

Leucosis bovina enzoótica

Baruta, D.A.¹; Ardoino, S.M.¹; Brandan, J.L.¹; Sosa, R.E.¹; Mariani, E. L.¹; Albretch, E.M.¹

¹Cátedra Enfermedades Infecciosas. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Pampa. Calle 5 y 116 (6360), General Pico. La Pampa.

veterinariaavenida@speedy.com.ar

Resumen

La leucosis bovina enzoótica es una enfermedad crónica, viral y contagiosa del ganado bovino adulto, con mayor prevalencia en la producción lechera. Se caracteriza por presentaciones asintomáticas, linfocitosis persistente y linfosarcomatosis. Su importancia radica en las limitaciones que ocasiona para la exportación de ganado, semen y embriones, las pérdidas económicas directas e indirectas y en que, recientemente, se ha comenzado a considerar enfermedad potencialmente zoonótica. El objetivo del presente trabajo fue realizar una revisión de los conocimientos sobre esta patología, incluyendo avances sobre las diferentes técnicas de diagnóstico disponibles.

Abstract

Enzootic bovine leucosis

Enzootic bovine leucosis is a chronic, viral and contagious disease of adult cattle, with higher incidence in dairy production. It is characterized by asymptomatic presentations, persistent linfocitosis and linfosarcomatosis. Its importance lies in the limitations it causes for the export of livestock, semen and embryos, the direct and indirect economic losses, and in addition, this disease has recently begun to consider potentially a zoonotic one. The objective of this paper is to conduct a review of the knowledge about this disease, including progress on the different available diagnostic techniques.

Key words: sarcoma, enzootic bovine leukosis, linfosarcomatosis, persistent linfocitosis.

Definición

La leucosis bovina (LB) o leucosis bovina enzoótica (LBE) es una enfermedad infecciosa, crónica, viral, contagiosa, que afecta naturalmente al ganado bovino. La

mayoría de las infecciones son subclínicas, pero dentro de los tres años posteriores al contagio alrededor del 30% de los afectados desarrollará linfocitosis persistente, y una proporción menor linfosarcomas en diversos órganos.

Historia

Las primeras descripciones de la LB datan de 1871 en Alemania, realizadas por Leisering. Se cree que los primeros casos aparecieron en la zona de Memel (Lituania) y luego se desplazaron hacia el oeste del continente. En los años posteriores a la Segunda Guerra Mundial se incrementaron los casos de enfermedad con tumores en Alemania y otros países del este de Europa, lo que originó la profundización de las investigaciones en esta zona. A su vez, vacas infectadas fueron exportadas desde las costas del Mar Báltico a EEUU y así llegó la enfermedad a América, expandiéndose por EEUU y Canadá, principalmente en el ganado lechero. Los demás países de América probablemente la han adquirido a través de importaciones para mejorar los rebaños de los mismos (Johnson y Kaneene, 1992).

Etiología

El agente etiológico de la LB es un virus ARN, el virus de la leucemia bovina (VLB).

El VLB es un retrovirus exógeno, subfamilia Orthoretrovirinae, género delta retrovirus. Estructural y funcionalmente está relacionado con el virus linfotrópico de células T humano 1 y 2 (HTLV 1 y HTLV 2). Las células blanco de éste virus son los linfocitos B. El genoma viral está constituido por dos cadenas de ARN de polaridad positiva unidos por su extremo 5' e integrado por tres genes estructurales: *gag*, *pol* y *env*, los cuales son necesarios para su síntesis, además comparte con otros deltaretrovirus la región X. (OIE, 2008). Estos genes codifican para la producción,



entre otras, de la proteína estructural p24, y de las proteínas de la envoltura, la p51 y p30. (Johnson y Kaneene, 1992). La partícula viral tiene un diámetro que varía entre los 60 y los 125 nm, está constituida por un núcleo electrodensito central rodeado por la envoltura viral. (Gillet et al., 2007)

El virus es muy poco resistente a las influencias exteriores por lo que tiene escasa viabilidad, de menos de cuatro horas fuera del animal. Los rayos ultravioleta, la congelación-descongelación repetidas y la pasteurización inactivan el virus, al igual que los desinfectantes utilizados habitualmente (Orloff et al., 1993).

Importancia

El impacto de la enfermedad radica en la limitación que genera la infección para la exportación de vacunos y la comercialización de semen y embriones, las pérdidas por aumento de los reemplazos, pérdidas de ingresos por decomisos de carcasas a causa de los linfomas, disminución de la eficiencia reproductiva y disminución de la producción de leche. (Erskine et al. 2011). Algunos estudios realizados *in vitro* sugieren que se vería alterada la calidad de la leche, debido a la acción del virus sobre las células epiteliales de la mama. (Motton y Buehring, 2003).

Por otro lado se generan pérdidas indirectas, derivadas del efecto del virus en el sistema inmune: debido a los cambios que se producen en las poblaciones linfocitarias disminuye la capacidad del animal enfermo de resistir al desarrollo de otras enfermedades, o de generar una inmunidad adecuada post inmunización. (Erskine et al, 2011.)

Estudios realizados en la década de 1970 utilizando la prueba de Inmuno Difusión (ID) no encontraron anticuerpos contra el VLB en trabajadores de la industria frigorífica. Sin embargo, en 2003 utilizando pruebas de diagnóstico como ELISA y Western Blot se detectaron anticuerpos contra el antígeno p24 en el 74% de un grupo de humanos en riesgo, de los cuales ninguno resultó positivo a las técnicas anteriores. (Buehring et al., 2003; Johnson et al., 2007).

Posteriormente se determinó la presencia del antígeno gp51 en el 7% de casos de

cáncer canalicular de mama, lo que sugiere que el virus tiene carácter potencialmente zoonótico y que puede infectar naturalmente células humanas, aunque en este caso en particular no se conoce específicamente si existe relación con la patología nombrada (Ochoa-Cruz et al., 2006).

Epizootiología

Huéspedes susceptibles: se considera que el virus infecta naturalmente a los bovinos, búfalos y capibaras (OIE, 2008) y en forma inducida a los ovinos. Actualmente hay evidencia de la posibilidad de la infección natural en humanos.

In vitro es posible infectar experimentalmente cultivos celulares en monocapa provenientes de diversas especies: humano, mono rhesus, chimpancé, canino, ovino, bovino, caprino y murciélagos (Graves y Ferrer, 1976), conejos y pollos (Gillet et al., 2007)

La enfermedad se presenta con mayor frecuencia en animales mayores de 2 años, y más en los rebaños lecheros que en los de carne.

En nuestro país trabajos de investigación realizados por el laboratorio del CNIA de INTA ponen de manifiesto que alrededor del 10 % de los animales nacen infectados, y que no hay progresión de la infección hasta los 12 meses de edad. A partir de entonces, el nivel aumenta paulatinamente hasta alcanzar el 24 % de animales infectados a los 2 años de edad, para luego elevarse abruptamente al 60 % a los 30 meses, coincidiendo con el ingreso a la lactancia. (Trono, 2011)

Esto muestra que el parto y el ingreso al tambo son puntos críticos en la evolución de esta infección. A su vez, cuando se estudian los niveles de infección en sangre o carga proviral, se detecta que hay una fracción de los animales, alrededor del 30 %, que tiene niveles muy bajos de virus en sangre, lo que lleva a inferir sobre su menor potencial de contagio. El resto, los de alto nivel, serían los responsables de transferir eficientemente la infección a todos aquellos animales con quienes cohabitan (Trono, 2011)

Transmisión: el virus se transmite en forma horizontal y vertical, siendo la primera la



más importante. El contagio se produce por el traspaso de linfocitos que contienen el virus, los cuales a su vez provienen de animales infectados. Estos se encuentran en sangre, calostro, leche, saliva, secreciones nasales, semen y orina. (Johnson y Kaneene, 1992; Gillet et al., 2007; Trono, 2011). Es importante el contagio mediante maniobras tales como la extracción de sangre, vacunaciones y tacto rectal, en las cuales se trabaja con un elevado número de animales utilizando el mismo instrumental repetidamente. En aquellos lugares donde la carga de insectos chupadores es alta se considera que éstos pueden contribuir a la expansión de la enfermedad. (Johnson y Kaneene, 1992; Gillet et al., 2007).

En la transmisión vertical es importante la vía lactógena, en la cual el virus infecta los linfocitos B de las Placas de Peyer, y a partir de ahí se disemina (Den Broeke et al., 2001). Además el virus puede cruzar la placenta.

Distribución: la enfermedad está reportada en casi todo el mundo. En América en general se considera que la enfermedad está presente en forma clínica (OIE, 2008), en tanto que en la Unión Europea si bien existe, se encuentra en proceso de erradicación. (Gillet et al., 2007). El estatus sanitario de la República Argentina es de enfermedad clínicamente presente en animales domésticos (OIE, 2011). La normativa de SENASA que permite la adhesión voluntaria a la certificación de establecimiento libre de la enfermedad es la Res. 337/94 (SENASA, 2011).

Los primeros antecedentes de la enfermedad en el país son del año 1971, en Santa Fe. Los datos de relevamiento serológico son incompletos y abarcan zonas determinadas, asociadas a la producción lechera. En el centro de la cuenca lechera central la seropositividad encontrada mediante ID fue del 12,18%, con una relación linfocitos:positividad de 1:99 (Occhi et al., 2002), en tanto que un estudio realizado posteriormente sobre muestras de leche y utilizando como prueba diagnóstica ELISA en 108 establecimientos lecheros de la zona de Esperanza la seropositividad resultó del 84% (Mariño et al., 2003) Otros estudios en los partidos de General

Pueyrredón y Balcarce obtuvieron un promedio de 86,2% de reactantes positivos por establecimiento (Alejo et al. 2000).

Patogenia

Los primeros pasos en el establecimiento de la infección por el VLB, como así también de otros virus asociados (HTLV) no están del todo claros. La llegada del virus a un individuo susceptible se realiza mediante células de un individuo infectado, las cuales contienen el genoma viral. Estas células alogénicas contenidas en sangre, semen o leche cruda infectan las células del nuevo huésped. Una vez ingresado al organismo el objetivo del virus son los linfocitos B que expresan la IgM (Gillet et al., 2007). La infección viral es seguida por una expansión policlonal de una gran y diversa población de linfocitos portadores de uno a cinco provirus integrados (Gillet et al., 2007). Durante el primer mes post infección las células infectadas son detectables en sangre alrededor de las 2 semanas, alcanzan un pico en la tercer semana y luego decrecen rápidamente, lo que sugiere que el virus está entrando a nuevas células huésped en otros tejidos (Fulton et al. 2006) Lo que ocurre inmediatamente después no está del todo claro. La primera indicación de la infección es la aparición de la respuesta inmune humoral dentro de las 8 semanas post inoculación. Los anticuerpos reconocen epitopes de gp51 y p24 y son líticos para las células productoras del virus. Casi al mismo tiempo de la seroconversión temprana aparecen linfocitos T citotóxicos para los epitopes *tax* y *env* en sangre periférica. Esta respuesta persiste y se amplifica durante la vida del animal, indicando que el sistema inmune es estimulado permanentemente por el virus (Gillet et al., 2007).

El aumento de la carga viral en el animal infectado ocurre por el ciclo replicativo normal del virus, y también por la mitosis de las células huésped infectadas, en un proceso conocido como expansión clonal. Patogenia de la linfocitosis: en los bovinos la linfocitosis no se debe a un aumento de la producción de los linfocitos B, sino a una disminución en la tasa de recambio de los mismos, debido a la reducción de la apoptosis, la cual es inhibida de alguna



manera por la acción del virus.

Patogenia de los tumores: en el comienzo del período de cronicidad de la enfermedad el genoma de la célula huésped evidencia modificaciones genéticas: hiperdiploidía, pequeños cromosomas adicionales, trisomías, traslocaciones y reacomodamientos isocromáticos (Kettmann et al., 1982; Dequidiet, 1997). El perfil genético del genoma huésped predispone el desarrollo de los tumores. El factor más importante en la progresión clínica de la enfermedad es el complejo mayor de histocompatibilidad. Los tumores se producen a causa de la infiltración de linfocitos B transformados que se acumulan en tejidos tales como hígado, corazón, ojos, piel, pulmones y ganglios linfáticos (Gillet et al., 2007).

Sintomatología

Los síntomas se aprecian mayoritariamente después de los 2 años de edad y el periodo de mayor frecuencia es entre los 5 y 8 años. En estudios realizados en ganado lechero, la mayor frecuencia de presentación del linfosarcoma fue entre las edades de 6 a 10 años (Chamizo Pestana, 1997) La mayoría de los síntomas son inespecíficos y variables, puesto que van a responder a la ubicación de las formaciones neoplásicas y según el grado de afectación de los órganos. Se ha descrito anemia, emaciación e infertilidad. También se han reportado momificaciones por tumoraciones en las paredes del útero y cuernos uterinos. El signo más frecuente que lleva a pensar en la enfermedad es el agrandamiento bilateral y más o menos simétrico de los ganglios explorables. (Schell et al., 2004). Se ha informado de ganglios pre-escapulares que llegan a pesar 1.8 kilos. (Chamizo Pestaña 2005) La exoftalmia por degeneración del tejido retro ocular y/o de las estructuras internas del ojo, es bastante específico como signo de la enfermedad (Malatestinic, 2003). La presencia de deformaciones o masas tumorales subcutáneas en varias partes del cuerpo, también es indicativo de la enfermedad.

Linfocitosis persistente: en rebaños con alta incidencia de linfosarcoma, un número variable de animales clínicamente normales

desarrolla linfocitosis persistente. Esto dio lugar para el establecimiento de las “claves hematológicas”(Miller et al., 1969).

Una proporción variable de animales infectados estimada en el 30% desarrolla linfocitosis persistente (Ferrer et al., 1978; Hamilton et al., 2003). La mayor parte de las células involucradas son morfológicamente linfocitos normales, aunque también se han descrito células atípicas y anormales, lo cual se ha considerado como indicativo de un estado pre-leucémico.

El incremento en el conteo de linfocitos (Levkut et al., 1994) corresponde con el incremento en los linfocitos B (Beyer et al., 2002). Se ha observado que de un cuarto a un tercio de linfocitos B en estos casos se encuentra afectado por el virus (Ferrer et al., 1978). Los bovinos con linfocitosis persistente presentan títulos más elevados de anticuerpos específicos que aquellos infectados sin linfocitosis persistente. (Ferrer et al., 1978).

Leucemia: hematológicamente se debe distinguir leucemia de linfocitosis persistente. La leucemia hace referencia a la presencia de células tumorales o anormales detectadas en la corriente sanguínea indicando transformación neoplásica de la médula ósea y presencia de linfosarcoma. Estas células neoplásicas en sangre aparecen entre 5 – 10 % de los casos de linfosarcoma y se conocen como prolinfocitos, células de Rieder, linfoblastos, paralinfoblastos, aunque solo los dos últimos tipos asociados a figuras de mitosis pueden ser de significación diagnóstica en leucemia (Ferrer et al., 1978). La presencia de anomalías en el cariotipo, aneuploidía con aparición de cromosomas adicionales, son prueba del carácter neoplásico de estas células. Estas anomalías celulares varían de un animal a otro, pero no en el mismo animal, por lo que demuestra que el tumor es monoclonal. (Kettmann et al., 1982-Knapen et al., 1994).

Lesiones

La principal afección se encuentra localizada en los ganglios linfáticos describiéndose como generalizada (76 a



100 %), diseminada (26 a 75 %) y localizada (1 a 25 %). Los ganglios más afectados son los ilíacos, seguidos de los intratorácicos y mesentéricos, y con menor frecuencia los pre-escapulares, precurales y de la región cervical.

Los mismos aparecen aumentados de tamaño; externamente su aspecto es liso o nodular, sin adherencias con los tejidos circundantes, consistencia blanda o edematosa o bien firme, turgente y friable. Al corte se pierden los detalles de la estructura anatómica por infiltración de tejido lardáceo. En algunos casos se pueden observar hemorragias o pequeños focos de necrosis de color amarillento (Chamizo Pestana, 1995).

La médula ósea puede aparecer infiltrada por un tejido color blanco grisáceo reemplazando el color rojo normal que se observa en la médula hematopoyética. La afección tumoral de la médula ósea implica la presencia de leucemia, o sea aparición de células tumorales en la corriente sanguínea (Ferrer et al., 1978).

El bazo puede presentar un ligero aumento de tamaño o una esplenomegalia tumoral; la superficie de corte seca y con nódulos blanquecinos diseminados por todo el parénquima. En el corazón pueden aparecer nódulos o áreas infiltrativas, difusas de color blanquecino (Chamizo Pestana, 1995).

El espesor de las paredes uterinas puede estar engrosado por la parición de tejido lardáceo de color blanco grisáceo (Chamizo Pestana, 2005). El abomaso aparece infiltrado por tejido tumoral, incrementando el grosor de su pared y en algunas ocasiones presencia de úlceras. En el intestino se encuentran lesiones similares con mayor predisposición de úlceras en la mucosa. En riñones aparecen lesiones infiltrativas que producen hemorragias en la superficie del órgano, o bien nódulos que resultan en atrofia del parénquima renal. (Chamizo Pestana, 1995).

También puede verse afectado el tejido retro-ocular y provocar con su crecimiento protrusión del globo ocular o exoftalmo. Se ha observado infiltración tumoral de la córnea y la aparición del tumor en la cámara anterior del ojo (Chamizo Pestana, 1995).

La afección hepática es más significativa en los animales adultos que en los jóvenes, con un aumento de tamaño, consistencia blanda, y coloración pálida difusa del órgano. En el pulmón las lesiones son raras, pudiéndose presentar en la forma infiltrativa, difusa y nodular (Chamizo Pestana, 1997).

Citología: Morfológicamente la característica mas destacada de la LBE es la presencia de linfosarcoma o linfoma maligno que se corresponde con la neoplasia a linfocitos B.

(Murakami et al., 1994).

El tejido neoplásico crece en forma nodular en todos los órganos afectados, particularmente en los ganglios linfáticos. En un comienzo las células tumorales de la sangre periférica se acumulan en el área del seno marginal del ganglio linfático, proliferando e infiltrando el tejido, presionando los folículos linfoides para desarrollar los signos clínicos del linfosarcoma.

En base a los estudios citológicos se ha propuesto una nueva clasificación de la LB: leucosis enzootica bovina, linfoma de células B tipo ternero, linfoma juvenil de células T y linfoma cutáneo de células T. (Yin et al., 2003).

Diagnóstico

En los estudios de infección con VLB se han empleado numerosos métodos diagnósticos tales como: seroneutralización (SN), radioinmunoensayo (RIA), inmunodifusión (ID), *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), *Western Blot* (WB) y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (González et al., 2001). En varios países existen programas oficiales para el control y erradicación de la LEB. El diagnóstico se realiza rutinariamente por métodos serológicos.

Los anticuerpos que primero se detectan son los dirigidos contra gp51 y p24 del virus. La mayor parte de las pruebas rutinarias como ID y ELISA detectan anticuerpos contra la glicoproteína gp51, que son de aparición temprana. Se han descrito métodos para realizar estas pruebas (Commission of the European Communities, 1991, Dimmock et al., 1987).

La ID ha sido por muchos años la prueba de



elección por su alta especificidad y aceptable sensibilidad. Recientemente se desarrollaron distintos equipos comerciales de ELISA para ser utilizados en muestras de suero y/o leche (González et al., 2001).

PCR es una prueba conveniente para detectar DNA proviral en muestras de sangre, suspensiones de órganos y material tumoral, siendo un método sensible que permite un diagnóstico rápido y temprano (González et al., 2001)

El método más sensible y rápido es la PCR doble (anidada) seguida por electroforesis y tinción (Klintevall, 1995; Beier et al., 1998). El método descrito se basa en secuencias cebadoras del gen *env*, que codifica la gp51. Este gen está muy conservado, y tanto el gen como el antígeno están generalmente presentes en todos los animales infectados a lo largo de las fases de la infección (OIE, 2008).

Bibliografía

Alejo, D.; Gutiérrez, S.; Dolcini, G.; Esteban E.; Odeón A.; Fernández Sainz, I.; Casaro A. 2000. Prevalencia de la infección por el virus de la Leucosis Bovina (BLV) en tambos de los partidos de General Pueyrredón y Balcarce. *Revista Argentina de Producción Animal* 20(1): 77-83.

Beier, D.; Blankenstein, P.; Fechner H. 1998. Chances and limitations for the use of the polymerase chain reaction in the diagnosis of bovine leukemia virus (BLV) infection in cattle. *Dtsch Tierarztl. Wochenschr.* 105:408-412.

Beyer, J. ; Köllner, B. ; Teifke, J.P. ; Starick, E. ; Beier, D. ; Reimann, I. ; Grunwald, U. ; Ziller, M. 2002. Cattle infected with bovine leukaemia virus may not only develop persistent B-cell lymphocytosis but also persistent B-cell lymphopenia. *Vet Med B Infect Dis Vet Public Health.* 49(6):270-7.

Buehring, G.; Philpott, S.; Choi, Y. 2003. Humans have antibodies reactive with Bovine Leukemia virus. *Aids research and human retrovirus.* 19:1015-1113

Chamizo Pestana, E.G. Leucosis Bovina Enzoótica. En: *Patología Especial y Diagnóstico de las Enfermedades de los Animales Domésticos.* 1995. 1º Ed. UABC, Mexicali. 78-81.

Chamizo Pestana, E.G. Leucosis Bovina Enzoótica. En: *Patología Orgánica y Enfermedades de los Animales Domésticos.* 1997. 1º Ed. Félix Varela, La Habana. 209.

Chamizo Pestana, E.G. 2005. Leucosis bovina enzoótica - Revisión. *Revista Electrónica Veterinaria* 7: 1-25.

Commission of the European Communities. 1991. Council Directive of Amending Directive 64/432/EEC as Regards the Diagnosis of Bovine Brucellosis and Enzootic Bovine Leukosis. *Off. J. European Communities Council;* 14 May 1991.

Den-Broeke, V.; Cleuter, Y.; Beskorwayne, T.; Kerkhofs, P.; Szynal, M. Bagnis, C.; Burny, A.; Griebel, P. 2001. CD154 costimulated ovine primary B cells, a cell culture system that supports productive infection by bovine leukemia virus. *J Virol.* 75(3):1095-103.

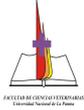
Dequiedt, F.; Hanon, E.; Kerkhofs, P.; Pastoret, P.P.; Portetelle, D.; Burny, A.; Kettmann, R.; Willems, L. 1997. Both wild-type and strongly attenuated bovine leukemia viruses protect peripheral blood mononuclear cells from apoptosis. *J Virol.* 71(1):630-9.

Dimmock, C.K.; Rodwell B.J.; Chung Y.S. 1987. Enzootic bovine leucosis. *Pathology; Virology and Serology.* Australian standard diagnostic techniques for animal disease. No. 49. Australian Agricultural Council

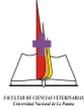
Erskine, R.J.; Bartlett, P.C.; Sabo, K.M.; Sordillo, L.M. 2011. Bovine Leukemia Virus Infection in Dairy Cattle: Effect on Serological Response to Immunization against J5 Escherichia coli Bacterin. *Veterinary Medicine International* vol. 2011, Article ID 915747, 5 pages. doi:10.4061/2011/915747.

Ferrer, J.F.; Marshak, R.R.; Abt, D.A.; Kenyon, S.J. 1978. Persistent lymphocytosis in cattle: its cause, nature and relation to lymphosarcoma. *Ann Rech Vet.* 9(4):851-7.

Fulton, Jr.; B. E.; Portella; M.; Radke; K. 2006. Dissemination of Bovine Leukemia Virus-infected cells from a newly infected sheep lymph node. *Journal of Virology* 80 (16):7873-7884.



- Gillet; N.; Florins; A.; Boxus; M.; Burteau; C.; Nigro; A.; Vandermeers; F.; Balon; H.; Bouzar; A.B.; Defoiche; J.; Burny; A.; Reichert; M.; Kettmann; R.; Willems; L. 2007.** Mechanisms of leukemogenesis induced by bovine leukemia virus: prospects for novel anti-retroviral therapies in human. *Retrovirology*. 16:4-18
- González, E.T.; Oliva, G.A.; Valera, A.; Bonzo, E.; Licursi, M.; Etcheverrigaray, M.E. 2001.** Leucosis enzoótica bovina: evaluación de técnicas de diagnóstico (ID, ELISA-i, WB, PCR) en bovinos inoculados experimentalmente. *Analecta Veterinaria* 21(2): 12-20.
- Graves; D.C.; Ferrer; J.F. 1976.** *In Vitro* Transmission and Propagation of the Bovine Leukemia Virus in Monolayer Cell Cultures. *Cancer Research* 36; 4152-4159
- Hamilton, V.T.; Stone, D.M.; Cantor, G.H. 2003.** Translocation of the B cell receptor to lipid rafts is inhibited in B cells from BLV-infected, persistent lymphocytosis cattle. *Virology* 315(1):135-47.
- Johnson; E.S.; Zhou; Y.; Sall; M.; Farawami; M.; Shah; N.; Christopher. A.; Lewis N. 2007.** *Occup. Environ. Med.* 64: 849-855.
- Johnson, R.; Kaneene, J.B. 1992.** Bovine Leukaemia virus and Enzootic Bovine Leukosis. *Vet. Bulletin* 62:287-312.
- Kettmann; R.; Deschamps; J.; Cleuter; Y.; Couez; D.; Burny; A.; Marbaix; G. 1982.** Leukemogenesis by bovine leukemia virus: Proviral DNA integration and lack of RNA expression of viral long terminal repeat and 3' proximate cellular sequences. *Proc. NatL. Acad. Sci. USA* 79:2465-2469.
- Klintevall, K. 1995.** Bovine Leukaemia Virus: Course of Infection and Means of Detection. Thesis; SLU Info/repro; Uppsala; Sweden; 1-38.
- Knapen, K.; Kerkhofs, P.; Thiry, E.; Mammerickx, M. 1994.** Epidemiological evaluation of a monoclonal ELISA detecting antibodies against bovine leukaemia virus in serum pools. *Epidemiol Infect.* 113(3):563-9.
- Levkut, M.; Plank, L.; Levkutova., M; Konrád, V. 1994.** Monoclonal cytoplasmic immunoglobulin and pathomorphological reactions in lymph nodes in spontaneous bovine leukemia virus infection. *Vet Immunol Immunopathol.* 40(2):163-70.
- Malatestinic A. Bilateral exophthalmos in a Holstein cow with lymphosarcoma. 2003.** *Can Vet J.* 44(8):664-6.
- Mariño; B.; Nogues; M.; Iguzquiza; I.; Gutierrez; S.; Rodriguez; N.; Esteban; E.; Occhi; H. 2003.** Prevalencia de tambos infectados con el virus de la Leucosis Bovina (BLV) mediante determinación de anticuerpos en leche por el ELISA 108. *Revista FAVE - Ciencias Veterinarias* 2(2):117-121.
- Miller; J.M; Miller; L.D.; Olson;C.; Gillette; K.G. 1969.** Virus-like particles in phytohemagglutinin-stimulated lymphocyte cultures with reference to bovine lymphosarcoma. *J Natl Cancer Inst.* 43(6):1297-305
- Motton, D.D.; Buehring G.C. 2003.** Bovine leukemia virus alters growth properties and casein synthesis in mammary epithelial cells. *J Dairy Sci.* 86(9):2826-38.
- Murakami, K.; Aida, Y.; Kageyama, R.; Numakunai, S.; Ohshima, K.; Okada, K; Ikawa, Y. 1994.** Immunopathologic study and characterization of the phenotype of transformed cells in sheep with bovine leukemia virus-induced lymphosarcoma. *Ikawa Y. Am J Vet Res.* 55(1):72-80.
- Occhi; H.; Canal; A.; Perez; E.; Maletto; E.; Gastaldi; R.; Esteban; E. 2002.** Seropositividad a Leucosis Bovina Enzoótica y procesos linfosarcomatosos en inspección de mataderos en vacas de descarte de la cuenca lechera central. *Revista FAVE - Ciencias Veterinarias* 1(2):21-24.
- Ochoa-Cruz; A.; Uribe; A.; Gutiérrez; M. 2006.** *Universitas Scientiarum* 11(2): 31-40.
- OIE. Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals. 2008.** 6Th Edition. Chapter 2.4.11. Enzootic Bovine Leukosis. 729-738 Web format: http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.04.11_EBL.pdf
- OIE World Animal Health Information Database (WAHID) Interface. 2011.** Consulta on line: http://web.oie.int/wahis/public.php?page=disease_status_map&disease_type=Terrestrial&disease_id=35&disease_category_terrestrial=-



[1&empty=999999&disease_category_aquat](#)
[ic=-](#)
[1&disease_serotype=0&sta_method=semes](#)
[terly&selected_start_year=2010&selected_r](#)
[eport_period=2&selected_start_month=1&](#)
[page=disease_status_map&date_submit=O](#)
[K](#)

Consultado: 27-07-2011.

Orloff; S.; Wallingford; J.; McDougal; J. 1993. Inactivation of human immunodeficiency virus tipe I in human milk: effects of intrinsic factors in human milk and of pasterurization. J. Hum. Lact. 9:13-17.

Schell; M.; Heckert H.P.; Muller; K.E. 2004. Case report : lymphosarcoma in a cow. Dtsch Tierarztl Wochenschr 111(1):38-41.

SENASA. Manual de Leucosis Bovina. Versión on line:
<http://www.senasa.gov.ar/contenido.php?to=n&in=924&io=3978>

Consultado: 01-08-2011.

Trono; K. Leucosis Bovina; una amenaza silenciosa. 2011. Producir XXI 19(233):44-46

Yin, S.A.; Makara, M.; Pan Y.; Ishiguro, H.; Ikeda, M.; Numakunai, S.; Goryo, M.; Okada, K. 2003. Relation between phenotype of tumor cells and clinicopathology in bovine leukosis. J Vet Med Sci. 65(5):599-606.