

Retrovirus en Ovinos y Caprinos: Maedi y Artritis Encefalitis Caprina

Andrés de la Concha-Bermejillo
Department of Pathobiology, College of Veterinary Medicine,
Texas A&M University, College Station, Texas 77841;
and Texas Agricultural Experiment Station, San Angelo, Texas 76901 USA.

Introducción

Maedi visna (MV) y artritis encefalitis caprina (AEC) son enfermedades de ovinos y caprinos, respectivamente, causadas por lentivirus de la familia *Retroviridae*.^{1;2} En ovinos, la infección por el virus de MV se manifiesta clínicamente como problemas respiratorios crónicos, mastitis, artritis y ocasionalmente parálisis. En los Estados Unidos de Norteamérica MV es conocida como neumonía progresiva ovina. Aunque existen ciertas diferencias antigénicas entre el virus de MV y el de neumonía progresiva ovina, en este artículo nos referiremos en forma genérica a estos virus como MV. En cabras adultas infectadas con el virus de la AEC la manifestación clínica más común es artritis crónica, pero mastitis y problemas respiratorios también se observan en algunos animales. En cabritos de 3-4 meses de edad la infección se puede manifestar con parálisis como resultado de encefalitis.³ Desde el punto de vista patológico, la lesión característica de estas dos infecciones es la inflamación linfocítica crónica.^{4;5}

La transmisión ocurre principalmente por la ingestión de calostro y leche de madres infectadas con el virus de MV o de la AEC, pero se cree que aerosoles respiratorios de animales infectados también juegan un papel importante en la difusión de estas infecciones.⁶⁻⁸ Animales infectados con el virus de MV o AEC no pueden eliminar la infección a pesar de una fuerte respuesta inmune contra estos virus, por lo tanto permanecen infectados por el resto de sus vidas.⁹ El diagnóstico de ambas infecciones se hace por medio de pruebas serológicas, sin embargo la detección de anticuerpos puede ser problemática porque que el tiempo de seroconversión puede ser bastante largo.^{10;11} Actualmente no existen vacunas para la prevención de infecciones por lentivirus. La erradicación es difícil y costosa ya que en general se tiene que sacrificar a los animales infectados o separar a las crías antes de la ingestión de calostro y alimentarlas con calostro de bovino y sustitutos de leche. Las pérdidas económicas causadas por MV o CAE no están bien determinadas y existe controversia al respecto.¹² Lo que si es claro es que muchos países requieren de certificados de estado libre de infección antes de permitir la importación de animales.

Desde el descubrimiento de que la causa del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en humanos es el virus de la inmunodeficiencia de los humanos (VIH), un lentivirus relacionado a los virus de MV y AEC, las infecciones por lentivirus en pequeños rumiantes se han usado como modelos de investigación para entender la patogénesis, tratamiento y prevención de infecciones por VIH.¹³ Como resultado de esto, MV y AEC son las enfermedades de pequeños rumiantes en que más investigación se ha hecho durante los últimos años.

Etiología

Tanto el virus de MV como el de AEC son especies del género lentivirus de la familia *Retroviridae*, y comparten muchas características morfológicas, genéticas y patogénicas con otros virus del mismo género tales como el VIH, el virus de la inmunodeficiencia de los primates, el virus de la inmunodeficiencia de los felinos, el virus de la inmunodeficiencia de los bovinos y el virus de la anemia infecciosa equina.¹⁴ Todos los lentivirus son virus que contienen una envoltura de lípidos y un genoma de ARN de cadena sencilla que incluye genes estructurales y reguladores.¹⁵ Tanto el virus MV como el virus CAE tienen 3 genes estructurales que del extremo 5' al 3' del genoma se llaman *gag*, *pol* y *env*.^{16;17} El gen *gag* codifica la información de las proteínas de la capsida (CA, también llamada p25), la matriz (MA, también llamada p16), y la nucleocapsida (NC, también llamada p14). La proteína CA induce un fuerte respuesta de anticuerpos en animales infectados. Por lo tanto esta proteína se usa como sustrato en pruebas serológicas de ELISA para el diagnóstico de

se
encue
ntra el
origen
de la
refere
ncia.

estas enfermedades.^{10;18} El gen *pol* codifica información para las enzimas virales transcriptasa reversa (TR), integrasa (IN), proteasa (PT) y dUTPasa.^{19;20} La proteína TR se encarga de copiar el genoma de ARN del virus en ADN y posteriormente la proteína IN se encarga de integrar la copia de ADN viral en el genoma del huésped. El gen *env* codifica dos proteínas externas de los virus llamadas proteína de la superficie (SU) y proteína transmembránica (TM), que juegan un papel importante en la adhesión e internalización del virus a través de los receptores virales en la membrana celular.^{15;17} Los genes reguladores de los virus de MV y AEC se localizan entre el gen *pol* y el *env* y al extremo 3' del genoma del virus. Estos tres genes, que controlan y son esenciales para la replicación de estos virus, se les denomina *vif*, *tat* y *rev*.^{21;22}

Una característica típica de todos los lentivirus es que su replicación involucra la formación de una copia de ADN del genoma (provirus) que se integra entre los genes de huésped y por lo tanto las células infectadas permanecen infectadas por el resto de la vida del animal a pesar de que existe una respuesta inmune que ataca el virus constantemente.²³ Después de que estos virus penetran a la célula, la enzima viral TR transcribe el genoma viral de ARN en una copia de ADN de doble cadena llamada provirus. Posteriormente, esta copia de ADN es integrada entre los genes del huésped por otra enzima viral, la IN. Por lo tanto el genoma del virus se convierte en parte del genoma del huésped y se duplica durante la división celular.¹⁷ Como resultado, animales infectados con MV o AEC permanecen infectados por el resto de sus vidas, y estos virus se pueden aislar de animales seropositivos muchos años después de la infección original.

Los lentivirus de ovinos y caprinos se replican en monocitos y macrófagos de la sangre, pulmón, bazo y médula osea de animales infectados.^{23;24} Mas recientemente también se han identificado otras células que soportan la replicación viral e incluyen células dendríticas, células del sistema nervioso, células epiteliales y fibroblastos del plexo coroideo.²⁵ A diferencia del VIH, los lentivirus de pequeños rumiantes no infectan linfocitos de tipo CD4 y por lo tanto estas infecciones no resultan en una inmunodeficiencia como la vista en humanos con SIDA.²⁶ Sin embargo se han reportado alteraciones de otras ramas de la respuesta inmune.^{27;28}

Epidemiología y Transmisión

La enfermedad causada por lentivirus en ovinos fue descrita por primera vez en Sudáfrica en 1915. Posteriormente se reporto en los Estados Unidos de Norteamérica en 1923 y 15 años después en Islandia.¹⁷ A partir de entonces la infección se ha reportado en la mayoría de los países donde se crían ovinos incluyendo Bélgica, Canada, Francia, Alemania, Holanda, España, Italia, Grecia, Hungría, Bulgaria, Rumania, Suiza, Israel, Kirgizia previamente parte de la Unión Soviética, Kenia, India, Sudáfrica, Estados Unidos y Perú. La infección no se ha reportado en Australia, Nueva Zelanda, o Finlandia.²⁹ El virus de MV fue aislado por primera vez por Sigurdsson en 1957.³⁰ El virus de la AEC se aisló por primera vez en 1980 a partir de cabras con artritis.³¹ Con pocas excepciones AEC también es común en la mayoría de los países donde se crían caprinos, particularmente en cabras productoras de leche.² Ambas infecciones son mas comunes en lugares donde se crían a estas especies en forma intensiva, particularmente cuando las pariciones ocurren en corrales cerrados donde el clima es frío.

En los Estados Unidos de Norteamérica la prevalencia de anticuerpos contra el virus de MV en sueros de ovino procedentes de 29 estados fue del 26%.³² Estudios sobre la prevalencia de anticuerpos contra el virus de la AEC en muestras de suero de cabras procedentes de este mismo país variaron del 31 al 81%.³³ Debido a que ambos virus se pueden aislar de macrófagos en la leche se considera que la transmisión por la vía láctea de madres infectadas a sus crías es una de las formas mas importantes de contagio.^{2;34} Sin embargo debido a que la seroprevalencia continua incrementando con la edad de los animales, se cree que la transmisión por contacto estrecho a través de aerosoles respiratorios también ocurre. Aunque la transmisión intrauterina **Error** ocurre, no se considera que esta vía juegue un papel importante en la epidemiología de estas **! No** infecciones.⁶ La transmisión venérea no se ha

se
encue
ntra el
origen
de la
refere
ncia.

demostrado pero en el caso del virus de MV, el virus se ha aislado de semen de animales infectados y tanto la presencia de leucocitos en el eyaculado como una carga viral alta se consideran factores determinantes en la eliminación del virus por esta vía.³⁵

Debido a que las infecciones por lentivirus son crónicas y generalmente transcurren varios años entre el momento de la infección y la manifestación de signos clínicos, se pensaba que estos virus producían una infección latente sin existir replicación viral por largos periodos de tiempo. Mas recientemente se ha observado que estos virus se replican rápidamente luego de infectar al huésped.³⁶ Aproximadamente 6 a 8 semanas después de la infección se presenta una respuesta inmune que ataca y parcialmente controla la infección viral. Debido a que el genoma del virus se integra entre los genes del huésped, el sistema inmune no puede eliminar completamente la infección. Células de la médula osea y monocitos contienen provirus y se mantienen infectados en forma latente. Cuando estas células maduran a macrófagos la expresión de genes virales se activa resultando en producción de viriones infecciosos. Por lo tanto los monocitos forman un reservorio de células infectadas en forma latente que el sistema inmune no puede eliminar y la infección se perpetúa.

Los lentivirus tienen la habilidad de mutar frecuentemente y esta es otra forma en la que estos virus escapan del ataque por el sistema inmune. Esta variación genética particularmente de las proteínas de la superficie provee a los lentivirus con un mecanismo para persistir y replicarse continuamente en animales inmunocompetentes infectados. Esta selección de nuevas variantes del virus conduce a una replicación constante por el virus, y a una respuesta inmune también constante por el huésped. Esta lucha persistente entre el virus y el sistema inmune es lo que eventualmente conduce al desarrollo de lesiones y signos clínicos de estas enfermedades.

Susceptibilidad de Razas, Cepa del Virus y Factores Genéticos del Huésped

El virus de MV se ha transmitido experimentalmente en caprinos, y el virus de AEC se ha transmitido experimentalmente ovinos,³⁷ sin embargo la transmisión de estas infecciones de una especie a la otra probablemente no ocurre en forma natural. Varios estudios en hatos de razas mixtas han sugerido que ciertas razas de ovinos son mas susceptibles que otras a la infección por MV. Por ejemplo, las razas Finlandesas tienen mayor tendencia a infectarse que la Ile de France, Rambouillet, o Columbia.³⁸ Algunos de estos resultados son difíciles de interpretar por que las historias clínicas son incompletas. Por ejemplo, en un estudio retrospectivo de un hato grande de borregos en pastoreo se encontró que la prevalencia de MV en la raza Rambouillet y Targhee, la cual era mas baja que el promedio del hato, incremento con el tiempo hasta alcanzar el promedio del hato que era del 47%.³⁹ Esto indica que la duración del tiempo de contacto entre animales infectados y no infectados juega un papel más importante en la seroprevalencia de la enfermedad que la raza.

También se ha reportado que la cepa del virus puede jugar un papel importante en la patogenicidad de estas infecciones en pequeños rumiantes. En el caso del virus de MV, cepas que se replican rápidamente en cultivo celular y producen lisis de la monocapa mas frecuentemente producen signos clínicos severos en corderos inoculados experimentalmente que cepas que crecen lentamente y producen mínimo efecto citopático.⁴⁰ Mas recientemente se ha observado que aunque en cultivo celular un tipo de cepa del virus predomina, en animales infectados naturalmente estas cepas están presentes en lo que se conoce como cuasiespecie.⁴¹ Esto significa que en animales infectados existen muchas variedades virales al mismo tiempo y que estas son genéticamente diversas.

Experimentos mas recientes usando gemelos idénticos creados artificialmente por bipartición de embriones indican que factores genéticos del huésped juegan un papel importante en la determinación del grado y extensión de las lesiones pulmonares causadas por el virus de MV.⁴² En el caso de AEC, la susceptibilidad a artritis se ha asociado con diferencias en la frecuencia de ciertos antígenos del sistema antigénico leucocitario (SAL), de tal forma que cabras de la raza Saanen que portan la especificidad SAL Be7 son menos susceptible a desarrollar artritis causada por el virus de AEC que cabras que no tienen esta especificidad.⁴³ Esta diferencia

se
encue
ntra el
origen
de la
refere
ncia.

infecciones por lentivirus explica en parte el por que algunos animales permanecen infectados por años sin mostrar signos clínicos de enfermedad, mientras que otros desarrollan una enfermedad severa poco tiempo después de la infección.

Signos Clínicos y Lesiones.

Aunque el porcentaje de animales infectados puede ser alto en algunos hatos, el número de animales que manifiestan una o múltiples formas clínicas de MV o AEC varía de hato a hato. Muchos factores incluyendo la cepa del virus, la edad y raza del animal, la ruta de contagio, infecciones secundarias y tipo de manejo pueden influenciar el grado de enfermedad. Sin embargo, la carga viral en el animal infectado, que en turno está determinada por factores genéticos del huésped, parece ser el factor predisponente más importante.^{42;44}

En ovinos infectados con MV la manifestación clínica más importante es neumonía crónica con signos de falla respiratoria progresiva sin fiebre que generalmente afecta a borregos de 2 a 3 años de edad. Sin embargo, es factible que más de una manifestación clínica se observe en un animal o hatos infectados. Inicialmente los animales afectados se retrasan cuando se trasladan de una pradera a otra. Si se les hace hacer ejercicio su respiración se acelera y se vuelve superficial.⁴⁵ Conforme la enfermedad progresa la respiración se vuelve gradualmente más difícil. A esta altura, esfuerzos espiratorios abdominales con extensión del cuello son evidentes, y se acompañan de jadeo, distensión de las narices, y respiración por el hocico. La tos no es una manifestación común en animales afectados por MV pero cuando ocurre, esta es no productiva. A la auscultación los ruidos respiratorios se acentúan y estertores se vuelven aparentes. Emaciación gradual y deterioro físico ocurren a pesar de que se mantiene el apetito. Borregas afectadas frecuentemente dan nacimiento a corderos pequeños y débiles. Infecciones bacterianas secundarias son comunes durante las fases terminales de la infección y los animales así afectados generalmente presentan fiebre, descarga nasal purulenta, tos y depresión. Una vez que la enfermedad se vuelve obvia clínicamente, animales afectados mueren dentro de los siguientes 8-12 meses generalmente debido a anoxia o a infecciones bacterianas secundarias.⁴⁶ Problemas respiratorios crónicos también se observan en algunas cabras infectadas con el virus de AEC pero es más raro.

La lesión característica en borregos o cabras con la forma pulmonar de MV o AEC, respectivamente, consiste de neumonía intersticial linfocitaria (NIL).^{4;5;42} Macroscópicamente, los pulmones con NIL llegan a pesar 2 o 3 veces lo que un pulmón normal, son de consistencia firme y de color blanco grisáceo. A la necropsia los pulmones no se colapsan como en animales normales y pueden contener múltiples focos de 1 a 2 mm de diámetro de color gris y bien demarcados. Es común observar las impresiones de las costillas sobre la superficie dorsal de los pulmones. En casos severos, se observan áreas de consolidación en las porciones anteroventrales, y a la superficie de corte no se presenta exudado en las vías aéreas.⁴⁷ Microscópicamente hay engrosamiento de los septos interalveolares debido a la infiltración por células mononucleares, hiperplasia de músculo liso y fibrosis. Gran número de folículos linfoides con centros germinales activos se observan alrededor de bronquiolos y vasos sanguíneos.⁴² También se encuentran acúmulos discretos de linfocitos en áreas no asociadas a vías respiratorias y vasos sanguíneos. En casos severos, se puede observar exudación de macrófagos en la luz alveolar. Análisis del fenotipo celular de estas áreas de inflamación revelan que hay un incremento de células de tipo CD8⁺ y CD4⁺.^{48;49}

Más del 63% de las borregas de hatos infectados con MV pueden manifestar cierto grado de mastitis.^{47;50} Borregas afectadas exhiben endurecimiento bilateral difuso de la glándula mamaria y reducción de la producción láctea, aunque la poca leche que se produce puede ser de consistencia y color normal. Corderos de borregas afectadas por mastitis se observan hambrientos y su crecimiento se retrasa.⁵¹ Lesiones similares ocurren en cabras infectadas con el virus de la AEC. Microscópicamente, la lesión consiste de hiperplasia folicular linfocitaria alrededor de los ductos lactíferos, fibrosis e infiltración intersticial por células mononucleares.

¡Error
! No
se

origen

Artritis es la manifestación mas común en cabras infectadas con el virus de la AEC y se observa menos frecuentemente en borregos infectados con el virus de MV.³ La artritis típicamente se manifiesta 2 a 3 años después de la infección. La enfermedad empieza gradualmente con pérdida de peso e hinchazón de las articulaciones del carpo y tarso. Otras articulaciones también muestran inflamación. Animales afectados con artritis asociada a infecciones por lentivirus frecuentemente cojean y pierden peso a pesar de mantener buen apetito. Hay aumento de liquido sinovial en las articulaciones afectadas, la membrana sinovial se ve engrosada y se torna de un color café-rojizo. Microscópicamente, la inflamación se caracteriza por la infiltración severa de linfocitos, principalmente de tipo CD8⁺, células B y algunos linfocitos de tipo CD4⁺. La inflamación crónica eventualmente conduce a la degeneración del cartílago articular, mineralización de la cápsula sinovial y crecimiento excesivo del periostio.^{52;53}

La enfermedad neurológica observada en ovinos infectados con el virus de MV ocurre solo ocasionalmente en el continente Americano, pero fue una manifestación muy frecuente en algunos hatos en el brote en Islandia de las décadas de los 30s a los 50s.^{54;55} Borregos afectados por esta forma de la enfermedad inicialmente muestran aberraciones en el paso que afecta principalmente el tren posterior. Por varios meses, el debilitamiento del tren posterior progresa hasta llegar a paraplegia y posteriormente cuadriplegia hasta el punto que los animales son incapaces de levantarse. Animales afectados pierden condición física y presentan contracciones involuntarias de los labios, de los músculos faciales o ceguera. Microscópicamente, se observa infiltración linfocitaria perivascular, necrosis del epéndimo y desmielinización.⁴⁵ Esta forma necrológica se puede presentar en forma subaguda en cabritos de 3 a 4 meses de edad.

Respuesta Inmune.

Respuestas inmunes de tipo humoral y celular ocurren en animales infectados aunque no son efectivas en eliminar los virus de MV o AEC, . Análisis por Western blot indican que anticuerpos contra la proteína CA aparecen en el suero de animales infectados aproximadamente 3 semanas después de la infección experimental. Aproximadamente 2 semanas después aparecen anticuerpos contra las proteínas p 14, p16 y SU.^{42;56} En otro estudio en el cual se usaron pruebas de ELISA, anticuerpos contra de la proteína CA del virus de MV se detectaron a la semana 3 y dos semanas después se detectaron anticuerpos contra la proteína TM.¹⁰

Anticuerpos neutralizantes, que en su mayoría están dirigidos contra la proteína SU, son de baja afinidad y generalmente de aparición tardía. Por estas razones, se cree que este tipo de anticuerpos probablemente no juegan un papel importante en la protección contra estas infecciones. Se piensa que la inmunidad celular juega un papel mas importante en la protección contra las infecciones por lentivirus. Sin embargo debido a que siempre existen células que están infectadas en forma latente, la inmunidad celular falla en eliminar la infección en animales infectados.

Diagnóstico.

En los Estados Unidos de Norteamérica la prueba de inmunodifusión en agar es la técnica serológica mas comúnmente usada para identificar a pequeños rumiantes infectados con MV o AEC, debido a su bajo costo, simplicidad y alta especificidad. Sin embargo la sensibilidad de esta prueba se considera baja. Pruebas de ELISA indirecta ya sea con virus completo o proteínas de estos virus producidas por medio de recombinación genética se usan comúnmente en Europa. La mayoría de los reportes indican que la sensibilidad de las pruebas de ELISA es superior a las de la prueba de inmunodifusión en agar,⁵⁷⁻⁵⁹ sin embargo otros reportes indican que la sensibilidad de estas dos pruebas puede ser semejante.^{10;60} El mayor problema con el uso de pruebas serológicas para la identificación de pequeños rumiantes infectados con lentivirus es que en ambos casos estas pruebas se corren bajo condiciones muy diferentes por diversos laboratorios, haciendo la evaluación comparativa difícil.

¡Error

En un estudio reciente se compararon la sensibilidad y especificidad de la prueba de se encuenra el origen de la referencia.

inmunodifusión y dos pruebas de ELISA recombinantes usando sueros colectados semanalmente de corderos infectados experimentalmente con lentivirus ovino.¹⁰ Muestras de estos animales también se mandaron a un laboratorio privado de diagnóstico que usa una prueba de ELISA recombinante con la proteína de la superficie (SU) del virus de AEC para el diagnóstico de infecciones por lentivirus en ovinos. En este estudio, la especificidad de la prueba de inmunodifusión fue siempre del 100%, con una sensibilidad del 11% en la semana 2 después de la inoculación y de un 100% a partir de la semana 5 post-inoculación hasta el final del experimento (promedio de sensibilidad del 91.5%). La especificidad y sensibilidad de las pruebas de ELISA recombinantes varió dependiendo de la proteína viral usada. Aunque la sensibilidad y especificidad de la prueba de ELISA basada en la proteína de la capsida del virus de MV varió del 22.2% al 100% (promedio 87.7%) y del 50 al 100% (promedio 94.6%), respectivamente, la sensibilidad y especificidad de la prueba de ELISA basada en la proteína TM del virus de MV varió de 5.5% al 100% (promedio 86%) y del 62.5 al 100% (promedio 94.9%), respectivamente. Debido a que las pruebas de ELISA solo detectan la respuesta de anticuerpos de tipo IgG, los animales recientemente infectados resultan negativos a esta prueba. La razón es que la respuesta humoral inicial resulta en producción de anticuerpos de tipo IgM y posteriormente la respuesta humoral permuta a IgG. Sorprendentemente, la prueba de ELISA que usa proteínas recombinantes de AEC falló en la detección de todos los animales infectados indicando que pruebas de ELISA que usan las proteínas superficiales de lentivirus relacionados no son adecuadas para el diagnóstico de MV. Por lo tanto, pruebas serológicas para el diagnóstico de lentivirus en pequeños rumiantes deben de ser seleccionadas en base a su estado de estandarización y no al tipo de prueba. Cuando las pruebas de ELISA o inmunodifusión en agar dan resultados contradictorios el estado del animal se puede determinar por pruebas de Western blot.

El aislamiento de lentivirus se puede hacer a partir de leucocitos separados por centrifugación en un gradiente de Ficoll (Histopaque-1077 - Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri), o a partir de células criopreservadas. Para aislar el virus estas células se necesitan co-cultivar con monocapas de una línea celular indicadora. Las células indicadoras más frecuentemente usadas son cultivos primarios de células de membrana sinovial de cabra o de células de plexo coroideo. El aislamiento generalmente requiere varios pases y no siempre es exitoso. Los lentivirus de pequeños rumiantes también se pueden aislar a partir de explantes de tejidos tales como bazo, pulmones, ganglios linfáticos mediastínicos o plexo coroideo.⁴⁵

La prueba de la reacción de la polimerasa en cadena (PCR) es una prueba muy sensible para la detección de cantidades muy pequeñas de ácidos nucleicos y ha sido usada para detectar ADN y ARN de los virus de MV y AEC *in vitro* e *in vivo*. Sin embargo, debido a su alto costo y a requerimientos técnicos para correr esta prueba, es factible que su uso no se generalice en los próximos años.⁶¹

Diagnóstico Diferencial.

La forma pulmonar de MV y AEC se debe de diferenciar de otras formas de enfermedad respiratoria crónica tales como abscesos pulmonares y mediastínicos causados por *Corynebacterium pseudotuberculosis*, neumonía supurativa crónica, neumonía verminosa y adenomatosis pulmonar ovina (Jaagsiekte).^{62 46} Mastitis inducida por MV o AEC se debe diferenciar de otras causas de mastitis crónica, y la artritis de otras formas de artritis particularmente causadas por micoplasma. En sus estados iniciales, las formas neurológicas de MV o AEC se puede confundir con abscesos del sistema nervioso, trauma, lesiones por migración parasitaria aberrante y degeneración axonal. Esta forma también se debe diferenciar de scrapie por medio de examen histológico del cerebro.⁶³

Prevención y Control.

A la fecha el único método efectivo para el control de las infecciones por lentivirus en pequeños rumiantes es a través de la eliminación de animales infectados. El mejor ejemplo que demuestra que estas infecciones se pueden erradicar de un país es el caso de Islandia en los años 50s en que se sacrificaron más de 600,00 animales no infectados o expuestos al virus de MV y las granjas

se
encue
ntra el
origen
de la
refere
ncia.

se repopularon con animales libres.⁶⁴ Sin embargo este método es sumamente costoso y poco probable de llevarse a cabo en países con poblaciones muy grandes de ovinos y caprinos.

Desde que se desarrollaron pruebas serológicas para la detección de MV y AEC, estas infecciones se pueden eliminar por medio de la identificación y eliminación de animales infectados. Debido a que en algunos casos transcurre un tiempo largo entre la infección y la seroconversión, se vuelve necesario hacer pruebas anuales o semianuales.⁶⁵ Estas infecciones también se han erradicado de hatos específicos por medio del destete de las crías de madres infectadas antes de que aquellas ingieran calostro y criándolos con calostro de madres no infectadas o calostro de bovino y sustitutos de leche. Sin embargo estos métodos son caros y poco probables de implementarse en hatos grandes donde la seroprevalencia de MV o AEC es alta.

Aunque el control de infecciones virales por medio de vacunación es una meta lógica, en el caso de los lentivirus no se han desarrollado vacunas efectivas que induzcan protección. Esto se debe a la compleja relación entre estos virus y el huésped incluyendo variación antigénica y latencia. En general aunque vacunas contra lentivirus en pequeños rumiantes inducen la producción de anticuerpos neutralizantes, frecuentemente animales vacunados experimentalmente desarrollan lesiones mas severas que los no vacunados.⁶⁶

Tratamiento.

Experimentalmente, varios compuestos tienen actividad antivírica contra el virus de MV, incluyendo 2',3'-dideoxy-nucleosides e interferón- γ .^{67;68} Recientemente se ha demostrado que interferón-tau (IFN- τ) tiene una actividad muy potente contra el virus MV y que en corderos infectados tratados con este interferón se previene el desarrollo de lesiones pulmonares.^{69;70} Sin embargo debido a que se requiere de tratamiento diario, en este momento los tratamientos basados en quimioterapia no tienen una aplicación practica.

Impacto Económico.

El impacto económico de las infecciones por lentivirus en pequeños rumiantes es difícil de determinar.⁴⁵ Las perdidas debidas a MV durante la epizootia en Islandia incrementaron gradualmente por varios años hasta alcanzar del 15 al 30% anual en algunos hatos. Debido a estas pérdidas económicas se estableció una exitosa campaña de erradicación, sin embargo esta fue muy costosa.⁴⁵ En otros países o hatos en donde predomina la enfermedad subclínica, el impacto económico es mas difícil de cuantificar. En un estudio no se hallaron diferencias significativas en la eficiencia reproductiva entre borregas seropositivas y seronegativas a MV.⁷¹ En un reporte subsecuente de este mismo hato no se encontraron efectos de la infección sobre el numero de crías nacidas, destetadas o en la ganancia de peso de estas crías.³⁹ Sin embargo, debido a que los ovinos en este hato se habían seleccionado para niveles altos de producción es factible que estos animales también se hayan seleccionado inadvertidamente para resistencia a una gama amplia de enfermedades que afectan la producción. Al mismo tiempo existen reportes que sugieren que borregas seropositivas a MV tienen un porcentaje de parición y pesos de sus crías al destete mas bajos.^{12;51}

Probablemente uno de los mayores incentivos para implementar programas de erradicación de las infecciones por MV o AEC es que estas infecciones crean preocupación en los países que producen ovinos o caprinos. Por lo tanto muchos de estos países requieren resultados negativos a pruebas serológicas para estas enfermedades antes de autorizar importaciones.^{34;45} En los EU cada día mas productores buscan animales que estén libres de estas infecciones.

¡Error
! No
se

origen

[Volver a índice](#)

Referencias

1. de la Concha-Bermejillo A. Maedi-visna and ovine progressive pneumonia. *Vet.Clin.North Am.Food Anim.Pract.* 1997;13:13-33.
2. Rowe JD, East NE. Risk factors for transmission and methods for control of caprine arthritis-encephalitis virus infection. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 1997;13:35-53.
3. Crawford TB, Adams DS. Caprine arthrits encephalitis: clinical features and presence of antibody in selected goat populations. *J.Amer.Vet.Med.Assn.* 1981;178:713-719.
4. Lairmore MD, Poulson JM, Adducci TA, et al. Lentivirus-induced lymphoproliferative disease. Comparative pathogenicity of phenotypically distinct ovine lentivirus strains. *Am.J.Pathol.* 1988;130:80-90.
5. Lairmore MD, Rosadio RH, DeMartini JC. Ovine lentivirus lymphoid interstitial pneumonia. Rapid induction in neonatal lambs. *Am.J.Pathol.* 1986;125:173-181.
6. Brodie SJ, de la Concha-Bermejillo A, Koenig G, et al. Maternal factors associated with prenatal transmission of ovine lentivirus. *J.Infect.Dis.* 1994;169:653-657.
7. Leroux C, Lerondelle C, Chastang J, et al. RT-PCR detection of lentiviruses in milk or mammary secretions of sheep or goats from infected flocks. *Vet.Res.* 1997;28:115-121.
8. Narayan O, Cork LC. Caprine arthritis-encephalitis virus. In: Dinter Z, Morein B, eds. *Virus infections of ruminants.* Amsterdam: Elsevier, 1990;441-452.
9. Haase AT. Pathogenesis of lentivirus infections. *Nature* 1986;322:130-136.
10. Juste RA, Kwang J, de la Concha-Bermejillo A. Comparative evaluation of the agar gel immunodiffusion test and recombinant ELISA for the diagnosis of ovine progressive pneumonia. *Proc. 99th Annual Meet. US Anim. Health Assoc.* 1995;536-545.
11. Kwang J, Keen J, Cutlip RC, et al. Serological diagnosis of caprine lentivirus infection by recombinant immunoassays. *Small Rum. Res.* 1995;16:171-177.
12. Smith C. Ovine lentivirus: a real or imagined threat? `news. *J.Amer.Vet.Med.Assn.* 1992;200:139-143.
13. de la Concha-Bermejillo A, Juste RA, Kretschmer R, et al. Ovine lentivirus infection: an animal model for pediatric HIV infection. *Arch.Med.Res.* 1995;26:345-354.
14. Anonymous. *Virus Taxonomy: Classification and nomenclature of viruses. Sixth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* Wien, New York: Springer Verlag, 1995;586
15. Narayan O, Clements JE. Biology and pathogenesis of lentiviruses of ruminant animals. In: Gallo RC, Wong-Staal F, eds. *Retrovirus biology and human disease.* New York: Marcel Dekker, Inc., 1990;117-146.
16. DeMartini JC, Bowen RA, Carlson JO, et al. Strategies for the genetic control of ovine lentivirus infections. In: Axford RFE, ed. *Breeding for disease resistance in farm animals.* CAB, 1991;293-314.
17. Clements JE, Zink MC. Molecular biology and pathogenesis of animal lentivirus infections. *Clin.Microbiol.Rev.* 1996;9:100-117.
18. Kwang J, Rosati S, Yang S, et al. Recognition of ovine lentivirus *gag* gene products by serum from infected sheep. *Vet.Immunol.Immunopath.* 1996;55:107-114.
19. Katzman M, Sudol M. *In vitro* activities of purified visna virus integrase. *J.Virol.* 1994;68:3558-3569.
20. Turelli P, Petursson G, Guiguen F, et al. ErrorReplication properties of dUTPase-deficient mutants of caprine and ovine lentiviruses. *J.Virol.* 1996;70:1213-1217.

! No
se
encue
ntra el
origen
de la
refere
ncia.

21. Audoly G, Sauze N, Harkiss G, et al. Identification and subcellular localization of the Q gene product of visna virus. *Virology* 1992;189:734-739.
22. Mazarin V, Gourdou I, Querat G, et al. Subcellular localization of *rev*-gene product in visna-infected cells. *Virology* 1990;178:305-310.
23. Gendelman HE, Narayan O, Molineaux S, et al. Slow, persistent replication of lentiviruses: role of tissue macrophages and macrophage precursors in bone marrow. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 1985;82:7086-7090.
24. Peluso R, Haase AT, Stowring L, et al. A Trojan horse mechanisms for the spread of visna virus in monocytes. *Virology* 1985;147:231-236.
25. Brodie SJ, Pearson LD, Snowder GD, et al. Host-virus interaction as defined by amplification of viral DNA and serology in lentivirus-infected sheep. *Arch.Virol.* 1993;130:413-428.
26. Gorrell MD, Brandon MR, Sheffer D, et al. Ovine lentivirus is macrophagetropic and does not replicate productively in T lymphocytes. *J.Virol.* 1992;66:2679-2688.
27. Pyrah ITG, Watt NJ. Immunohistological study of the depressed cutaneous DTH response in sheep naturally infected with an ovine lentivirus (maedi-visna virus). *Clin Exp Immunol* 1996;104:32-36.
28. Bird P, Reyburn HT, Blacklaws BA, et al. The restricted IgG1 antibody response to maedi visna virus is seen following infection but not following immunization with recombinant gag protein. *Clin Exp Immunol* 1995;102:274-280.
29. Bulgin MS. Ovine progressive pneumonia, caprine arthritis-encephalitis, and related lentiviral diseases of sheep and goats. *Vet.Clin.North.America.Food Anim.Pract.* 1990;6:691-704.
30. Sigurdsson B, Thomar H, Palsson PA. Cultivation of visna virus in tissue culture. *Archiv fur die gesamte Virusforschung* 1960;10:368-381.
31. Crawford TB, Adams DS, Cheevers W, et al. Chronic arthritis in goats caused by a retrovirus. *Science* 1980;207:997-999.
32. Cutlip RC, Lehmkuhl HD, Sacks JM, et al. Seroprevalence of ovine progressive pneumonia virus in sheep in the United States as assessed by analyses of voluntary submitted samples. *Amer.J.Vet.Res.* 1992;53:976-979.
33. Cutlip RC, Lehmkuhl HD, Sacks JM, et al. Prevalence of antibody to caprine arthritis-encephalitis virus in goats in the United States. *J.Amer.Vet.Med.Assn.* 1992;200:802-805.
34. Petursson G, Andresdottir V, Andresson OS, et al. Lentivirus diseases of sheep and goats: maedi-visna and caprine arthritis encephalitis. In: Speedy AW, ed. *Progress in sheep and goat research*. Walingford, U.K.: CAB International, 1992;107-129.
35. de la Concha-Bermejillo A, Magnus-Corral S, Brodie SJ, et al. Shedding of ovine lentivirus in the semen of infected rams. *Amer.J.Vet.Res.* 1996;57:684-688.
36. Juste RA, Kwang J, de la Concha-Bermejillo A. Dynamics of cell-associated viremia and antibody response during the early phase of lentivirus infection in sheep. *Am.J.Vet.Res.* 1998;59:563-568.
37. Banks KL, Adams DS, McGuire TC, et al. Experimental infection of sheep by caprine arthritis-encephalitis virus and goats by progressive pneumonia virus. *Amer.J.Vet.Res.* 1983;44:2307-2311.
38. Houwers DJ, Visscher AH, Defise PR. Importance of ewe lamb relationship and breed in the epidemiology of maedi-visna virus infections. *Res.Vet.Sci.* 1989;46:5-8.
39. Snowder GD, Gates NL, Glimp HA, et al. Prevalence and effect of subclinical ovine progressive pneumonia virus infection on ewe wool and lamb production. *J.Amer.Vet.Med.Assn.* 1990;197:475-479.
40. Lairmore MD, Akita GY, Russell HI, et al. Replication and cytopathic effects of ovine lentivirus strains in alveolar macrophages correlate with in vivo pathogenicity. *J.Virol.* 1987;61:4038-4042.
41. Pieniazek D, Janini LM, Ramos A, et al. HIV-1 patients may harbor viruses of different phylogenetic subtypes:

**! Error
No
se
encue
ntra el
origen
de la
refere
ncia.**

implications for the evolution of the HIV/AIDS pandemic. *Emerg.Infect.Dis.* 1995;1:86-88.

42. de la Concha-Bermejillo A, Brodie SJ, Magnus-Corral S, et al. Pathologic and serologic responses of isogenic twin lambs to phenotypically distinct lentiviruses. *J.Acquir.Immune Defic.Syindr.Human Retrovirol.* 1995;8:116-123.
43. Ruff G, Lazary S. Evidence for linkage between the caprine leucocyte antigen (CLA) system and susceptibility to CAE virus-induced arthritis in goats. *Immunogen.* 1988;28:303-309.
44. Brodie SJ, Marcom KA, Pearson LD, et al. Effects of virus load in the pathogenesis of lentivirus-induced lymphoid interstitial pneumonia. *J.Infect.Dis* 1992;166:531-541.
45. Petursson G, Georgsson G, Palsson P. Maedi-visna virus. In: Dinker Z, Morein B, eds. *Virus infections of ruminants.* Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1990;431-440.
46. Watt NJ, Scott PR, Gessert M. Maedi visna ovine progressive pneumonia virus infection: a comparative study of the disease in the United Kingdom and the United States. *Agri-practice* 1995;16:29-34.
47. Dawson M. Pathogenesis of maedi-visna. *Vet.Rec.* 1987;120:451-454.
48. Cordier G, Guiguen F, Cadore JL, et al. Characterization of the lymphocytic alveolitis in visna-maedi virus-induced interstitial lung disease of sheep. *Clin.Exp.Immunol.* 1992;90:18-24.
49. Watt NJ, MacIntyre N, Collie D, et al. Phenotypic analysis of lymphocyte populations in the lungs and regional lymphoid tissue of sheep naturally infected with maedi visna virus. *Clin.Exp.Immunol.* 1992;90:204-208.
50. Oliver RE, Gorham JR, Parish SF, et al. Ovine progressive pneumonia: pathologic and virologic studies on the naturally occurring disease. *Am.J.Vet.Res.* 1981;42:1554-1559.
51. Pekelder JJ, Veenink GJ, Akkermans JP, et al. Ovine lentivirus induced indurative lymphocytic mastitis and its effect on the growth of lambs. *Vet.Rec.* 1994;134:348-350.
52. Harkiss GD, Green C, Anderson A, et al. Immunoglobulin deposits in synovial membrane and cartilage and phenotypic analysis of chondrocyte antigens in sheep infected with the visna retrovirus. *Rheumatology International* 1995;15:15-22.
53. Narayan O, Zink MC, Gorrell M, et al. Lentivirus induced arthritis in animals. *J.Rheumatol.* 1992;19:25-32.
54. Constable PD, Meier WA, Foley GL, et al. Visna-like disease in a ram with chronic demyelinating encephalomyelitis. *J.Amer.Vet.Med.Assn.* 1996;208:117-120.
55. Georgsson G. Neuropathological aspects of lentiviral infections. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1994;724:50-67.
56. Kajikawa O, Lairmore MD, DeMartini JC. Analysis of antibody responses to phenotypically distinct lentiviruses. *J.Clin.Microbiol.* 1990;28:764-770.
57. Houwers DJ, Gielkens ALJ, Schaake J. An indirect enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection of antibodies to maedi-visna virus. *Vet.Microbiol.* 1982;7:209-219.
58. Kwang J, Keen J, Cutlip RC, et al. Evaluation of an ELISA for detection of ovine progressive pneumonia antibodies using a recombinant transmembrane envelope protein. *J.Vet.Diag.Invest.* 1993;5:189-193.
59. Zanoni RG, Nauta IM, Pauli U, et al. Expression in *Escherichia coli* and sequencing of the coding region for the capsid protein of Dutch maedi-visna virus strain ZZV 1050: application of recombinant protein in enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of caprine and ovine lentiviruses. *J.Clin.Microbiol.* 1991;29:1290-1294.
60. Dawson M, Biront P, Houwers DJ. Comparison of serological tests used in three state veterinary laboratories to identify maedi-visna virus infection. *Vet.Rec.* 1982;111:432-434.
61. Zanoni R, Pauli U, Peterhans E. Detection of caprine arthritis-encephalitis- and maedi-visna viruses using the polymerase chain reaction. *Experientia*; 1990;46:316-319.
62. Gonzalez L, Juste RA, Cuervo LA, et al. Pathological and epidemiological aspects of the coexistence of

**! No
se
encue
ntra el
origen
de la
refere
ncia.**

maedi-visna and sheep pulmonary adenomatosis. *Res. Vet.Sci.* 1993;54:140-146.

63. Brahic M, Haase AT. Lentivirinae: maedi/visna virus group infections. In: *Comparitive diagnosis of viral diseases*. New York: Academic Press, 1981;619-643.
64. Palsson PA. Maedi and visna in sheep. In: Kimberlin RH, ed. *Slow virus diseases of animals and man*. Amsterdam: North-Holland, 1976;17-43.
65. Houwers DJ. Experimental maedi/visna control in the Netherlands. In: Sharp JM, Hoff-Jorgensen R, eds. *Slow viruses in sheep, goats and cattle*. Luxembourg: Commission of the European Communities, 1985;115-121.
66. Nathanson N, Martin JR, Georgsson G, et al. The effect of post-infection immunization on the severity of experimental visna. *J.Comp.Path.* 1981;91:185-191.
67. Beaussoleil S, Bosgiraud C, Nicolas JA. Animal lentivirus replication and reverse transcriptase inhibitors. *Rev Infect Dis* 1989;11:732-740.
68. Frank KB, McKernan PA, Smith RA, et al. Visna virus as an in vitro model for human immunodeficiency virus and inhibition by ribavirin, phosphonoformate, and 2', 3'-dideoxynucleosides. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1369-1374.
69. Juste RA, Ott TL, Kwang J, et al. Effects of recombinant interferon- α on ovine lentivirus replication. *J.Interferon Cytok.Res.* 1996;16:989-994.
70. de la Concha-Bermejillo A, Juste RA, Ott TL, et al. Effect of recombinant interferon- α on ovine lentivirus-induced lymphoid interstitial pneumonia. *Proc.Am.Soc.Virol.Ann.Meet.London, Ontario* 1996;(Abstract)
71. Gates NL, Winward LD, Gorham JR, et al. Serologic survey of prevalence of ovine progressive pneumonia in Idaho range sheep. *J.Amer.Vet.Med.Assn.* 1978;173:1575-1577.

¡Error
! No
se

origen