

LA PRESENCIA DEL PROFESOR DR. ANDRE LAURENT PARODI EN
LAS XXI JORNADAS URUGUAYAS DE BUIATRIA FUE POSIBLE
POR LA COLABORACION DE INTERIFA S.A.,

LA LEUCOSIS BOVINA ENZOOTICA

A. L. Parodi*

RESUMEN

El virus leucemogénico bovino (BLV) está reconocido como el agente de la leucosis bovina enzoótica (limfosarcoma) y de una manifestación serológica de descarte del estado de infección (inmudifusión en gel agar, ELISA) han permitido constatar la tasa de infección a veces elevada de ciertos hatos y establecer que la infección se produce, preferentemente, en forma horizontal.

Las materias virulentas son esencialmente la sangre y secundariamente la leche de los animales infectados. Apoyándose en estos datos se han establecido las medidas de profilaxis sanitarias. Ellas se basan en la eliminación rápida de profilaxis sanitarias. Ellas se basan en la eliminación rápida o diferida, con aislamiento estricto, de los animales infectados.

La leucocis bovina enzoótica (LB) es una afección neoplástica maligna de los bovinos que afecta ciertos glóbulos blancos y evoluciona bajo el aspecto de un tumor, de los ganglios en particular, el linfosarcoma (LSA). Después de las primeras observaciones realizadas al comienzo del siglo, fue reconocido el carácter espontáneamente transmisible de la enfermedad lo que condujo a la noción de Leucocis bovina enzoótica (LBE).

Los relevantes trabajos de Hans J. Bendixen (1953-1964), basados sobre la puesta en evidencia de una elevación permanente del número de linfocitos circulantes, la linfocitosis persistente (LP), en los animales considerados como infectados, clarificaron considerablemente los aspectos epidemiológicos de la enfermedad. Estos trabajos condujeron a desmembrar la LB en una forma enzoótica (LBE), la más común, que ocurre generalmente en animales entre 3 y 8 años de edad, y la forma esporádica, más rara, que agrupa la leucocis juvenil, la forma tímica y una rara forma cutánea (Parodi, A.L., 1987).

* Profesor, Laboratorio de Anatomía Patológica. Ecole Nationale Vétérinaire, Alfort, Francia.

El descubrimiento, en 1969, por Janice Miller et col. del virus leucemogénico bovino (BLV, por Bovine leukemia virus) confirmaba integralmente los logros de la epidemiología y abría una nueva era en el conocimiento de la enfermedad.

EL VIRUS LEUCMOGENICO BOVINO

El agente de la LBE es un virus oncogénico a RNA (Oncovirus) que pertenece a la familia de los Retroviridae. Su puesta en evidencia se obtuvo por cultivo a corto término de linocitos de un bovino aquejado de linfocitosis persistente. El está presente en sólo 3/4 aproximadamente de los casos de LBA del adulto y excepcionalmente en las formas juveniles o cutáneas (Fig. 1).

El virus está incluido en ciertos leucocitos, los linfocitos B de los animales infectados.

Estrictamente asociado al genoma de las células que infecta, el BLV no existe, o lo hace solo excepcionalmente en estado libre. Es muy vulnerable. Es así que la pasteurización destruye el poder infeccioso de la leche. Los rayos ultravioletas, la congelación-descongelación, el calentamiento a 70°C durante 30 minutos alcanzan igualmente para destruirlo. Los animales infectados desarrollan precozmente anticuerpos específicos para un antígeno de envoltura viral (gp 51) y más tardíamente para un antígeno viral interno (p24). Estos anticuerpos no tienen, parecería, ningún poder neutralizante en el animal ya que su tasa se acrecienta regularmente en el curso de la infección.

Generalmente la infección permanece inaparente y podrá manifestarse, a veces por la LP (aproximadamente en el 30% de los casos), a veces por el desarrollo de un LBA (en menos del 5% de los casos)

Parece que una predisposición genética sea el origen de la expresión más o menos grande del poder patógeno del BLV.

Otras especies son sensibles al BLV. Se trata esencialmente del ovino que desarrolla igualmente una LP y tumores, en lapsos de 2 a 6 años.

A este respecto, se formula la pregunta de una eventual sensibilidad del hombre a la infección por el BLV. No ha podido ser encontrado ningún argumento serio de orden serológico o epidemiológico en favor de esta receptividad. El descubrimiento de virus leucemogénicos en células T humanas (HTLV) ha replanteado el tema. A pesar de grandes analogías biológicas, HTLV y BLV son virus distintos, específicos de especies diferentes.

MÉTODOS DE DESCARTE DEL ESTADO DE INFECCIÓN

La puesta a disposición de antígenos virales ha sustituido rápidamente por métodos serológicos, los métodos de descarte hematológicos, más aleatorios, en la búsqueda de la LBE.

Estos métodos descansan sobre el hecho unánimemente admitido de que todo animal infectado por el BLV desarrolla anticuerpos específicos del virus y que los conserva a lo largo de su vida. Un descenso de la tasa de estos anticuerpos puede producirse, al menos transitoriamente, en la vida en el momento del parto. En las mejores condiciones estos anticuerpos son detectables después de la tercera semana post infección. Es excepcional que la seroconversión se produzca más allá del tercer mes.

De todos los métodos que han sido propuestos para detectar esos anticuerpos, la inmunodifusión en gel-agar (IDG) es la técnica oficialmente utilizada por los países de la CEE. Esta está siendo reemplazada progresivamente por diferentes variantes de la técnica ELISA que tiene la ventaja de ser automatizable. Más sensible, esta última se presta además, a la búsqueda de anticuerpos en la leche y de la misma manera que para los sueros, puede aplicarse a las leches de mezcla. No obstante hay que hacer uso de la mayor prudencia en la interpreta-

ción de los resultados así obtenidos, ya que la falta de sensibilidad del método hace pues que efectivos infectados en menos de 10% escapen generalmente a la detección.

EPIDEMIOLOGIA GENERAL DE LA LEUCOSIS BOVINA ENZOOTICA

La LBE es, en su forma tumoral, una enfermedad poco frecuente. Las estadísticas nacionales dan incidencias medias de 2 a 4 casos cada 100.000 animales, no obstante con variaciones regionales que pueden ser importantes.

Es así que en Francia, en el departamento de las Landas, hemos podido establecer una incidencia de 46 casos cada 100.000 animales, mientras que la media nacional es del orden de 2.6 casos cada 100.000. En EEUU, se admite que 20 carcasas cada 100.000 son decomisadas por linfosarcoma.

Estos valores relativamente modestos, no toman en cuenta la importancia del estado de infección del hato.

Los casos de tumores no representan de hecho, más que una débil fracción de los animales infectados por el BLV. A pesar de que la enfermedad es conocida en el mundo entero, pocas encuestas han establecido las tasas de infección del stock bovino a escala nacional. Los datos más completos nos llegan de los países de la Comunidad Económica Europea.

En 1979, 7.4 por ciento de los rodeos de Baja Sajonia, en la RFA estaban infectados. En Francia, una encuesta efectuada en 1981, reveló una tasa de infección media de 2%, siendo de alrededor del 10% de los hatos, aunque pudimos establecer, en un cantón del sudoeste, excepcionalmente infectado, tasas de infección del 27% de los animales y de un 66% de los rodeos. En EEUU, de diferentes encuestas parciales, resulta que más del 50% de los rodeos lecheros estaban infectados (Olson, 1979), sea que el 20% de los animales (Ferrer, 1979). Finalmente se debe señalar que la enfermedad está extendida mundialmente como atestiguan las observaciones realizadas, no solamente en los países de la Europa del Este, sino igualmente en América del Sur (Argentina, Brasil, Venezuela) y del Norte (Canadá, EEUU), Japón, Israel y recientemente para nosotros, en Africa central.

El análisis de los datos generales de la epidemiología, permite suponer la influencia de ciertos factores intrínsecos sobre el estado de infección por el BLV, así como posiblemente sobre la receptividad.

Fuera de que alguna influencia de sexo pueda ser demostrada, se ha constatado generalmente, tanto en Francia como en los EEUU, que la tasa de infección del ganado de carne, a igual edad, es muy inferior a aquella de los rodeos lecheros. La edad constituye efectivamente un parámetro importante en la tasa de infección. Como hemos podido establecer junto a otros, muy pocos bovinos jóvenes están infectados antes del año. La tasa de infección se acrecienta bruscamente luego hasta la edad de 3 años para aumentar más lentamente después. Estos hechos están a favor de una receptividad permanente de los bovinos al BLV, particularmente elevada durante los tres primeros años de la vida.

FORMAS DE TRASMISION NATURAL

Aunque persisten cierto número de puntos oscuros, el estudio epidemiológico de la infección por el BLV así como su transmisión experimental han clarificado considerablemente nuestros conocimientos en ese campo.

Ante todo, se admite, casi generalmente, que la transmisión en útero del BLV es excepcional. A pesar de que ciertos autores (Burridge et al., 1982) indican tasas de transmisión in utero de 3 a 18% de las hembras infectadas, nosotros no hemos observado más de un 1% de infección prenatal probable en los terneros nacidos de 161 vacas infectadas (P.Crespeau et al., 1986).

De igual forma, la infección precoz del huevo está invalidada por el hecho que la transferencia de embriones de 6 a 7 días, de vacas infectadas a receptoras indemnes, ha producido regularmente terneros no infectados (Parodi et al, 1985). Finalmente, no ha sido observada transmisión alguna de la infección de un toro a su descendencia.

Así, a pesar de que subsisten algunas observaciones de transmisión in utero de la infección por el BLV, todo concurre a afirmar que ellas no tienen más que una incidencia menor. El contagio que hace, esencialmente, en forma horizontal como la han demostrado suficientemente tanto las encuestas epidemiológicas como las experiencias de transmisión.

El BLV no existe en estado libre, y su transmisión necesita la transferencia de linfocitos de un animal infectado a uno sano. Las materias virulentas son por consiguiente, fundamentalmente, la sangre, la leche y el calostro. La saliva, el esperma, la orina y las fecas podrían tener un rol, sin duda mucho menor.

La sangre del animal infectado es por cierto el material virulento más activo. Se ha demostrado que 2500 linfocitos o sea 1/100 de gota de sangre de un animal infectado son suficientes para transmitir la infección. La virulencia de la sangre, por otra parte, se establece muy precozmente luego de la infección, antes aún de que los anticuerpos puedan ser detectados (Robert et al, 1983). Sin embargo el poder infeccioso de la sangre de un bovino es tanto más elevado cuando este animal es infectado después de un tiempo más prolongado y el desarrollo de una LP se acompaña de un mayor poder infeccioso. Todas las manipulaciones que impliquen una sangría efectuadas en serie sobre los bovinos (inyecciones, sangrado, descorne, tatuaje con pinza) son por lo tanto pasibles de transmitir el virus.

Es sin duda la piel el sitio de penetración más común. Los insectos picadores (tabánidos, mosquitos, garrapatas . . .) podrían jugar igualmente un papel como vectores animados.

En todos los casos el contacto estrecho entre animales aparece como un factor indispensable para la transmisión del virus.

La leche así como el calostro contienen linfocitos susceptibles de albergar el BLV y pueden transmitir la infección por ingestión, la mucosa digestiva de un animal joven es por cierto permeable al virus (Mammerickx et al., 1976). No obstante, puede ser en razón del poder protector de los anticuerpos que ellos contienen, que su rol fuera menor.

Estos anticuerpos pueden encontrarse en un ternero que haya tomado el calostro de una vaca infectada. Estos no persisten más allá del 8° mes (Parodi, 1984).

BASES Y PRINCIPIOS DE UNA PROFILAXIS DE LA LBE

Aunque el perjuicio económico ocasionado por la LBE esté reducido sólo a las pérdidas ligadas al desarrollo de los tumores, ya que ningún déficit de producción ha podido ser atribuido a la infección por BLV, se han tomado medidas de profilaxis sanitaria a este respecto en los países de la CEE (Directiva comunitaria del 17 de mayo de 1977) y en la mayoría de los países de la Europa del Este.

Siendo el BLV un virus exógeno, transmitido en forma horizontal, la profilaxis de la LBE comprende por una parte medidas defensivas tendientes a proteger a los efectivos indemnes y por la otra a medidas ofensivas destinadas a eliminar los animales infectados, únicos reservorios conocidos del virus.

Las medidas de protección de los efectivos indemnes consisten en impedir introducción de un animal infectado. La reglamentación oficial (ver anexo) prevé un examen serológico para la compra de todo animal de más de 12 meses de edad.

Pueden ser aplicadas diversas modalidades de medidas ofensivas.

1. Se puede proceder a la eliminación de todo el rodeo infectado. Este método condujo a la erradicación casi total de la enfermedad en Dinamarca. De la misma manera se ha aplicado en Gran Bretaña, Irlanda y los Países Bajos.

2. Se puede proceder a la eliminación rápida de solo aquellos animales reconocidos como infectados, de manera repetida, hasta la obtención de un saneamiento del hato. Este procedimiento ha sido extendido después de 1976 a toda RFA. Se aplica también en Bélgica. En la recontaminación francesa actual (ver anexo) el hato es declarado como indemne cuando 3 exámenes serológicos, practicados con un intervalo mínimo de 6 meses a máximo de 12, sobre todos los animales de edad igual o mayor de 12 meses resulten negativos. Este método es tanto más eficaz cuando se aplica a rodeos poco infectados. Si la tasa de infección inicial es elevada (superior a 25%) este procedimiento de saneamiento puede resultar particularmente largo y por consiguiente costoso.

Nota.- Sólo un examen individual de suero de cada animal permite llevar a cabo este método.

3. Finalmente se puede recurrir a un saneamiento diferido. Este procedimiento consiste en separar lo más completamente posible los animales infectados de los sanos y en eliminar progresivamente los animales infectados en función de las exigencias de la gestión económica del rodeo. Se espera llegar así a la constitución de un rodeo saneado, sin pérdidas económicas brutales. Este resultado no puede ser obtenido más que por la aplicación de medidas estrictas (ver recuadro).

Otro método profiláctico sería la vacunación. Algunos ensayos limitados en este sentido han dado resultados difícilmente aplicables aún. En todos los casos, el amplio desarrollo de las medidas de policía sanitaria aplicadas en Europa por lo menos, se opondrían a la práctica de una vacunación que arrojaría animales serológicamente positivos.

PROCEDIMIENTO DE SANEAMIENTO DIFERIDO DE RODEOS INFECTADOS

1. Detección de los animales BLV-positivos por examen serológico individual (IDGA o ELISA)

2. Separación física de los animales BLV positivos (rodeo infectado) y BLV negativos (rodeo sano) para los animales en pastoreo: separación de por lo menos 20 m., con distribución de los alimentos y del agua, y salidas, distintos. Nuevo examen de los animales reconocidos como BLV negativos 3 meses después y separación de los animales eventualmente detectados.

Volver a practicar estos exámenes cada 6 meses a 1 año.

3. Los terneros nacidos de madres negativas, serán recontrolados después de los 8 meses de edad y servirán para reconstituir un rodeo sano.

4. Los terneros nacidos de madres infectadas serán eliminados de preferencia. Si su valor genético fuera elevado y se los quisiera conservar, se puede:

- sea practicar un examen serológico antes de la toma de calostro que permitirá reconocer una infección in utero. En ese caso el ternero será aislado y luego eliminado.

- sea mantener el ternero alejado del rodeo sano y efectuar un examen serológico a la edad de 8 meses (después de la eliminación de las últimas trazas de eventuales anticuerpos).

En estas condiciones, si el ternero resulta no infectado, podrá ser incorporado al rodeo sano (cf & 2).

Nota.- Hay que evitar administrar a estos terneros el calostro de su madre (infectada); cualquiera sea el poder protector de los anticuerpos que éste contiene, el riesgo de infección por esta vía es real. Se administrará calostro de vacas BLV negativas.

5. Evitar concienzudamente toda transferencia de material virulento (sangre, leche) del rodeo infectado al rodeo sano. Se prestará atención particularmente a los siguientes puntos:

- no se utilizarán sino agujas descartables para toda inyección o toma de sangre.
- Todos los instrumentos de uso colectivo (pequeño material quirúrgico, pinzas de tatuar, ...) deben ser lavadas y enjuagadas concienzudamente para eliminar toda traza de sangre, luego desinfectadas con hipoclorito de sodio (Agua de Javel al 10%). Se preferirá aún el empleo de un material específico para cada rodeo.
- si debe ser utilizada una sala de ordeño común, habrá que comenzar ordeñando las vacas BLV negativas antes que las vacas positivas y efectuar una limpieza rigurosa de la máquina entre cada ordeño.
- la infestación por insectos picadores (tábanos...) se limitará con el empleo de insecticidas.

SUMMARY

It is known that bovine leukaemia virus (BLV) is the agent of enzootic bovine leukosis (lymphosarcoma) and the cause of a mild haematological manifestation, persistent lymphocytosis. Serological test for this infection (agar gel immunodiffusion and ELISA) have made it possible to assess the rate of infection, which may be high in certain herds, and to establish that infection usually results from horizontal transmission. The principal infective material is blood, and the subsidiary material milk from infected animals. These facts have formed the basis of prophylactic measures, based on rapid elimination or strict segregation of infected animals.

BIBLIOGRAFIA

- CRESPEAU, F., MANET, G., VUILLAUME, A., LEVY, D. et PARODI A.L.:
Infection du veau par le virus leucémogène bovin (BLV) en élevage laitier, au cours de la première année de vie. *Rec. Med. Vet.*, 1986, 162 (8-9), 989-997.
- PARODI, A.L., MANET, G., PICAT, D., CRESPEAU, F., DUFOUR, B. et LHERMINIER.
Ph.: Transmissibilité du virus de la Leucose Bovine Enzootique au Mouton par tatouage à la pince. *Bull. Acad. Vet. de France*, 1984, 57, 409-415,
- RODI, A.L.: Leucose Bovine: Milon de 10 années de travaux virologiques et épidémiologiques conduits par le Groupe d'étude de la Leucose Bovine. *Rec. Méd. Vét.*, 1934, 160, 1157-1165.
- PARODI, A.L., MANET, G., VUILLAUME, A., CRESPEAU, F., TOMA, B. and LEVY, D.:
Study of BLV transmission following transfer of embryos from infected to uninfected Cattle. *Proc. 5th. Internat. Symp. on Bovine Leukosis*. O.C. Straub ed., ECSC-EEC, Brussels, 1984, pp.246-252.
- PARODI, A.L.: Pathology of enzootic bovine leukosis; comparison with the sporadic form. In BUFNY A. and MAMMERICKX, M. editors: *Bovine Leukemia Virus and Enzootic Bovine Leukosis*. *Advances in Veterinary Virology*. BECKER, Y., ed. Martinus Nijhoff and Cie publishing, Boston, 1987, pp. 15-49.

- PARODI, A.L., PICAT, D., DUFOUR, B., MANET, G., LHERMINIER, Ph., CRESPEAU, F. et YVRARD, H.: Transmission du virus de la Leucose Bovine (LBE) par tatouage a la pince. Bull. Acad. Vét. de France, 1985, 58, 389-394.
- TOMA, B., VUILLAUME, A. MANET, G., DURET, Ch., ELOIT, M., CRESPEAU, F., CHAPPUIS, G. et PARODI, A.L.: Dépistage de la Leucose Bovine enzootique par application du test ELISA sur le lait. Rec. Med. Vet., 1984, 160, 53-60.
- WALRAN, F., FUMOUX, F. ROELANTS, G., PARODI, A.L., and LEVY, D.: Incidence of bovine leukemia virus-specific antibodies in West African Cattle, Int. J. Cancer, 1986, 37, 619-621.

TABLA I

INFECCION DE LOS TERNEROS POR EL BLV EN EL CURSO DE SU 1er. AÑO

	Madre (+)	Madre (-)
Al nacimiento	2/161 (1,2%)	0/274 (0%)
A los 6 meses	8/71 (11,3%)	4/130 (3,1%)
Al año	8/59 (13,6%)	4/116 (3,5%)*

7%

* p 0.02

TABLA II

Transmisión de la infección por el virus leucemogénico bovino (BLV) por el tatuaje

LOTES	DONADORES			TASAS DE INFECCION OBTENIDA				
	Nº	Age	BLV	Lymphocytes/ μ^3 l	S 8	S 12	S 16	S 28
A	912	6 edad	+	3825 (N)	4/5	4/5	4/5	4/5
B	984	5,5 edad	+	17776 (LP)	4/5	4/5	4/5	4/5 -1*
C	069	5 edad	+	19320 (LP)	2/5	2/5	2/5	2/5
D	255	2 edad	+	14240 (LP)	5/5	5/5	5/5	5/5
E	315	1,5 edad	+	9490 (N)	2/5	2/5	2/5	2/5
F	300	6 edad	-	2128 (< N)	0/5	0/5	0/5	0/5

N = número de linfocitos normales

LP = Linfocitos persistentes

* = un testigo en contacto infectado a la semana 28

S = número de semana después del tatuaje

FIGURA 1: DISTRIBUCION DE 70 CASOS DE LIMFOSARCOMAS BOVINOS, EN RELACION A LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS ESPECIFICOS DEL BLV

