentemente virémicos. Sin embargo varios estudios han mostrado que gatos inmunes a LVFe tiene disfunciones neutrofilicas o aun aumento en la incidencia de enfermedades relacionadas con LVFe y linomas que gatos jamás infectados (10,18,47).

Sólo cuando no se aisla virus infectivo de médula ósea por largo tiempo, se puede considerar que el gato ya no presenta infección latente (41,90).

En cuanto al curso clínico de la enfermedad para una mejor comprensión se divide en enfermedades proliferativas y en enfermedades no neoplásicas.

La enfermedad linfoproliferativa tiene cuatro presentaciones linfosarcomatosas clasificadas por su situación anatómica: límica, digestiva, multicéntrica y leucemia linfoide (47,68,79). Y su frecuencia varía por los diferentes tipos de diagnóstico o por la distribución geográfica de las prevalencia de cada cepa viral (44,73).

Las enfermedades mieloproliferativas son generalmente: mielosis eritroide, leucemia eritroide, leucemia mielogénica (47,112).

En enfermedades proliferativas se presentarán fibrosarcomas multicéntricos de piel por un mutante de LVFe conocido como virus del sarcoma felino (VSFe) (47,82), que se sabe es defectivo ya que contiene el oncogene vírico (onc-v) y carece del gen env. Todas las cepas que han sido

recuperadas de fibrosarcomas son pseudotipos con envoltura provistas por LVFe (λ), y en algunas de ellas se ha identificado el prot-oncogene *fos* de LVFe (63,68).

Las enfermedades hematopoyéticas no malignas incluyen : anemia hemolítica e hipoplasia eritroide; que se piensa es por una mutación de LVFe-A a LVFe-C; inmunosupresión, aplasia de la médula , por lo tanto leucopenia(2583,102). La aplasia medular por LVFe es similar a la panleucopenia, y ésta se desarrolla aún en galos vacunados contra panleucopenia (25,44).

Una de las teorías de inmunosupresión por LVFe es que hay proliferación de toxinas bacterianas intestinales que inhiben la mielopoyesis, o bien el efecto aplásico directo de LVFe sobre las células precursoras en ésta (25), o bien por agotamiento de las zonas paracorticales de nódulos linfoides y casi falla total en la producción de interferón (11,81).

Las enfermedades no proliferativas incluyen linfadenopatías, infecciones bacterianas, virales y micóticas secundarias, trastornos reproductivos, osteocondroma, glomerulonefropatías membranosas por depósito de complejos inmunes (IgG-Complemento-Antígeno) (25,30,83,102), atrofia tímica y depleción linfoide en neonatos; trombocitopenia, uveítis anterior, osteocondromatosis (exostosis múltiples cartilaginosas) y ocasionalmente problemas neurológicos como parálisis de nervios ciliares por lo tanto dilatación pupilar persistente, ataxia, paresia posterior, hiperestesia e incontinencia urinaria (47,82), así como infertilidad (25).

LVFe causa leucemia por activar los proto-oncogenes celulares, particularmente el gene *myc*, por lo tanto la sobre expresión de éste influenciada por la presencia del virus da como resultado una proliferación de leucocitos o linfosarcomas; LVFe - *myc* se cree también causa el linfosarcoma tímico (47,68,102,112).

Infecciones concomitantes como VIF, PIF, parásitos hemotrópicos como *Haemobartonella felis*, pueden incrementar la susceptibilidad a la infección por LVFe o acelerar el proceso (90), o bien potencializarse junto con infecciones del tracto respiratorio superior, poliartritis crónica progresiva, abscesos crónicos, gingivitis periodontal, otitis purulenta, enteritis intermitente y enterocolitis hiperaguda (30,41,47,81,82)

Enfermedades clínicamente aparentes debidas a infecciones sistémicas por adenovirus generalmente han sido consideradas ser más comunes en animales inmunológicamente comprometidos que en los inmunológicamente competentes. Se ha informado un caso de una infección diseminada por adenovirus en un galo doméstico que a la necropsia se determinó a través

de fluido abdominal la presencia de p27, los autores indican que a través de la literatura consultada éste es el primer caso de infección adenoviral en felinos del que se ha realizado un informe (50,53).

Enfermedades de la piel asociadas a LVFe han sido descritas pocas veces y escasamente documentadas, éstas incluyen: abscesos que no sanan y escamas múltiples. A través de inmunoquímica se demostró el antígeno de LVFe gp 70 en la epidermis y en los folículos pilosos superficiales en gatos con dermatosis de células gigantes. Histológicamente, queratinocitos gigantes semejantes a células sincitiales fueron encontrados en la epidermis y los folículos pilosos superficiales, acompañados por disqueratosis, pústulas y úlceras. Inmunoquímica reveló antígeno de LVFe en las células gigantes y en los queratinocitos adyacentes. La infección por LVFe puede inducir a alteraciones neoplásicas de los queratinocitos por recombinación con los oncogénos del hospedador, el ADN proviral puede ser insertado en los cromosomas de la célula del hospedador. Transducción del oncogene myc ha sido observado en linfomas asociados a LVFe y fibrosarcomas en gatos jóvenes LVFe positivos, resultado de la transducción de oncogénos por virus del sarcoma felino. Patogénesis de dermatosis de células gigantes en gatos positivos a LVFe puede ser similar al desarrollo de exostosis cartilaginosa múltiple en gatos LVFe positivos, Le Gross et al. (1994) sugieren que en adición a la infección natural de LVFe que induce dermatosis de células gigantes, es posible que algunas vacunas con ARN infeccioso pueda inducir este tipo de alteraciones celulares (30,41,47,53,59).

Trabajos de investigación sugieren que la interrupción del locus flv-2 coopera con la oncogénesis inducida por onc-v en linfomas de células T por LVFe, las observaciones indican que mutagénesis juega un papel predominante en la linfomagénesis aún en la ausencia de onc-v (86).

No se han encontrado diferencias entre las manifestaciones clínicas observadas en los gatos infectados con LVFe y VIF. La mayoría de las enfermedades asociadas en ambos grupos fueron similares. Estudios experimentales y de campo han demostrado que la coinfección tiene manifestaciones clínicas más severas que en los gatos con VIF sólo (9,30,72,74).

Se concluye al trabajar con gatos asintomáticos infectados con VIF, que en ellos no se incrementan los niveles de Factor alfa de necrosis tumoral (FaNT), situación similar en humanos asintomáticos infectados con SIDA. La activación de monocitos y macrófagos de gatos infectados con VIF se va estimulado por la vacunación de LVFe, lo cual incrementa los niveles de FaNT (5,48,60).

Datos recientes han mostrado que la infección con LVFe tiene un efecto precipitante en la manifestación clínica de la infección con VIF (5,41,106).

La seroprevalencia de LVFe y *Toxoplasma gondii* en gatos con uveítis decrece de 74% a 32.3% cuando sólo se utilizan resultados relacionados con IgG, esto sugiere que los gatos sospechosos de toxoplasmosis deberán ser diagnosticados con IgM, IgG y antígenos específicos para *T. gondii*. Gatos seropositivos para LVFe parecen presentar IgM específica en suero en mayor proporción que los seronegativos. Esto parece indicar que la toxoplasmosis activa es inducida por infección viral o por el reflejo de los efectos del virus en la respuesta inmune humoral a los antígenos de *T. gondii*. (41,55,72).

Ha sido demostrado que *T. gondii* parasita la retina y el coroides de los gatos, potencialmente produce uveítis anterior y retinocoroiditis. Los diagnósticos antemortem de toxoplasmosis oculares en gatos ha sido basados en la detección de títulos de anticuerpos específicos contra *T. gondii* en combinación con la signología clínica. Uveítis en gatos ha sido relacionada con infección por LVFe, y se considera la relación por la disfunción del sistema inmune que produce LVFe, por lo tanto las pruebas serológicas para toxoplasmosis deberán incluir LVFe. Además de LVFe, VIP, PIF son enfermedades relacionadas con enfermedades oculares en gatos (18,41,112).

Una inmunosupresión secundaria a LVFe ha sido sugerida como un contribuyente significativo en las enfermedades crónicas de vías respiratorias altas en gatos. Hay estudios donde el 55% de 64 gatos con enfermedad crónica respiratoria fueron positivos a LVFe, aunque en otros estudios los porcentajes son tan bajos como del 7%, por lo tanto se sugiere que tal vez LVFe no sea tan importante en el desarrollo de rinosinusitis crónica (10). Pero gatos con este tipo de padecimiento deberán ser monitoreados en fecha posterior para un pronóstico (42,43,106).

En humanos se conoce una enfermedad inmunomediada en contra de la colágena tipo II, que puede ser de presentación local o bien inflamación multisistémica. La etiología en los gatos con un padecimiento similar es desconocida, sin embargo gatos con policondritis han sido positivos a LVFe, aún no existe suficiente documentación al respecto para considerar al VLFe como posible agente inmunomediador en padecimientos autoinmunes (9,81).

DIAGNOSTICO

En la generalidad la elección de una prueba diagnóstica estará dada en base a dar un diagnóstico clínico definitivo, ofrecer un pronóstico, buscar un control de la enfermedad y en algunos casos

como estudio prevacunat , y en la mayoría de las enfermedades una o dos pruebas serán suficientes, pero en el caso de LVFe, el comportamiento de los diferentes cuadros clínicos complica un poco la elección de la prueba diagnóstica en el momento en que es requerida (3,7,19,60,67,79).

La infección por LVFe se caracteriza por una viremia persistente ocasionada por un gran número de antígenos. Virus o antígenos virales pueden ser encontrados en los tejidos: médula ósea, sangre, nódulos linfoides, glándulas salivales, o en fluidos como suero, saliva, orina ; y un poco de anticuerpos libres pueden ser detectados. El diagnóstico es basado en la detección de la proteína central p27 (7,19,22,26,34,59,60,65,68,76,79,103,105,111).

Dos procedimientos están disponibles para el diagnóstico rutinario de LVFe. Inmunofluorescencia (IFA) que detecta anticuerpos p27 en células sanguíneas y de médula ósea. ELISA (radio inmunoensayo ligado a enzima) técnica que detecta p27 soluble en fluidos tales como suero, saliva o lágrimas. Ambas pruebas detectan la presencia de la proteína viral en gatos. Resultados positivos a LVFe utilizando ambos métodos indicarán que el virus está presente y que el gato está infectado (2,3,14,19,21,22,34,39,42,59,60,65,69,76,95,101).

A través de estudios estadísticos se considera que gatos virémicos persistentes morirán en los próximos tres años, después de dos IFA positivos como prueba diagnóstica, y sólo el 50% habrá muerto en el mismo período de tiempo en caso de gatos ELISA positivos e IFA negativos. El 10% de los gatos con infección latente en médula ósea, desarrollará LVFe en tiempo posterior (3,7,27,47,65,69,79,103,111).

IFA

Esta prueba fue la que primeramente se desarrolló comercialmente. En la mayoría de los casos se realiza un frotis sanguíneo, las células son fijadas con metanol y la fluoresceína anti-VLFe se adiciona. Después de incubación la laminilla se lava y examina al microscopio fluorescente. Neutrófilos y plaquetas fluorescerán en un verde brillante si el gato es positivo (69,95,101), y se realizará una correlación entre grado de viremia y eliminación del virus (42,65,70,76,79,85,103,111).

El sitio principal de replicación es la médula ósea, y ésta liberará células maduras infectadas a sangre periférica. Gatos que son virémicos transitorios a menudo no alcanzan un alto nivel de infección en células y no diseminan células infectadas en sangre. (36,42,49,65,76,85,101).

Por lo tanto una prueba sola de IFA positiva es altamente indicativa de infección persistente y un desarrollo posterior de enfermedades relacionadas con LVFe. Si la sangre periférica es negativa utilizando tanto IFA como ELISA, pero toda la signología es indicativa de que el gato está infectado con LVFe, se recomienda un IFA de médula ósea (42,59,65,69,85,99,101).

Resultados falsos negativos y falsos positivos pueden obtenerse con IFA. Las razones para falsos negativos incluyen neutropenia y trombocitopenia (como ocurre en el síndrome de panteucopenia), pruebas antes del establecimiento en médula ósea (lo cual puede tomar hasta dos meses después de la exposición), y que el virus esté infectando otros tejidos que no sean sangre y médula ósea (como pueden ser tractos gastrointestinal y urinario (39,42,59,65,101,103,111).

Resultados falsos positivos usualmente suceden por una pobre preparación del frotis de sangre o de médula, la cual puede ser muy grueso y por lo tanto no mostrar especificidad de los anticuerpos. Pobre control de calidad en la preparación de anticuerpos anti LVFe, pueden dar también resultados falsos positivos, pero esto rara vez ocurre desde el desarrollo de anticuerpos monoclonales (22,59).

ELISA

Desde los primeros diagnósticos de LVFe con pruebas de laboratorio en 1979, los clínicos han incrementado su preferencia por ELISA sobre IFA como prueba para LVFe. Actualmente, la mayoría de las pruebas disponibles utilizan anticuerpos monoclonales anti p27 para capturar p27 del suero, plasma, saliva y lágrimas, seguidas por pruebas de enzima ligadas anticuerpos anti p27 (3,59,64,85).

La adición del sustrato de la enzima permite un cambio de color, lo cual se torna como resultado positivo. La principal ventaja de ELISA sobre IFA es que ésta no requiere de la utilización de un equipo especial, tal como un microscopio de fluorescencia, y por lo tanto puede ser realizada en el mismo consultorio del clínico. Muchos laboratorios de diagnóstico utilizan también ELISA puesto que un mayor número de pruebas pueden ser realizadas a un menor costo (3,69,79).

Utilizando suero o plasma en ELISA se ha demostrado una mayor sensibilidad y los falsos positivos rara vez ocurren, aunque existe cierta subjetividad en relación a los cambios colorimétricos (3,22,79). Pero se sigue considerando más diagnóstica en un gato que está libre de infección. ELISA que trabaja con saliva o lágrimas es mucho menos sensible (3,4,33,59,69,85).

Por su sensibilidad, ELISA puede detectar LVFe hasta 5 semanas antes de IFA. ELISA detecta el antígeno soluble p27, ya que el 5 a 30 % de los gatos positivos a ELISA pueden no presentar viremia pero si infecciones localizadas de nódulos linfoides regionales o tejido mamario, por lo tanto liberar suficiente antígeno para dar resultados positivos (3,4), y por lo tanto la infección de células de la médula no es necesaria antes de que el antígeno sea detectado (3,58).

Esto significa que los gatos vírémicos transitorios pueden ser diagnosticados como positivos antes de eliminar al virus. Por lo tanto un solo resultado positivo a ELISA no es indicativo de viremia persistente; la prueba deberá ser repetida en cuatro a seis meses. Un segundo resultado positivo será sugerente de una infección persistente.(3,4,22,33,59,85).

Resultados falsos positivos (especialmente los obtenidos fueron de los laboratorios de diagnóstico), son un problema asociado a ELISA. Técnicas deficientes realizadas en la prueba son la principal razón de resultados falsos positivos, un segundo problema es un material deficiente. ELISA requiere de intensivos lavados entre cada paso; y si el número de lavados no es al final el recomendado por el fabricante, pueden ocurrir resultados falsos positivos. El uso de suero hemolizado o sangre completa en lugar de suero o plasma puede llevar a resultados falsos positivos, aún con lavados exhaustivos (4,69,85).

En algunos gatos, otras causas de falsos positivos es la presencia de anticuerpo anti-ratón en el suero del gato. Un anticuerpo anti-ratón presenta antigenicidad cruzada con los dos anticuerpos utilizados en la prueba: antígeno p27 y anticuerpo ligado a enzima. Cuando el sustrato es adicionado, ocurre un cambio de color, el cual es tomado inmediatamente como falso positivo. Muchos de las pruebas de ELISA en el mercado actual han adicionado reactivos que corrigen los anticuerpos anti-ratón (4,59,85).

CITE

Técnica de Inmunoensayo concentrado, se considera una variante de ELISA, y últimamente se prefiere por su velocidad, simplicidad y control interno, aunque aún no hay informes sobre sus porcentajes de error-acierto en cuanto a LVFe (4,59).

ANTICUERPOS

No está disponible de manera comercial las prueba de determinación de anticuerpos específicos. tanto VSN como FOCMA que miden en probabilidades el desarrollo de enfermedades relacionadas (4,59)

Aunque los Acs VSN y FOCMA no siempre se comportan similares en relación a la magnitud de la respuesta, por lo tanto la determinación de pronóstico a corto y largo plazo a través de estos anticuerpos es sobre la base de una respuesta mixta, esto significa que puede incluir anticuerpos no protectores, por ejemplo p27, y los niveles de anticuerpos tienden a disminuir sin reestimulación, por lo tanto esta prueba tiene un valor clínico limitado (33,59).

ASLAMIENTO VIRAL

Es el medio más exacto para la evaluación diagnóstica, pero dada la fragilidad del virus sólo se realiza en laboratorios de investigación (33). México no es un país que realice aislamiento de VLFe.

Se ha demostrado que es prácticamente imposible aislar virus de la mayoría de los tumores que se suponen lo contengan, no obstante la presencia del genoma viral es demostrable por hibridación y transfección, esto hace sugerir que la replicación viral y la liberación de viriones no se requieren para producir enfermedad (29,59,69).

IFA vs ELISA

Hay controversia acerca de la efectividad de ELISA sobre IFA como prueba diagnóstica para LVFe. Varios estudios comparativos demostraron discrepancias entre IFA y ELISA en pruebas positivas. El mayor problema ha sido en gatos ELISA positivos e IFA negativos. La sensibilidad de ELISA, la cual es mucho mayor que para IFA, en conjunción con el factor que la infección de médula ósea no es requerida para un prueba ELISA positiva veraz, significa que ésta puede detectar LVFe (incluyendo gatos transitoriamente virémicos) varias semanas antes que IFA (4,11,25,59).

Conocimientos actuales indican que los gatos que son IFA negativos por dos ocasiones, con intervalos de 12 semanas, están exentos del VLFe, aunque presenten ELISA positivos (4,25). Muchos gatos ELISA positivos e IFA negativos pueden evolucionar IFA positivos (infección

persistente) o ELISA negativos (infección latente) en el periodo de dos a seis meses después de la primera prueba. Algunos gatos han permanecido ELISA positivos e IFA negativos por meses e incluso años, el fenómeno se cree ocurre porque la infección es en tejidos diferentes a médula ósea (11,59,69).

Algunos gatos han sido clasificados como IFA positivos y ELISA negativos, estos gatos pueden producir suficientes anticuerpos para enlazar y eliminar p27 libre (11,59,91).

Gatos asintomáticos deberán ser monitoreados con ELISA utilizando suero y plasma. Porque la sensibilidad de la prueba es altamente confiable, por lo tanto un ELISA negativo es un elemento diagnóstico confiable de que el gato está libre de LVFe. Si la prueba es definitivamente positiva, otra deberá ser realizada en cuatro a seis meses, si el resultado permanece positivo, se podrá considerar al gato persistentemente virémico. Una prueba de IFA se puede realizar como confirmatoria del segundo ELISA positivo para tranquilidad del propietario. Si IFA es negativo, entonces se podrá realizar un ELISA o IFA en cuatro a seis meses más (4,59).

Una ELISA débilmente positiva como prueba inicial deberá promover una segunda prueba inmediatamente para evitar error de técnica. Preferiblemente con una nueva muestra de sangre, Si los resultados permanecen débilmente positivos, el gato deberá ser remonitoreado en cuatro a seis meses (4,59,68,76) Aunque gatos ELISA e IFA positivos para p27 no representa diagnóstico para leucemia, linfoma o enfermedad mieloproliferativa en un 30% de los casos, pero ambas pruebas negativas no excluye lo anterior en animales con signología, por lo tanto el diagnóstico definitivo sería con citología (4,11,59,69).

Para gatos con signología, una sola prueba de ELISA positiva usualmente indica infección, pero se recomienda un IFA reconfirmatoria. Si los resultados son ELISA positivos e IFA negativos en un gato con signología deben ser dados a conocer. En el caso de gatos con signología que muestran ELISA e IFA negativos, deberá realizarse toma de médula ósea, para buscar virus en células de médula, y puede cancelar el estado de portador latente (4,59,69).

Existe gran controversia sobre las pruebas prevacunación, considerando a ELISA como una prueba que mal manejada puede dar un amplio número de resultados falsos negativos al igual que la técnica de inmunoensayo concentrado CITE-LVFe (4,11,59), hay quienes justifican la vacunación independientemente de la realización de pruebas diagnósticas previas, ya que una posible infección manifiesta por parte de un gato vacunado causará menos recriminación por parte del

propietario que la infección de un gato al que se le realizó una prueba diagnóstica que pudiera dar como resultado un falso negativo y ser posteriormente vacunado (59), aunque hay quienes consideran poco ético no realizar estas pruebas prevacuna, ya que gatos no detectados como infecciosos latentes diseminarán el virus, a pesar de la vacunación (4,59).

IFA para anticuerpos IFA positivos provee una sensibilidad del 97,4% y una especificidad del 100%. ELISA muestra también una sensibilidad del 100% y una especificidad del 99,6%, sin embargo IFA parece ser más específica que ELISA cuando se monitorean gatos también positivos a VIF (4,11,91).

En el caso de viremia persistente, en una a dos semanas los gatos infectados serán positivos a ELISA e IFA, cuando se trata de viremia transitoria durante la primera semana serán positivos a ELISA, hasta la segunda serán positivos a ambas pruebas, y a partir de la tercera serán IFA negativos, y sólo hasta la cuarta serán negativos para ambas pruebas (4,11,59,69).

Los gatos vacunados, seronegativos previa vacunación nunca deben manifestar resultados positivos a ninguna de las dos pruebas, y deben presentar anticuerpos en títulos significativos contra gp70 y FOCMA (4,59).

En el caso de gatos que alberguen virus en tejidos aislados como glándulas salivales, tejido mamario o nódulos linfoides localizados y no manifiestan viremia o signología aparente, serán negativos a IFA y siempre positivos a ELISA, pero el 50% serán ELISA negativos en los próximos dos años, y el 10% probablemente se torne virémico en ese mismo período, estos gatos mostrarán títulos medios de anticuerpos FOCMA y gp70 (4,91).

En cuanto al gato con infección latente será difícil determinar a través de ELISA o IFA de manera aislada, por lo tanto se recomendará aislamiento viral de médula ósea para la identificación (4,11,59,69).

Si se realizan hemogramas, en caso de LVFe aguda se observará linfopenia y linfocitosis atípica, pacientes persistentemente virémicos presentarán linfopenia cíclica o persistente, neutropenia, trombocitopenia y dada la inmunosupresión mostrarán defectos funcionales en linfocitos, neutrófilos y plaquetas, habrá hipocomplementemia intermitente (25,91).

Aunque el 30% de linfosarcoma felino se considera de origen LVFe, esto es a través de estudios epidemiológicos, ya que en un número considerable de gatos con LVFe no es posible aislar el virus (59)

INMUNOPROFILAXIS

A pesar que desde hace algún tiempo es de nuestro conocimiento que los retrovirus causan serias enfermedades en diferentes especies, sólo recientemente vacunas efectivas se han producido para controlar algunas infecciones retrovirales. Se ha demostrado que es difícil generar vacunas retrovirales por la naturaleza de estos virus y su interacción con el hospedador así como por la deficiente respuesta inmunogénica generada por los antígenos virales vacunales (3,11,26,40,49,54,59,61,64).

La evolución de LVFe será determinada en las primeras semanas después de la infección inicial por diversas interacciones entre el virus y las células del sistema hemolinfático del hospedador, así como por numerosos factores que tienen un efecto significativo en el progreso o inhibición de la réplica y diseminación viral: serotipo o cepa, ruta anatómica de infección, volumen de carga viral, edad del hospedador, tipo y cronología de anticuerpos, terapia con medicamentos inmunosupresores o la presencia de infección por lentivirus (3,11,14,21,48,49,72,97,110,115)

La mayoría de los gatos expuestos a LVFe, son capaces de montar una respuesta lo suficientemente efectiva durante la primera semana para inhibir la viremia o limitarla sólo a unos cuantos días o hasta por seis semanas (3,11,25,26,37,38,48,49,52,54,55,58,59,64).

Hoover et al. (1991) sugieren que genotipos de mayor histocompatibilidad influyen en la resistencia innata a LVFe. Sin embargo la diferencia de susceptibilidad de las diferentes razas de gatos domésticos a infección por LVFe, aún no han sido identificadas (2,11,14,37,48,55,58,110,113).

Gatos con infección manifiesta se consideran más sanos que sus contrapartes con viremia persistente. Sin embargo, varios estudios han mostrado que gatos inmunes a LVFe presentan disfunción de neutrófilos o una alta incidencia de enfermedades relacionadas con LVFe y linfomas en comparación a gatos no infectados (48,86,90).

Los menos resultan persistentemente virémicos por el resto de sus vidas con un pronóstico reservado y desarrollando enfermedades asociadas (1,11,31,32,40,47,48,54,58,59,64,65) aún cuando durante meses o años no manifiesten signos de enfermedad (3,11,19,21,37,38,58)

Gatos recuperados de una viremia transitoria o nunca identificados como virémicos, durante la fase aguda desarrollan un estado de portador latente, que puede perdurar hasta por seis meses en la mayoría de los casos, debido a una declinación en el número de anticuerpos (11,21,48) y sólo una minoría permanecerá así por el resto de su vida. El estado de portador latente se caracteriza por un ADN viral potencialmente activo en las células del hospedador (3,11,19,21,31,37,58) por lo tanto los cultivos celulares de biopsia de médula ósea serán pruebas diagnósticas de infección latente; aunque aún no es clara la importancia del portador en la difusión del virus (1,11,25,26,84).

Experiencias en la práctica clínica con gatos infectados, indican que algunos que son virémicos transitorios, vuelven a presentar viremia en meses posteriores; y por lo tanto hacen especular que la reinfección sea sólo una reactivación de un largo estado de portador latente o el resultado de una reexposición, ya que gatos recuperados, se cree son inmunes a la reinfección por largo tiempo, aunque esto está basado en poca evidencia experimental (11), el provirus puede ser encubierto en las células de gatos con viremia transitoria en un 30%, pero se considera que el riesgo de desarrollar una enfermedad relacionada es mínimo (3,37,38,82).

Anticuerpos virus-suero-neutralizantes (Acs VSN) aparecen en la sangre de la mayoría de los gatos durante el estado de recuperación, son importantes al inhibir la diseminación del virus de célula a célula (11,40,59), y se consideran directamente específicos contra antígenos de env, principalmente gp70 que son necesarios para que el virus se enlace a sus células blanco, así que la inhibición de los sitios receptores a gp70 finalmente previene de manera exitosa el ingreso a las células y por ende a la infección(44,64). Los Acs VSN actuarán sobre virus libre, no sobre células que sufren transformación o replicación viral, a pesar de esto el desarrollo de este tipo de anticuerpos es necesario y potencialmente protector (11,62,65,82).

La prevalencia de anticuerpos VSN-LVFe va de 6% en gato aislado a 50% en gato urbano o de colonias o criaderos (19).

Aunque el virus puede ser aislado del plasma de gatos persistentemente virémicos y los Acs VSN estar ausentes (11,40,59,65,68,72)

La presencia de Acs VSN será indicativo de viremia persistente, aunque en títulos más bajos en gatos destinados a recuperarse y coexistir con el virus por semanas o meses antes de desaparecer. Sin embargo una pequeña proporción de gatos parece recuperarse completamente de viremia sin producir Acs VSN detectables (1:5). Ésto hace pensar que los anticuerpos sean detectables a títulos más bajos. Trabajos recientes de investigación han enfatizado en la importancia de la relación Acs VSN y la recuperación de LVFe, sin considerar a éstos como solitarios mediadores de la inmunidad (11,86). En contraste con FIV, se considera la presencia de Acs VSN en LVFe asociada a recuperación, en la infección con Lentivirus los títulos Acs VSN son altos y no son relativos a un posible estado de recuperación (11,40,59).

Aunque combinaciones específicas de títulos de anticuerpos no siempre se encuentran en forma consistente en gatos recuperados o persistentemente virémicos (11,57)

Hay quienes consideran que Acs VSN LVFe solos son suficientes para inducir protección en contra de la exposición, y que aún pequeñas cantidades de éstos protegen a gatitos de viremia cuando son expuestos a grandes dosis de virus, por lo tanto consideran que su inducción a través de la vacunación es suficiente para proteger contra LVFe (11,40,59,65).

Es lógico pensar que siendo el subtipo A (LVFe-A) el más determinante en la inducción de la viremia e infección latente, sean estos Acs los responsables de inhibir la replicación en relación a la infección. Alternativamente podrían incrementarse en respuesta a una reinfección por recombinación entre LVFe-A endógeno y exógeno (11,86). En la investigación sobre la vacuna para LVFe, no está aún claro si la inmunidad a LVFe-A sola es suficiente para lograr protección contra las enfermedades producidas por otros subgrupos (11,64).

Acs VSN-C se incrementan tempranamente post-infección y se piensa son atraídos por nuevos LVFe-C, que han surgido por recombinación, mutación o por combinación de estos mecanismos (86).

Sin cuestionamiento alguno, la edad del animal juega un importante papel al momento de la primera exposición en relación al estado de madurez del sistema inmune (3,11,19,21,25,26,44,49,68,79,80)

LVFe-A es el subtipo más comúnmente aislado entre gatos de 1 a 5 años y el período latente entre la infección por LVFe y la aparición de severos signos clínicos dentro de los dos a cuatro próximos años (3,11,79).

Infección persistente post-exposición

(LVFe-A 10 5)

Gatos de más de 16 semanas	15-30%
Gatos de 6 a 8 semanas	70-85%
Recién nacidos	100%
(25,58,65,86)	

La relación entre edad y resistencia a la infección es más notoria para LVFe-C (86).

Se ha demostrado que aún en gatos resistentes a los tratamientos con corticosteroides, se llegó a anular la función de los macrófagos, provocando una falla en la contención temprana del virus, una replicación persistente en tejido hemolinfático y por lo tanto subsecuente desarrollo de enfermedad proliferativa o degenerativa (75); los gatos que reciben tratamiento con corticosteroides tienen 7 veces más probabilidades de desarrollar viremia persistente (11,19,32,38,49,58,62,65,73,86), en estudios experimentales con acetato de metil - prednisolona > 10mg/kg, se ha observado reactivación viral en gatos previamente inoculados con cepa Rickard ya recuperados (11,40,59,86); y estudios con silicón microcristalino, carcinogénicos como metil nitrosurea han demostrado anular la respuesta inmune a LVFe de gatos maduros (11,37,58)

Las células blanco iniciales de LVFe, tanto en síndrome leucémico como en el inmunosupresor son las mononucleares del tejido linforreticular y de médula ósea (3,11,25,68).

Gatos infectados con LVFe han mostrado una respuesta de rechazo tardía a aloinjertos, lo cual hace evidente que LVFe es primariamente células T específico (11,21,54) y también son hiporresponsivos a mitogénesis de células T y células T cooperadoras (16,51,59) dependientes de IgG (48). Aunque algunos linfomas asociados a LVFe pueden tener su origen en linfocitos B (11,21).

Como resultado de la inmunosupresión de células T cooperadoras, gatos infectados pueden desarrollar también linfocitos defectivos citotóxicos y activar la función de macrófagos, la cual es regulada por sus linfocitos (11,16)

Estudios in vitro muestran que LVFe interfiere con la reactivación de la mitogénesis de los linfocitos hasta en un 90%, y deprime los receptores membranales a la lectina de éstos (11,21,65).

En la superficie de células infectadas que han experimentado transformaciones malignas o en el suero de gatos recuperados se ha identificado un antígeno denominado como "Antígeno del oncornavirus felino asociado a la membrana celular " o FOCMA por sus siglas en inglés, datos recientes sugieren que es una expresión del antígeno gp70 LVFe-C (11,21,24,38,65,68,100,110). Aunque una elevada tasa de anticuerpos anti-FOCMA no es suficiente para prevenir tumorigénesis eventuales (66) y no protegen contra enfermedades asociadas a LVFe pero sí protege contra linfosarcoma de manera efectiva (25). Demandas sobre la habilidad de algunos productos de inducir Acs FOCMA están en controversia aún en cuanto a la comercialización de vacunas (64).

La inmunidad pasiva vía calostro que contenga Acs VSN y FOCMA protegerá a gatitos de una infección precoz (25,108), aunque esa protección no vaya más allá de dos semanas (49).

La producción de IgG se ve notoriamente reducida en gatos infectados (11,54,75), estos decrementos observados en las respuestas de las células T dependientes de IgG, se cree son debidas a un deterioro en la función de las células T cooperadoras; un reporte adicional hace notar que la p15E bloquea la conversión de IgM a IgG, reduciendo la respuesta inmune a FOCMA (11,16,54,62), se ha identificado una IL2 dependiente de murina citotóxica de línea celular T, la cual responde mitógenicamente a IL2 felina, lo cual hace posible el estudio directo de la inmunosupresión de p15E sobre células T cooperadoras (16,54,90).

Henderson et al. (1984), sugiere que p15E en su forma precursora es procesada antes que el virión se ensamble y madure, esto toma lugar después de que la proteína viral es producida, mientras es transportada a la membrana celular externa, por lo tanto previo al ensamblaje viral p15E padece un proceso proteolítico, este evento parece demostrar ser necesario para que p15E llegue a ser inmunosupresora (11,62).

El virus causa también una supresión general en la producción de células T derivadas de linfocinas, incluyendo interferón gamma e IL2 demostrado en células T cooperadoras de ratón (21,50,54); supresión que por lo general puede ser irreversible, ya que no siempre es un proceso inmunotóxico (12,65), estudios recientes han demostrado que el complemento felino dependiente de Acs citotóxicos en la presencia de éste, lisará células tumorales homólogas infectadas con VLFe. Esto es importante, ya que VLFe no es citotóxico, por lo tanto la lisis inhibirá la replicación viral y la transformación celular (11,12,50,62,86,101)

La actividad de interferón alfa-beta no es detectada en suero, ni antes o después del establecimiento de la viremia, sin embargo la actividad de éste en suspensión de células mononucleares incubadas in vitro es consistente en bajos niveles de producción endógena (86).

En contraste a esto, el incremento de interferón gamma en suero es detectable por tres días después de la infección experimental (11,72,86).

La actividad de interferón alfa en suero generalmente es alta y persistente por un período de más de tres semanas en gatos que desarrollan respuestas inmunes efectivas después de una viremia transitoria, en relación a gatos que desarrollan una viremia persistente. Sin embargo el papel de este interferón poco usual es aún desconocido (86). Existen informes clínicos de que la administración de interferón a gatos anémicos y virémicos han mostrado una parcial remisión a la viremia y recuperación de la anemia (59).

Efectos potenciales benéficos de interferón alfa incluyen efectos antivirales, incremento de la actividad de linfocinas citotóxicas, células asesinas, activación de macrófagos, incremento en la expresión de receptores para IL2 en los linfocitos e incremento en la producción de inmunoglobulinas por linfocitos B (86,108)

Tanto in vivo como in vitro, el VLF deprime la función de los polimorfonucleares (PMN), y no es necesario que se trate de virus infeccioso para inducir la disfunción en la fagocitosis, función que permanecerá deprimida aún cuando ha cesado la viremia, reportes recientes indican que defectos en los neutrófilos suceden rápidamente bajo infección con LVFe, y éstos defectos persisten inmutables en el hospedador. Esto se observó en el aislamiento de neutrófilos de gatos negativos a LVFe, previamente expuestos al virus. Los neutrófilos pierden su habilidad de formar radicales libres de oxígeno, por lo tanto pierden su habilidad para destruir organismos invasores; esto hace posible el estado de infección latente, que es difícil de diagnosticar, ya que estos gatos serán negativos tanto a ELISA como IFA y por lo tanto se requerirá del aislamiento del virus de médula ósea (11,21,25,37,38,44,58,62,65,75).

Aún se desconoce si la inmunosupresión de los PMN es provocada por la proteína p15E o bien por inmunosupresión de las células T, pero se ha detectado p27 en el citoplasma de PMN de gatos virémicos (11,25,37,38,44,54,75).

No se ha demostrado que p15E deprima la producción o función de IL1 en cultivos de monocitos humanos (54).

Existen varios anticuerpos monoclonales que reconocen células T, células CD8+ y CD4+ felinas, que permiten analizar la población de linfocitos de gatos infectados de manera natural. Resultados de estas investigaciones mostraron que la linfopenia de células T es atribuible a la disminución de CD4+ y CD8+ (16,48).

Gatitos infectados experimentalmente con VLFe - Rickard (aislada en 1969) mostraron linfopenia debida a un decremento de todos los subtipos linfoides durante la primera semana, esto fué seguido por una recuperación gradual de los números de células T, la mayoría CD4+, aún en mayor número que los valores pre-infección, ésto puede ser una respuesta de maduración normal que se vió disminuída por el virus o bien una respuesta directa inducida por la presencia del virus. Existió también un decremento inicial de los números de células B durante la primera semana, con un gradual y firme incremento de este grupo celular al doble de su número en la semana 17, decreciendo en la semana 20, ésto puede representar una respuesta inmune a los antígenos virales o bien una respuesta policlonal a los complejos inmunes, sin dejar de tomar en cuenta que pueden existir variaciones en infecciones naturales dada la variedad de cepas virales (82), y es importante conocer el tropismo de las cepas hacia los diferentes tipos de linfocitos y correlacionar las patologías asociadas con ésta (16,25,82,93).

Consecuentemente porque LVFe es transmitida de forma horizontal, y la inmunidad sigue a una viremia transitoria, parecería razonable asumir que el ciclo de la infección puede ser roto por la vacunación (11,25,48).

Desde un punto de vista teórico, la vacuna más efectiva debería de impedir el acceso del virus a las células blanco primarias como son los nódulos linfoides de la cavidad oronasal, neutralizando al virus antes de que ataque los receptores de membrana, bloqueando o alterando a éstos para prevenir el ataque viral. Algunos de estos bloqueos deberían tener lugar en el sistema circulatorio del gato o en el epitelio de la orofaringe. IgG o IgM generalmente no presentan acciones efectivas a ese nivel, pero si la IgA. La vacunación que estimularía la producción sistémica de IgG o IgM, no estará completa a menos que existan altos niveles de anticuerpos-virus-suero-neutralizantes.. Una segunda hipótesis podría ser prevenir la transcripción viral después de su incorporación a las membranas celulares. Desafortunadamente ninguna de las vacunas hasta ahora en existencia es efectiva a este nivel. (3,11,24,38,40,57,59,64,65,68,101,109).

Una manera específica de prevenir infecciones retrovirales será poder neutralizar o inactivar la transcriptasa reversa, lo cual no ha sido aún posible lograr a través de la vacunación (11,25,39,40,64)

Una tercera hipótesis sería el prevenir la diseminación viral de los nódulos linfoides faríngeos hacia la médula ósea durante la viremia. Y una cuarta estrategia vacunal sería estimular la actividad inmune para prevenir la viremia secundaria a través de Acs VSN y eliminación de células infectadas. La actividad inmune también sería preventiva de tumores a través de la producción de anticuerpos citotóxicos dependientes de complemento e inmunidad mediada por células (46,64,65).

Comercialmente existen varios tipos de vacunas: unos basados en virus inactivado, originalmente aislado de un linfoma tímico y otro de una línea celular. Así como un cultivo de un filtrado químicamente inactivado de células linfoides felinas denominadas FL-74 infectadas con subgrupos A, B y C de la cepa Kawakami-Thellen. Otra está basada en una preparación inactivada de una subcepa de células FL-74. Hay informes del estudio experimental de la vacuna de ingeniería genética que contiene una secuencia completa de aminoácidos de gp70 de LVFe-A, pero no hay evidencia de comercialización (40,45,48,49,51,57,64,65,68,101,109), y otra que incluye la incorporación de la recombinación de una proteína de envoltura de LVFe producida en un sistema bacteriano (*Escherichia coli*) (68).

La glicoproteína de envoltura gp70 ha sido reconocida como el antígeno más importante en desarrollar una respuesta inmune protectora contra LVFe, y las primeras vacunas buscaron incluirla tanto en las de virus inactivado como en el inmunógeno de subunidades vacunales. P15E, el cual se sabe es altamente inmunosupresor, iba incluido en grandes concentraciones en estas vacunas, por lo tanto gatos vacunados eran más susceptibles a desarrollar infección por LVFe que los nunca vacunados. Por lo tanto los esfuerzos se canalizaron para desarrollar vacunas que contaran con una subunidad soluble que no fuera inmunosupresora. Recientes estudios, sin embargo, han cuestionado la eficacia y habilidad de las vacunas para evitar la infección por LVFe (11,25,40,49,59,64,65,101,109).

En general, los laboratorios productores coinciden en que sus vacunas no interfiere con otros biológicos de los calendarios de vacunación, ni interfiere con las pruebas diagnósticas de LVFe, y no presentan efectos secundarios, aunque esto último es controversial ya que existe un número considerable de informes de casos aislados de efectos colaterales a la vacunación (25,40,52,57,64,65,66,101,109).

Muchas investigaciones actualmente buscan desarrollar vacunas contra LVFe más eficaces por medio de la preparación de inmunógenos y modificando vehículos y rutas de administración, sin embargo, mientras esto sucede, existe una proporción de gatos vacunados que manifiestan infección (11,40,52,54,79).

La vacunación no es consistente en evocar los Acs VSN, pero sí los induce en gatos que por primera vez se enfrentan a la infección. VLFe activo fue detectado en células de médula ósea 14 semanas post infección en gatos no vacunados pero en ninguno de los vacunados. VLFe latente no fue detectado en células de médula ósea de gatos vacunados después de 14 semanas post infección (11,26,40,57,79).

Existe una respuesta anamnésica en todos los gatos vacunados, en algunos la respuesta inicial es modesta, pero es seguida de una más pronunciada respuesta de anticuerpos y protección post desafío (57,62,79)

Aunque hay informes de infección latente entre 4 a 12 meses post vacunación (11,25,57,64,78,79).

Información adicional sugiere que la proteína p15E está aún presente de alguna manera en la vacuna de LVFe, pero se ha demostrado que no empeora la blastogénesis linfocítica, ya que gatos sanos vacunados responden inmunológicamente a otros agentes inmunizantes, ésto parece indicar que aunque p15E esté presente, puede existir una alternativa o una forma precursora que no induce inmunosupresión patológica asociada a vacunación (40,59,79)

La vacuna induce a una inmunización primaria con gp70 y el desafío produce una respuesta anamnésica mayor, ya que se considera que la molécula gp70 es similar al virión maduro (25,52,62,79,107).

Hay informes de que un 20% de animales vacunados presentaron viremia al cabo de meses y murieron, no mencionan si se trataba de gatos clasificados como sanos al momento de la vacunación, pero es fácil suponer que si la vacuna desarrolla una viremia transitoria, el virus es incorporado al ADN de los linfocitos y a través de mecanismos inmunosupresores generar viremia posteriormente (25,57,59,66,79).

A la fecha ninguno de los fabricantes de vacunas establecen que su producto prevenga de infección primaria, sino que protege en contra de viremia transitoria, en algunos estudios para evaluar vacunas los investigadores miden títulos de anticuerpos gp70, pero es sabido que aunque todos los anticuerpos-virus-suero-neutralizantes son gp70, no todos los anticuerpos anti gp70 son virus

neutralizantes, por lo tanto demostrar los títulos a este antígeno por si solo no es prueba de protección (25,40,49,59,64,66,78,79).

La medición de anticuerpos gp70 ó anticuerpos antivirales no son completamente relevantes para evaluar la eficacia de una vacuna, porque muchos de estos anticuerpos no son ni neutralizantes, ni citotóxicos, en su lugar los complejos inmunes formados contribuyen a la inmunosupresión y glomerulonefritis (24,40,5759,66,79).

Se ha demostrado en gatos positivos a LVFe que la vacuna de cultivo bacteriano induce a una hipersensibilidad tardía como respuesta inmune mediada por células, a través de mediciones de grosor de piel, conteos linfocitarios y mitogénesis con concavalina A, por lo tanto concluyen que la prueba en piel podría ser una método clínicamente útil para evaluar la función inmune y para el desarrollo del pronóstico (59,65,88102,107).

Hay evidencia epidemiológica de una relación causal entre vacunación contra rabia y el desarrollo de fibrosarcomas en el lugar de la aplicación (19,24,26,29,50,70)

Utilizando péptidos sintéticos correspondientes a una secuencia de nucleótidos de LVFe-A, se inmunizaron conejos y gatos, y la respuesta de anticuerpos fue monitoreada con ELISA con antipéptidos, anticuerpos anti gp70 por inmunoblot y por inmunofluorescencia de membrana para pruebas de virus-suero neutralización, se hicieron comparaciones entre grupos de gatos y conejos testigo para ver la respuesta de la incorporación de estos péptidos dentro los complejos de inmunoestimulación y se concluyó que el adyuvante de Freund tiene un efecto potencializador mucho mayor que cualquier otro en inducir anticuerpo e inmunización con péptidos incorporados en los complejos de inmunoestimulación, ya que se cree que los anticuerpos gp70 de LVFe podrían ser inducidos por los péptidos gp70 incorporados (25,57,88)

Gatos infectados con LVFe deberán ser vacunados regularmente con vacunas de virus inactivado en caso de herpesvirus tipo y calicivirus, así como panleucopenia. La vacuna de rabia deberá ser con virus inactivado, ya que hay riesgo de inducir enfermedad con producto de virus modificado (3,25,59,79,107).

Se ha trabajado con vacunas desarrolladas de una recombinación de un pox virus aviar denominado ALVAC-FL vector solamente utilizado en aves a la fecha. Sin embargo, la recombinación viral ALVAC parece expresar inmunógenos cuando es aplicado a especies no relacionadas, sin la aparente replicación del virus y ha mostrado respuesta inmune específica, pero

no hay evidencia de que este pox virus de los canarios se utilice de manera comercial en la fabricación de vacunas para retrovirus (52,59,92,93,96,99,105,107)

INMUNOTERAPIA

Desde el inicio de los ochentas, un gran interés en el tratamiento de infecciones por retrovirus ha ido en aumento, a raíz de la diseminación del SIDA en humanos. Por lo tanto los gatos infectados con SIF y LVFe son un modelo en la búsqueda de drogas antirretrovirales (13).

LVFe es un muy bueno modelo en la investigación de drogas antirretrovirales por varias razones : las infecciones asociadas son muy comunes en animales que han permanecido por largo tiempo infectados, la patogenia de LVFe es similar a la del SIDA humano, y el virus es rápidamente detectado en animales virémicos (59).

Existen algunas controversias acerca de si se da tratamiento o no a los gatos positivos a LVFe, pero lo que debe quedar claro es hacer del conocimiento de los propietarios que si conservan vivo a un gato positivo, habrá que mantenerlo encerrado para evitar la diseminación (59,82).

Los retrovirus tienen características que hacen difícil su tratamiento. Están presentes en el genoma de las células de los individuos afectados, tienen mecanismos de escape de los efectos de las drogas antivirales y de la respuesta inmune del hospedador. Cuando se toma en consideración el ciclo de réplica de los retrovirus, las estrategias para la terapia deberán ser dirigidas hacia diferentes etapas en el ciclo replicativo (82).

Una de estas etapas es dirigir anticuerpos hacia los receptores de las células T del hospedador. Componentes similares a los receptores podrían interferir con la penetración viral a la célula. Estas investigaciones se han realizado en el SIDA humano, pero no se han consolidado en LVFe por falta de reactivos disponibles (6,7,106)

La mayoría de los candidatos para ser drogas antirretrovirales son los inhibidores de la transcriptasa reversa (TR), y parecen afectar en poca proporción a las células del hospedador. Entre los inhibidores de la transcriptasa reversa que se ligan al ARN, y los que se ligan directamente a la transcriptasa están las sustancias polianiónicas que cumplen con la plantilla de ARN y los análogos del pirofosfato. Suramin, fosfonofornato y HPA-23 son ejemplos de los inhibidores de TR que han mostrado inhibir la replicación de LVFe (suramin) in vivo. Los efectos sin

embargo son transitorios, y la toxicidad de la droga es un problema. Los beneficios clínicos no han sido documentados ampliamente (6,72,82).

En un estudio experimental con gatos infectados con cepa Rickard, zidovudine fué efectiva en prevenir viremia si la droga se administraba entre los primeros 14 a 21 días posterior a la exposición, pero no fue efectiva en reprimir la viremia si se administraba después de que el virus se hubiese incorporado a las células hematopoyéticas. Y una hepatotoxicidad marcada como efecto colateral (35,114)

Otra estrategia para el tratamiento es interferir en la liberación viral por parte de la célula. El alfa interferón trabaja en este nivel, e inhibe la replicación de LVFe in vitro, pero no muestra efectos antivirales in vivo. Gatos infectados con LVFe han mostrado números decrecientes en gamma interferón. El interferón ha sido efectivo in vitro por medio de la lisis de células B infectadas por parte de las células asesinas naturales, pero se sabe que el principal tropismo de LVFe es hacia células T por lo cual se espera un limitado beneficio de interferón en animales naturalmente infectados (35,71,114)..

Gatos con LVFe han sido tratados oral y parenteralmente tanto con alfa interferón humano o interferón beta bovino sin mostrar ningún cambio en viremia o estado clínico. El interferón es una proteína de bajo peso molecular digerible, y su actividad en sangre fue indetectable después de la administración oral (71,114)

Zidovudine ha sido combinada con alfa interferón (aIFN) o con interleucina 2 (IL2) para prevenir infección en gatos expuestos a LVFe. La administración de zidovudine sola o en combinación con aIFN ó IL2 por 6 semanas permitió a los gatos resistir la exposición con virus virulento. Tanto aIFN o IL2 administradas solas no parecen tener mejor efecto que combinadas (7,34,114).

La restauración del sistema inmune ha sido un logro en el tratamiento, porque la respuesta del sistema inmune podría ser capaz de destruir al virus. Transplante de médula ósea ha sido investigada en gatos y humanos, como estrategia de eliminación de células hematopoyéticas infectadas y como reconstituyente de células no infectadas. Pero los estudios de efectividad al respecto son mínimos, aunque hay informes exitosos de gatos virémicos persistentes tratados con zidovudine y radiciones, que posteriormente recibieron transplante de gatos inmunes, y casi un 60% resultó negativo después del tratamiento (7,34,114).

Varios estudios de laboratorio con inmovisorción sobre columnas de una proteína estafilococal A (PSA) ha mostrado su eficacia en tratamientos contra LVFe. Pequeñas dosis de PSA administradas intravenosamente indujeron un incremento de gamma interferón y produjeron un mejoramiento clínico transitorio sin eliminar totalmente la viremia (7,114).

Inmunoestimuladores tales como el bacilo de Calmette-Guerin, levamisole, o *Corynebacterium parvum* o *Propionibacterium acnes* han sido administrados a gatos virémicos en estudios controlados y a través de de la práctica clínica de manera empírica. Pero los beneficios no se han documentado ampliamente (71,82,83)

El tratamiento con vitamina C en gatos infectados experimentalmente que tenían altos títulos de anticuerpos así como en gatos infectados de manera natural, aún con administración de anticuerpos monoclonales gp70, no tuvo éxito como droga antirretroviral (15,102)

Anticuerpos monoclonales persistieron por más tiempo en gatos virémicos que en los LVFe negativos utilizados como testigo, y esto fué asociado con la circulación de complejos inmunes solamente en gatos virémicos (38,83,98)

Las diferencia de respuesta entre gatos infectados experimentalmente y de manera natural muestra probablemente el desconocimiento que se tiene sobre la duración de la infección natural. Adicionalmente gatos infectados experimentalmente montan su propia respuesta con Acs VSN, sin embargo algunos gatos infectados de manera natural no son capaces de esto (4,7,72)

El uso de dos virustáticos como : AZT (3'-azido-2',-dideoxy-timidina) y PMEA (9-(2-fosfonilmetoxietil)adenina), tanto en gatos infectados naturalmente como inducidos con LVFe y en combinación con VIF han mostrado aparente reducción en la antigenicidad. Los efectos colaterales hematológicos ocasionados por PMEA fueron severos y más fuertes que los de AZT. La ventaja de PMEA en el mejoramiento clínico e inmunológico fué deteriorada por los desórdenes hematológicos, los cuales no permiten largos tratamientos con esta droga en las dosis terapéuticas (4,7)

AZT y PMEA son dos potentes y selectivos inhibidores de la replicación de los retrovirus in vitro, demostrado en 1987 por Tavares et al. y en 1989 por North et al., tanto contra LVFe como VIF. Las dosis terapéuticas obtenidas a través de estudios de la farmacocinética de ambos medicamentos son : AZT vía subcutánea a dosis de 5mg/kg cada 12 horas y PMEA vía subcutánea a dosis de 2.5 mg/kg cada 12 horas (4,7,106)

En gatos infectados con LVFe, los efectos de AZT y PMEA han mostrado mejoras en los signos y el curso clínico, administrados por tres semanas a las dosis mencionadas. Ambos componentes muestran su eficacia terapéutica en el tratamiento de problemas en cavidad oral crónicos, siendo PMEA una sustancia más efectiva. Por otro lado no se ha visto influencia positiva significativa en los niveles de CD4+/CD8+ de los gatos infectados con LVFe, la razón es que en contraste con VIF, el retrovirus de leucemia felina no muestra selectividad citolítica en relación a estos grupos celulares. Mediciones de antígeno p27 mostraron que la administración de estas drogas antivirales disminuye el número de este antígeno de LVFe. El decremento de los parámetros hematológicos fue suave y tolerable en los referente a AZT, y en algunos gatos los cuales fueron medicados por más de tres semanas, la anemia desapareció. Una declinación severa de los niveles de hematocrito y hemoglobina fue producida por PMEA. Algunos gatos desarrollaron una anemia severa, por lo cual se suspendió el tratamiento (4,6,7,106)

Resulta dudoso que deba intentarse el tratamiento del linfosarcoma en los gatos, particularmente en aquellos LVFe positivos. Aunque los linfomas no tratados en general son fatales en el término de 1 a 2 meses, y la remisión máxima lograda en el 25% de los casos será hasta por un año. La experiencia general es que si bien puede lograrse una remisión clínica parcial, e incluso total, en casi el 50 % de los casos, el tumor recidiva, o el gato que es virémico, muere por enfermedades asociadas. El tratamiento combinado es más efectivo que con una sola droga. Por lo tanto un protocolo con vincristina, vía intravenosa 0.75 mg/m² una vez por semana durante 2 a 3 tratamientos consecutivos y luego reducirlos una vez cada 3 a 4 semanas; ciclofosfamida, se administrará en dosis 2.2 mg/kg durante 4 días consecutivos cada semana, se ha demostrado que produce mielosupresión; y prednisona, diariamente en una dosis de 1 mg/kg, los gatos parecen ser más resistentes a los efectos adversos de los corticosteroides, por lo tanto toleran dosis altas durante periodos prolongados (6,12,25,82,103).

La quimioterapia juega un papel definitivo en el tratamiento de enfermedades linfoproliferativas, y se divide en tres etapas: inducción de la remisión, mantenimiento y terapia de recalda o recurrente (6,82).

En gatos que presentan resistencia al tratamiento anterior se puede lograr una segunda remisión con doxorubicina en una dosis de 15mg/m² vía intravenosa una vez cada tres semanas (6,35) Pero en general la respuesta al tratamiento es radical, ya que generalmente se observa una mejoría notoria en 48 horas (12,35,71).

El pronóstico está influenciado en forma adversa por el grado de debilidad, y la gravedad de las alteraciones hematológicas (82).

La leucemia linfóide tiene un pronóstico poco optimista, pero se ha observado remisión hasta en el 40% de los casos con el mismo tratamiento que para linfosarcoma; la ciclofosfamida debe suspenderse si hay neutropenia de menos de 1,000 células por microlitro (6,83,112).

En cuanto al tratamiento para los trastornos mieloproliferativos es menos prometedor, sólo es paliativo e incluye estimulantes del apetito como diazepam en una dosis 1 mg/ IV por día u oxazepam a 2.5 mg PO junto con vitaminas del complejo B y transfusiones de sangre completa, que estará en relación al suministro de FOCMA o Acs VSN (82,102), aunque pocos gatos sobreviven más de tres meses después de haberse realizado el diagnóstico (6,12,82).

En el caso de enfermedades no neoplásicas, el tratamiento deberá ser agresivo, ya que la mayoría de ellos son secundarios y de naturaleza infecciosa, por lo tanto es frecuente el tratamiento con antibacterianos, antimicóticos o antiparasitarios (79,82,98).

En el caso de anemia aplásica se sabe que un alto porcentaje sucumbe a la enfermedad a pesar de las transfusiones, ya que las respuestas a éstas sólo duran 2 semanas (20,82).

La longevidad de los gatos infectados con LVFe que no manifiestan signos de enfermedad dependerá del grado de cuidados preventivos, la tensión deberá minimizarse al máximo. Una variedad de situaciones estresantes tales como altas densidades poblacionales, introducción de nuevos miembros a un grupo, transporte, cambio de propietario, cirugía electiva, podrían afectar adversamente el curso de la infección y precipitar en tales casos estados persistente de LVFe (82)

Gatos infectados deberán ser alimentados con complementos nutricionales adecuados, ya que dietas deficientes asociadas a factores ambientales negativos pueden predisponer a infecciones secundarias. Inmunidad mediada por células es menos consistente en situaciones de mala nutrición, y los números totales de linfocitos se ven disminuidos (79,98)

Drogas que causan inmunosupresión tales como los glucocorticosteroides deberán ser administradas con precaución en gatos positivos a LVFe. Sólo en casos muy necesarios como enfermedades autoinmunes o alergias, ya que se ha demostrado que activan el estado de latencia (3,14,28). Se sabe que producen inmunosupresión profunda (83,102,113).

Griseofulvina deberá administrarse con cuidado en los tratamientos para dermatofitos, ya que aumenta el riesgo de una neutropenia (3,98).

Se recomienda vigilar el peso corporal como un posible indicador de un estado de portador latente asintomático (3).

Con un cuidado médico y atención, los gatos virémicos podrán disfrutar de una calidad de vida aceptable por algunos años. A pesar de que la enfermedad sea tratada inmediatamente, no existen aún medicamentos que prolonguen la vida o eviten la aparición de enfermedades asociadas. Terapia concomitante de antibióticos no es muy recomendable, y puede servir sólo para provocar un desbalance en la microbiota gastrointestinal normal y crear resistencia en caso de infecciones bacterianas o fúngicas (82,98).

Si la eficacia y seguridad de las vacunas continua incrementándose, la popularidad de los gatos como modelos experimentales para drogas antirretrovirales irá decreciendo (40).

CONCLUSIONES

Con base en las más recientes investigaciones se considera a la vacunación como una herramienta útil en la prevención de la infección, a pesar de que su 75-85% de efectividad no es el óptimo en relación a la generalidad del resto de los biológicos.

Así mismo deberá tomarse en cuenta el grupo de riesgo al que pertenezca el paciente, ya que los gatos adultos machos vagabundos y los miembros de colonias y criaderos tendrán mayor riesgo de contagio que los jóvenes o adultos viejos de sexo indistinto que permanezcan dentro de casa, y no sociabilizan fácilmente. En este segundo caso aún no se ha definido si los gatos sanos completamente aislados deban vacunarse contra LVFe, ya que a la fecha no hay estudios estadísticos a nivel mundial suficientes sobre viremia persistente postvacunación. Cabe agregar que es necesario establecer criterios unificados sobre pruebas diagnósticas pre-vacunación, el siguiente diagrama de flujo esquematiza la idea final del presente trabajo al respecto :

Gato sin signos clínicos aparentes :

ELISA negativo

|

IFA o ELISA tres meses después o bien iniciar calendario de vacunación completo (Triple, Rabia y LVFe)

ELISA positivo

Observación tres meses
Continúa sin signos clínicos

ELISA negativo = Calendario de vacunación

ELISA positivo = Virémico persistente

Vacunar contra Rabia y Triple

No vacunar contra LVFe

Si se sospecha de falso positivo,
realizar IFA de Médula ósea

Gato con signos clínicos :

Crónicos o recurrentes **ELISA positivo = Virémico persistente no vacunar LVFe, Rabia o Triple**

Tratamiento paleativo

Segunda prueba en tres meses

ELISA negativo = Virémico persistente

Si hay recuperación de enfermedad relacionada podría vacunarse contra Rabia y Triple, deberá aislarse para evitar contagio.

ELISA positivo = Enfermedad crónico

Repelir prueba cada tres meses, si resulta negativo, informar. Tratamientos paleativos, evitar presiones, aislarlo para evitar contagio y diseminación.

ELISA negativo = Considerar enfermedades no retrovirales

IFA de Médula Ósea

Realizar prueba paraSIDA Felino

Los riesgos de falsos positivos en ELISA son bajos, existe mayor probabilidad de falsos negativos con esta prueba, ya que detecta antígeno en un nivel de 56 ng/dl, sólo en caso de viremia transitoria se puede pensar en una prueba ELISA positiva en un promedio de 12 semanas posterior a la primera prueba, por lo tanto repetir muestreo en aproximadamente tres meses (ELISA o IFA) en casos particulares de pacientes altamente sospechosos. En este tipo de situaciones es muy recomendable mostrar SIDA felino. Por lo tanto se recomienda realizar siempre la prueba de ambas enfermedades en conjunto y hacer del conocimiento general cada vez que se obtengan pacientes positivos a SIDA, ya que en México aún no tenemos suficiente información al respecto.

Todos los gatos positivos deberán aislarse para prevenir contagio de enfermedades relacionadas y evitar la diseminación del virus, dejar pasar por alto que la vacuna de Leucemia, independientemente de que se trate de virus completo inactivado o bien partícula viral (gp70 o gp45) ambas obtenidas a través de ingeniería genética, ninguna ha demostrado aún una efectividad mayor del 85%, ni su posible efecto inmunosupresor in vivo.

Los tratamientos paleativos serán en base a la enfermedad secundaria a LVFe, a juicio del clínico, ya que a la fecha las drogas antivirales y el resto de los fármacos probados han causado más efectos colaterales que beneficio, por lo tanto es necesario esperar posteriores investigaciones al respecto.

El uso de citostáticos será justificado en relación al cuadro mieloproliferativo, pero aún se investiga sobre esto, por lo tanto los éxitos o fracasos obtenidos por experiencia individual o en grupos de investigación sería necesario publicarlos y hacerlos del conocimiento común.

Un posible calendario de vacunación en pacientes exentos de riesgo y que por lo mismo no necesiten pruebas diagnósticas pre vacunación podría ser : primera aplicación entre 9 y 10 semanas de edad, posteriormente un refuerzo cuatro semanas después y continuar con revacunación anual.

Los gatos positivos deberán vacunarse contra rabia con virus inactivado y triple que incluye callicivirus, rinotraqueítis y panleucopenia, recibir desparasitaciones periódicas, aislarlos, evitar situaciones de tensión y sólo en caso necesario medicar con esteroides en dosis altas.

Es a través del aislamiento del paciente positivo que podemos de alguna manera evitar la diseminación del virus. La decisión de eliminar al gato infectado deberá ser siempre del propietario, pero se buscará el compromiso de no contagiar a más animales.

LITERATURA CITADA

- 1.- Abkowitz, J.: Retrovirus induce feline red blood cell aplasia pathogenesis and response to suramin. *Blood* 7: 1442-1451 (1991).
- 2.- Artois, M. and Remond, M.: Viral diseases as a threat to free-living wild cats (*Felis silvestris*) in Continental Europe. *Vet. Rec.* 134 : 651-652 (1994).
- 3.- August, J.: Husbandry practices for cats infected with feline leukemia virus or feline immunodeficiency virus. *JAVMA* 199 : 1474-1476 (1991)
- 4.- Bandechi, P., Matteucci, D., Baldinotti, F., Guidi, G., Abramo, G., Tozzini, B. Y Bordinell, M.: Prevalence of feline immunodeficiency virus and other retroviral infection in sick cats in Italy. *Vet. Immunol. & Immunop.* 31 : 337-345 (1992).
- 5.- Bechtel M., Stallcup, M., Bedgood, M., Corey, R., Pandey, J., Roy, R. and Burman, P.: Abnormal processing of a recombinant feline leukemia virus envelope polypeptide and its interference with subgroup C virus infection. *Vir.* 202 329-338 (1994).
- 6.- Betticher, D., Fey, M., von Rohr, A. and Tobler, A.: High incidence of infections after 2-chlorodeoxyadenosine (2-CDA) therapy in patients with malignant lymphomas and chronic and acute leukaemias. *Ann. Oncol.* 5 : 57-64 (1994).
- 7.- Braley, J.: The National FeLV/FIV Awareness Project. *Fel. Pract.* 19 : 6-10 (1991)
- 8.- Bo, S., Garetto, M., Lotti, D., Ponzio, P., Peruccio, C., Ferrari, A., Mandola M. and Masoero, L.: Epidemiological studies and clinical pictures of FIV and FeLV in north-eastern Italy in a population of 850 cats. *Vet. Cremona* 6: 105-113 (1992).
- 9.- Bunge, M., Foil, C. Wayne T. and Glaze, M.: Relapsing Polychondritis in a cat. *J. Am. Ani. Hosp. Assoc.* 28: 203-205 (1992).
- 10.- Cape, L.: Reline Idiopathic Chronic Rhinosinusitis : A Retrospective Study of 30 Cases. *J. Am. Ani. Hosp. Assoc.* 28 : 145-155 (1992).
- 11.- Charreyre, C. and Pedersen, N.: Study of feline leukemia virus immunity. *JAVMA* 199 : 1316-1323 (1991)
- 12.- Cignetti, A., Guarini, A., Carbone, A., Forni, M., Croni, K., Forni, G., Gansbacher, B. and Foa, R.: Transduction of the IL2 gene into human acute leukemia cells ; induction of tumor rejection without modifying cell proliferation and IL2 receptor expression. *J. Natl. Cancer Inst.* 90 : 785-791 (1994).
- 13.- Cohen, N., Carter, C., Thomas, M., Lester, T. And Eugster A.: Epizootologic association between feline immunodeficiency virus infection and feline leukemia virus seropositivity. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 197 : 220-225 (1990)
- 14.- Cotter, S.: Management of healthy feline leukemia virus-positive cats. *JAVMA* 199 : 1470-1473 (1991)
- 15.- Dasgupta, J.: Vitamin E, its status and role in leukemia and lymphoma. *Neoplasma* 40 : 235-240 (1993)
- 16.- Diehl, L. and Hoover, E.: Early and progressive helper T-cell dysfunction in feline leukemia virus -induced immunodeficiency. *J. Acq. Immune Def. Synd.* 5 : 11-1194 (1992).
- 17.- Donahue, P., Quackenbus, S., Gallo, M., deNoronha, M., Overbaugh, C. And Hoover, E.: *J. Virol.* 65 : 461-469 (1991).
- 18.- Evans, L. and Caylor, D.: Mycobacterial lymphadenitis in a cat. *Fel. Pract.* 23 : 14- 17 (1995)
- 19.- Esplin, D.: Widespread metastasis of a fibrosarcoma associated with a vaccination site in a cat. *Fel. Pract.* 23 : 13-16 (1995)
- 20.- Fabian, I.: Eosinophils activation I post autologous bone marrow transplanted patients treated with subcutaneous IL2 and interferon-alpha 2a Immunotherapy. *Leukemia* 8 : 1379- 1384 (1994).
- 21.- Fenner, F.: The biology of animal virus. 2a. Ed. *New York Academic*, New York 1992.
- 22.- Fontenot, J. Hoover, E., Elder, J. And Montelaro, R.: Evaluation of feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus transmembrane peptides for serological diagnosis. *J. Clin. Microbiol.* 30 : 1885-1890 (1992).
- 23.- Fontenot J., Tjandra, N., Ho, C., Andrews, P. and Montelaro R.: Structure and self assembly of a retrovirus (FeLV) proline rich neutralization domain. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 11: 821-836 (1994).

ESTA TESIS NO DEBE
SER DE LA BIBLIOTECA

- 24.- Franchini, M.: Rabies vaccination of cats infected with feline leukaemia virus. *Schweizer Archv. Tierhl.* 133 : 187 (1991).
- 25.- Fuchs, A., Binzel, L. and Longdorfer, M.: Epidemiology of FeLV and FIV infection in the Federal Republic of Germany *Tierarzt Prax* 22 : 273,277 (1994).
- 26.- Gandolfi, R.: Vaccination against the feline leukemia virus : a complicated endeavor. *Vet. Med.*:289299 (1991).
- 27.- Gaskell, R. Vaccination of the young kitten. *J. Small Ani. Pract.* 30 : 618-624 (1989).
- 28.- Glennon, P., Cockburn, T. And Stark, D.: Prevalence of Feline Immunodeficiency Virus and Feline Leukemia Virus Infections in Random-Source Cats. *Lab. Ani. Sci.* 41 : 545-546 (1991).
- 29.- Gruffydd J. and Sparke, A.: Vaccination and fibrosarcomas in cats. *Vet. Rec.* 134 : 310 (1994).
- 30.- Guaguere, E., Blaise H. and Delabre, C.: Feline Pododermatoses. *Vet. Derm.* 3 : 1-12 (1992).
- 31.- Hartmann, K., Donath, A., Beer, B., Egberink, H., Horzinok, M., Lutz, H., Hoffman, G., Thum, I. And Thefeld, S.: Uso of two virustatica (AZT, PME A) in the treatment of FIV and of FeLV seropositive cats with clinical symptoms. *Vet. Immunol. Immunop.* 35 : 167-178 (1992).
- 32.- Hartmann, K. And Kraft, W.: FeLV infection R. *Med. Vet.* 145 : 191-197 (1994).
- 33.- Hartmann, K. and Kuffer, M.: Diagnosis of FIV infection. *Tierarzt Prax* 22 : 268-272 (1994).
- 34.- Haria, V., Sarin, A. and Anandhi R.: Effect of gamma-interferon on the expression of class IMHC antigens on fresh leukemic cells and their susceptibility to lysis by lymphokine activated killer cells. *Indian J. Cancer* 31 : 96-110 (1994).
- 35.- Haschek, W., Weigel, R., Scherba, G., DeVera, M., Feinmehl, R., Solter, P., Tompkins, M. and Tompkins, W.: Zidovudine toxicity to cats infected with feline leukemia virus. *Fund. Applied Toxic.* 14 : 764-775 (1990).
- 36.- Hawkins, E.: Saliva and tear tests for feline leukemia virus. *JAVMA* 199: 1382-1385 (1991).
- 37.- Hayes, K., Rojko, J. And Mathes L.: Incidence of localized feline leukemia virus infection in cats. *Am. J. Vet. Res.* 53 : 604-607 (1992).
- 38.- Hohdatsy, T. and Pu., R.: Passive antibody protection of cats against feline immunodeficiency virus infection. *J. Virol.* 67 : 2344-2348 (1993)
- 39.- Hoover, E. and Ebner, J., Zeidner, N. and Mullins J.: Early therapy of feline leukemia virus infection (FeLV-FAIDS) with 9-(2-phosphonylmethoxyethyl) ademin (PMEA). *Antivir. Res.* 16 : 77-92 (1992)
- 40.- Hoover, E., Zeidner, N. and Mullins, J.: Therapy of presymptomatic FeLV-induce immunodeficiency syndrome with AZT In combination with alpha Interferon. *Ann. NY Acad. Sci.* 616 : 258-269 (1990).
- 41.- Hoover, E. and Mullins, J.: Feline leukemia virus infection and diseases. *JAVMA* 199 : 1287-1294 (1991).
- 42.- Hosie, M.: The development of a vaccine against feline immunodeficiency virus. *Br. Vet. J.* 159 : 25-39 (1994)
- 43.- Hosie, M.: Vaccine against feline immunodeficiency virus, development status. *Br. Vet. J.* 163 : 42-47 (1994).
- 44.- Hoskins, J: *Pedlatría Veterinaria. Interamericana Mc Graww Hill. México, D.F.* (1993)
- 45.- Jacobson, R.: How well do serodiagnostic tests predict the infection or disease status of cats ? *JAVMA* 199 : 1343-1347 (1991).
- 46.- Jackson, M. Haines, D., Meric, S. and Misra, V.: Feline Leukemia Virus detection by immunohistochemistry and polymerase chain reaction in formalin - fixed, paraffin-embedded tumor tissue from cats with lymphosarcoma. *Can. J. Vet. Res.* 57 : 269-276 (1993).
- 47.- Jarret, O.: *Medicina y terapeutica felina. Blackwell Scientific Publicacions.* Oxford, England (1990)
- 48.- Jarret, O.: Overview of feline leukemia virus research. *JAVMA* 199 : 1279-1281 (1991).
- 49.- Jarret, O.: Vaccination against feline leukemia virus *Vet. Rec.* 134 : 198 (1994)
- 50.- Kass, P., Bames, W., Spangler, W., Chomel, B. and Culbertson, M.: Epidemiologic evidence for a causal relation between vaccination and fibrosarcoma tumorigenesis in cats. *J. Am. Vet. Med. Asoc.* 203 : 396-405 (1993).

- 51.- Khan, K., Kociba, G. and Wilman, M. Macrophage tropism of feline leukemia virus of subgroup-C and increase production of tumor necrosis factor-alpha by FeLV infected macrophages *Blood* 81 :
- 53.- Kennedy, F. and Mullaney, T.: Disseminante adenovirus infection in a cat. *J. Vet. Diagn. Invest.* 5 : 273-276 (1993). 2585-2589 (1993).
- 52.- Kerr, M.: Vaccination against feline leukemia virus. *Vet. Rec.* 134 : 455 (1994).
- 54.- Kensil, C., Barret, C., Kushner, N., Belts, B., Storey, J., Patel, U., Recchia, J., Aubert, A. and Marciani, D.: Development of a genetically engineered vaccine against feline leukemia virus infection. *JAVMA* 199 : 1423-14276 (1991).
- 55.- Kirk, R.: Terapeutica Veterinaria. México Continental, México, D.F. (1986)
- 56.- Koutinas, A. and Koptopoulos, G.: Low prevalence of feline viral infections in Northern Greece. *Vet. Rec.* 133 : 245-247 (1993).
- 57.- Laffrado, L.: Evaluation of a feline leukemia virus vaccine in a controlled natural transmission study. *JAVMA* 204 : 914-197 (1994).
- 58.- Lappine, M., Roberts, S., Davidson, M., Powell, C. and Reif, J.: Enzyme-linked immunosorbent assays for the detection of *Toxoplasma gondii*-specific antibodies and antigens in the aqueous humor of cats, *JAVMA* 201 : 1010-1016 (1992).
- 59.- Lappine, M., Marks, A., Greene, C., Collins, J., Carman, J., Reif, J. and Powell, C.: Serologic prevalence of selected infectious diseases in cats with uveitis. *JAVMA* 201 : 1005-1009 (1992).
- 60.- Lee Gross, T., Clark, E., Hargis, A., Heads, L., Haines, D.: Giant cell dermatosis in FeLV-positive cats. *Vet. Derm.* 4 : 117-122 (1993).
- 61.- Legendre, A., Mitchener, K. and Potgieter, L.: Efficacy of a feline leukemia virus vaccine in a natural exposure challenge. *J. Vet. Int. Med.* 4 : 92-98 (1990).
- 62.- Lehmann, R., Joller, H., Haagmans, B. and Lutz, H.: Tumor necrosis factor a levels in cats experimentally infected with feline immunodeficiency virus : effects of immunization and feline leukemia virus infection. *Vet. Immunol. Immunop.* 35 : 61-69 (1992).
- 63.- Levy, L. and Lobelle-Rich, P.: Insertional mutagenesis of flvi-2 in tumors induced by infection with FeLV, a myc containing strain of feline leukemia virus. *J. Virology* 66 : 2885-2892 (1992).
- 64.- Levy, L., Lobelle, R., Overbaugh, J., Abkowitz, J., Fultons, R. and Roy, B.: *Vir NY.* 196 : 892-895 (1993).
- 65.- Lewis, M., Lafrado, L., Haffer, K., Gerber, J., Sharpee, R. and Olsen, R.: Feline leukemia virus vaccine : news developments. *Vet. Microb.* 17 : 297-308 (1988).
- 66.- Loar, An.: Feline leukemia virus. *Vet. Clin. N. Am. Small Ani. Pract.* 23 : 193-209 (1993).
- 67.- Macy, D.: Testing cats for the feline leukemia virus. *Vet. Med.* : 278-287 (1991).
- 68.- Macy, D.: Manual of small animal infectious diseases. *Churchill Livingston Inc.* New York 1988.
- 69.- Macy, D., and Wise, L.: Immunodiagnosis of Feline Infectious Diseases. *Cont. Educ. Art.* 4 : 504-510 (1993).
- 70.- Macy, D. and Bergman, P.: Vaccine-associated sarcomas in cat. *Fel. Pract.* 23 : 25-27 (1995)
- 71.- Macy, D.: Use of antiviral agents in cats. *Fel. Pract.* 23 : 25-26 (1995)
- 72.- Mainland, T.: FeLV incidence. *Vet. Rec.* 134 : 198 (1994).
- 73.- Marin, J.: Enfermedades infecciosas de los gatos. 1a. Ed. *Esfera Editores*, México, D.F. (1989)
- 74.- McOrist, S., Bold, R., Jones, T., Easterbee, N., Hubbard, A. and Jarret, O.: Some viral and protozoal diseases in the European wildcat (*Felis silvestris*) *J. Wildlife diseases* 27 : 693-696 (1991).
- 75.- Meers, J.: Feline immunodeficiency virus infection : plasma, but no peripheral blood mononuclear cell virus titer is influenced by zidovudine and cyclosporine. *Arch. Virol.* 132 : 67-81 (1993).
- 76.- Marciani, D., Kensil, C., Beltz, G., Hung, C., Cronier, J. and Aubert, A. Genetically- engineered subunit vaccine against feline leukaemia virus : protective immune response in cats. *Vacc.* 2 : 89-96 (1991):
- 77.- Marciani, J.: Feline Leukaemia virus infection. *Vet. Rec* 135 : 201-203 (1993).

- 78.- Mochizuki, M., Akuzava, M. and Nagatomo H.: Serological survey of the iriomote cat (*Felis iriomotensis*) in Japan. *J. Wildlife Dis.* 26 : 236-245 (1990).
- 79.- Morgan A.: Regulatory considerations for licensing feline leukemia virus antigen or antibody test kits. *JAVMA* 199: 1325-1327 (1991).
- 80.- Neil, J., Fulton, R., Rigby, M., Stewart, M.: Feline Leukaemia virus : generation of pathogenic and oncogenic variant. *Curr. Tops. in Microb. and Immunol.* 171: 67-93 (1991).
- 81.- Neil, J.: Origins and characteristics of pathogenic variants of feline leukaemia virus. *Developments in Biological Standar.* 72 : 157-162 (1993).
- 82.- Ogilvie, G., Tompkins, M. and Tompkins, W.: Clinical and immunologic aspects of FeLV-induced immunosuppression. *Vet. Microb.* 17 : 287-296 (1988).
- 83.- Otto C., Brown, C. Lindl, P. and Wawe D.: Delayed hypersensitivity testing as a clinical measure of cell-mediated immunity in the cat. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 38 : 91-110 (1993).
- 84.- Panel report on the Colloquium on feline leukemia virus-feline immunodeficiency virus : tests and vaccination. *JAVMA* 199 : 1273-1276 (1991).
- 85.- Pastoret, P. and Portetella, D.: Les infections des animaux par le retrovirus. *Ann. Med. Vet.* 134 : 361-383 (1990)
- 86.- Pedersen N.: Immunogenicity and efficacy of a commercial feline leukemia virus vaccine. *JAVMA* 7 : 34-39 (1993).
- 87.- Pedersen, N. and Madewell, B.: Complejo de la enfermedad por virus de leucemia felina *JAVMA* 12 : 27-36 (1994).
- 88.- Pollock, Roy, and Haffer, K.: Review of the first feline leukemia virus vaccine *JAVMA* 199 : 1406-1409 (1991).
- 89.- Pyra, H., Boni, J. and Schupbach, J.: Ultrasensitive retrovirus detection by a reverse transcriptase assay based on product enhancement. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91 : 32-45 (1992).
- 90.- Quackenbush S., donahyue, P., Dean G., Myles, M., Ackley, C. Cooper, M. Muulins, J. and Hoover E.: Lymphocyte subser alterations and viral determinants of immunodeficiency disease induction by the feline leukemia virus FeLV-FAIDS. *J. Virol.* 64 :5465-5474 (1990).
- 91.- Reid, R., Barr, M. and Scott, F.: Retrospective serologic survey for the presence of feline immunodeficiency virus antibody, a comparison of ELISA and IFA techniques. *Cornell Vet.* 82:359-368 (1992).
- 92.- Rezanka, L., Rojko, J. And Neil, J.: Feline leukaemia virus : pathogenesis of neoplastic disease. *Cancer Invest.* 10 : 371-389 (1992).
- 93.- Richardson, E.: Tibial fractures in cats. *Conf. Educ. Ar.* 2 : 383-392 (1993).
- 94.- Rojko, J. and Kociba, G.: Pathogenesis of infection by the feline leukemia virus 199 : *JAVMA* :1305-1308.
- 95.- Rojko, J., Mathes, J., Fisher, T. et al. : Lymphocytotoxic strains of feline leukemia virus induce apoptosis in feline T4-thymic lymphoma cells. *Lab. Invest.* 66 :418-426 (1992):
- 96.- Rosenthal, R. and Dworkis, A.: Incidence of and some factors affecting adverse reactions to subcutaneously administered Leukocell. *J. Am. An. Hosp. Assoc.* 26 : 283-287 (1990).
- 97.- Sheets, M., Unger, B., Giggelman, G. And Tizard I.: Studies of the effect of acemannan on retrovirus infections : clinical stabilization of feline leukemia virusinfected cats. *Mol. Biother.* 3 : 41-51. (1991).
- 98.- Shelton, G., Grant, C., Linenberger, M. and Abkowitz, J.: Severe neutropenia associated with griseofulvin therapy in cats with feline immunodeficiency virus infection *JVIM* 4 : 317-319 (1990)
- 99.- Sninsky J.: The polymerase chain reaction (PCR) : a valuable method for retroviral detection. *Lymphology* 23 : 97-97 (1990)
- 100.- Tartaglia, J. Jarret, O., Neil, J., Desmetre, P. and Paoletti, E.: Protection of cats against feline leukemia virus by vaccination with a canarypox virus recombination, ALVAC-FL. *J. Vir.* :2370-2375 (1993).
- 101 Tavares, L., Roneker, C., Postie, C., Fevelro, L. and de Noronha, F.: Anti-idiotypic antibodies to feline leukemia virus : an approach for retroviral immunization strategies. *Viral Immunol.* 4 : 5 - 16 (1991).
- 102 Tompkins, M., Nelson, P., English, R. and Novotney, C.: Early events in the immunopathogenesis of feline retrovirus infections. *JAVMA* 199: 1311-1315 (1991)

- 103.- Tompkins, M.: Diagnosis of feline retrovirus infection. *Vet. Tech.* 14 : 205-207 (1993)
- 104.- Tompkins, M.: Feline infectious diseases, a retrospective study. *Fel. Pract.* 23 : 12-17 (1994)
- 105.- Ueland, K. and Lutz H.: Prevalence of feline leukemia virus and antibodies to feline immunodeficiency virus in cats in Norway. *J. Vet. Med.* 39 : 53-58 (1993).
- 106.- Wang, S. and Teng, C.: Induction of feline acquired immune deficiency syndrome by feline leukemia virus : immuno and neuroendocrine dysfunctions. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 205 : 332-339 (1994).
- 107.- Wardley R., Berlinski, P., Thomsen, D., Meyer, A. and Post L.: The use of feline herpesvirus and baculovirus as vaccine vectors for the gag and env genes of feline leukemia virus. *J. Gen. Virol.* 73 : 1811-1818 (1992).
- 108.- Wasmoen, T., Chu, H. Chavez, L. and Acree, W.: Demonstration of one year duration of immunity to an inactivated feline Chlamydia psittaci vaccine. *Fel. Pract.* 20 : 13-16 (1992).
- 109.- Walsh, J. and Hines, D. : Clinical field safety trial for a feline leukemia virus vaccine. *Fel. Pract.* 21 : 22-24 (1993).
- 110.- Weijer, K., Pfauth A., van Herwijnen, R., Jarret O., Meloen R., Tomee, R. and Osterhaus, A. Induction of feline leukaemia virus-neutralizing antibodies by immunization with synthetic peptides derived from the FeLV env gene. *Vacc.* 11 : 946-956 (1993).
- 111.- Wise, L. and Macy, D.: Immunodiagnosis of feline infectious diseases. *Cont. Educ.* 4 : 501-507 (1990)
- 112.- Yang, M., Goitsuka, R., Ono K., Suzuki, H. and Hasegawa, A.: Effect of toxoplasma lysate antigen (TLA) on feline cytotoxicity against FeLV positive lymphoma cells. *Jpn. J. Vet. Sci.* 52 : 735-742 (1990).
- 113.- Zeidner, N., Myles M., Mathiason, M., DuBard, C., Dreitz, M., Mulline J. and Hoover E.: Alpha interferon in combination with zidovudine for the treatment of presymptomatic feline leukemia virus-induced immunodeficiency syndrome. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 34 : 749-756 (1990).
- 114.- Zeidner N., Rose, L. Mathiason, C., Myles, M., Hill, D., Mullins J. and Hoover E.: Zidovudine in combination with alpha interferon and interleukin-2 as prophylactic therapy for FeLV induced immunodeficiency syndrome (FeLV-FAIDS). *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 3 : 787-796 (1990).
- 115.- Zeidner N., Mathiason, D., DuBard, C. and Hoover E.: Reversal of feline leukemia virus infection by adoptive transfer of lectin/interleukin 2 activated lymphocytes, interferon- α , and zidovudine. *J. Immunother.* 14 : 22-32 (1993).