

PROF. DR. RADU MOGA MÂNZAT

**BOLI VIROTICE ȘI PRIONICE  
ALE ANIMALELOR**

## Coordonare și editare

**PROF. DR. RADU MOGA MÂNZAT**

## Autori

(ordine alfabetică)

**PROF. DR. MIHAI CARP CĂRARE**  
Facultatea de Medicină Veterinară  
U.S.A.M.V. Iași

**PROF. DR. NICOLAE CĂTANĂ**  
Facultatea de Medicină Veterinară  
U.S.A.M.V.B. Timișoara

**PROF. DR. TOMA COMAN**  
Facultatea de Medicină Veterinară  
Universitatea „Spiru Haret” București  
Cercetător științific pr. II

**DR. VERONICA CONSTANTINESCU**  
A.G.M.V.R. București

**PROF. DR. ELIAS ERVIN**  
Facultatea de Medicină Veterinară  
U.S.A.M.V. București  
Laboratorul de Științe animale  
Univ. „Ben Gurion”, Beer Sheva, Israel

**CONF. DR. VIOREL HERMAN**  
Facultatea de Medicină Veterinară  
U.S.A.M.V.B. Timișoara

**PROF. DR. RADU MOGA MÂNZAT**  
Facultatea de Medicină Veterinară  
U.S.A.M.V.B. Timișoara

**DR. EMIL G. ONEȚ**  
Consultant șt. probl. med. vet. SUA  
Membru al Acad. de Științe New York

**DR. NICOLAE PĂSTĂRNAC**  
A.G.M.V.R. Brașov

**PROF. DR. TUDOR PERIANU**  
Facultatea de Medicină Veterinară  
U.S.A.M.V. Iași

**PROF. DR. VALENTIN POPOVICI**  
Facultatea de Medicină Veterinară  
U.S.A.M.V. București  
Cercetător științific pr. I

**CONF. DR. ELENA POTECEA**  
Facultatea de Medicină Veterinară  
Universitatea „Spiru Haret” București  
Cercetător științific pr. I

**ȘEF LUCR. DR. MARIUS RĂMNEANȚU**  
Facultatea de Medicină Veterinară  
U.S.A.M.V.B. Timișoara

**PROF. DR. GHEORGHE RĂPUNTEAN**  
Facultatea de Medicină Veterinară  
U.S.A.M.V. Cluj-Napoca

**CONF. DR. ELENA ROTARU**  
Facultatea de Medicină Veterinară  
U.S.A.M.V. București

**DR. VASILE SECAȘIU**  
A.G.M.V.R. Brașov  
Cercetător științific pr. I

**DR. OVIDIU SICOE**  
Romvac Company S.A. București

**PROF. DR. MARINA SPÂNU**  
Facultatea de Medicină Veterinară  
U.S.A.M.V. Cluj-Napoca

**PROF. DR. CONSTANTIN ȘTIRBU**  
Facultatea de Biotehnologii  
U.S.A.M.V. București  
Cercetător științific pr. I

**DR. PETRU ȘTIUBE**  
Romvac Company S.A. București  
Cercetător științific pr. I

**PROF. DR. IULIAN ȚOGOE**  
Facultatea de Medicină Veterinară  
U.S.A.M.V. București

**PROF. DR. CONSTANTIN VASIU**  
Facultatea de Medicină Veterinară  
U.S.A.M.V. Cluj-Napoca

## CUPRINS

CUVÂNT ÎNAINTE • <i>R. Moga Mânzat</i> .....	XV
<b>Cap. 1 BOLI PRODUSE DE VIRUSURI DIN FAM. ADENOVIRIDAE • <i>V. Herman</i><sup>1)</sup>, <i>O. Sicoe</i><sup>2)</sup> ....</b>	<b>1</b>
<b>Generalități privind adenoviridele și adenovirozele</b> <sup>1)</sup> .....	<b>1</b>
<b>1.1. Boli produse de virusuri încadrate în genul <i>Mastadenovirus</i></b> <sup>1)</sup> .....	<b>3</b>
1.1.1. Infecțiile cu adenovirus canin .....	3
1.1.1.1. Hepatita infecțioasă canină .....	3
1.1.1.2. Traheobronșita virală a câinilor .....	7
1.1.2. Infecțiile cu adenovirus bovin .....	9
1.1.3. Infecțiile cu adenovirus ecvin .....	10
1.1.4. Infecțiile cu adenovirus porcine .....	11
1.1.5. Infecțiile cu adenovirus ovin .....	12
1.1.6. Infecțiile cu adenovirus caprin .....	12
<b>1.2. Boli produse de virusuri încadrate în genul <i>Aviadenovirus</i></b> <sup>2)</sup> .....	<b>13</b>
1.2.1. Bronșita prepeliței .....	13
1.2.2. Hepatita cu corpi incluzionali .....	16
1.2.3. Sindromul de hidropericard .....	16
1.2.4. Infecțiile respiratorii cu aviadenovirusuri .....	17
1.2.5. Alte infecții cu aviadenovirusuri .....	18
<b>1.3. Boli produse de virusuri încadrate în genul <i>Atadenovirus</i></b> <sup>2); 1)</sup> .....	<b>19</b>
1.3.1. Sindromul scăderii ouatului <sup>2); 1)</sup> .....	19
1.3.2. Pneumoenterita cu adenovirus bovin <sup>1)</sup> .....	25
1.3.3. Infecția cu adenovirus cervid <sup>1)</sup> .....	28
<b>1.4. Boli produse de virusuri încadrate în genul <i>Siadenovirus</i></b> <sup>1); 2)</sup> .....	<b>29</b>
1.4.1. Enterita hemoragică virală a curcilor .....	29
1.4.2. Boala splinei marmorate a fazanilor .....	31
<b>Cap. 2 FAM. ASFARVIRIDAE • <i>Gh. Răpunțean</i> .....</b>	<b>35</b>
2.1. Pesta porcină africană .....	35
<b>Cap. 3 INFECȚII PRODUSE DE VIRUSURI DIN FAM. CIRCOVIRIDAE • <i>R. Moga Mânzat</i> ....</b>	<b>49</b>
3.1. Boala ciocului și penelor .....	49
3.2. Anemia infecțioasă a puilor .....	50
3.3. Circoviroza porcină .....	54
<b>Cap. 4 INFECȚII PRODUSE DE</b>	
<b>VIRUSURI DIN FAM. HEPADNAVIRIDAE • <i>R. Moga Mânzat</i> .....</b>	<b>60</b>
<b>Cap. 5 BOLI PRODUSE DE VIRUSURI</b>	
<b>DIN FAM. HERPESVIRIDAE • <i>C. Vasiliu</i><sup>1)</sup>; <i>P. Știube</i><sup>2)</sup>; <i>R. Moga Mânzat</i><sup>3)</sup> .....</b>	<b>63</b>
<b>Considerații etiologice generale</b> <sup>3)</sup> .....	<b>63</b>
5.1. <b>Telita ulcerativă herpetică bovină</b> <sup>1)</sup> .....	<b>65</b>
5.2. <b>Rinotraheita infecțioasă bovină - vulvovaginita pustuloasă</b> <sup>1)</sup> .....	<b>67</b>
5.3. <b>Encefalita herpetică bovină</b> <sup>1)</sup> .....	<b>73</b>
5.4. <b>Rinopneumonia infecțioasă ecvină/avortul cu virus al iepurilor</b> <sup>1)</sup> .....	<b>74</b>
5.5. <b>Herpesviroza canină</b> <sup>1)</sup> .....	<b>79</b>

5.6. Rinotraheita infecțioasă a felinelor <sup>1)</sup> .....	81
5.7. Boala lui Aujeszky <sup>1)</sup> .....	83
5.8. Exantemul coital ecvin <sup>1)</sup> .....	89
5.9. Enterita virală a rațelor <sup>1)</sup> .....	91
5.10. Laringotraheita infecțioasă aviară <sup>1)</sup> .....	93
5.11. Rinita cu incluzii a purceilor/infecția cu citomegalovirus porcine <sup>1)</sup> .....	97
5.12. Febra catarală malignă/coriza gangrenoasă <sup>1)</sup> .....	98
5.13. Infecții produse de alte virusuri herpetice <sup>1)</sup> .....	103
5.14. Boala lui Marek <sup>2)</sup> .....	106
<b>Cap. 6 INFECȚIILE PRODUSE DE VIRUSURI</b>	
<b>DIN FAM. PAPILLOMAVIRIDAE Gh. Răpunțean</b> .....	118
<b>Considerații generale privind etiologia papilomatozelor</b> .....	118
6.1. Papilomatoza bovină .....	120
6.2. Papilomatoza cabalinelor .....	123
6.3. Papilomatoza iepurilor .....	124
6.4. Papilomatoza canină .....	126
6.5. Papilomatozele altor specii .....	126
<b>Cap. 7 BOLI PRODUSE DE VIRUSURI DIN FAM. PARVOVIRIDAE • M. Rămneanțu<sup>1)</sup>;</b>	
<b>R. Moga Mânzat<sup>2)</sup>; V. Secașiu<sup>3)</sup>; N. Păstârnic<sup>4)</sup></b> ..	129
<b>Generalități privind parvoviridele și parvovirozele</b> <sup>2)</sup> .....	129
7.1. <b>Infecțiile cu parvovirusuri la câini</b> <sup>1)</sup> .....	130
7.1.1. Infecția cu parvovirusul canin de tip 1 (CPV-1) .....	130
7.1.2. Parvoviroza canină .....	132
7.2. <b>Parvoviroza pisicilor</b> <sup>1)</sup> .....	141
7.3. <b>Parvoviroza bovină</b> <sup>1)</sup> .....	147
7.4. <b>Parvoviroza porcine</b> <sup>1)</sup> .....	149
7.5. <b>Parvoviroza găștelor</b> <sup>1)</sup> .....	154
7.6. <b>Parvoviroza rațelor moscate</b> <sup>1)</sup> .....	158
7.7. <b>Infecții cu parvovirusuri la alte specii de animale și la om</b> <sup>1)</sup> .....	159
7.8. <b>Boala aleutină</b> <sup>3); 4)</sup> .....	160
7.9. <b>Enterita virotică a nurcilor</b> <sup>3)</sup> .....	169
<b>Cap. 8 INFECȚII PRODUSE DE VIRUSURI DIN FAM. POLYOMAVIRIDAE • V. Secașiu</b> .....	176
8.1. <b>Infecția polyomavirală a bovinelor</b> .....	177
8.2. <b>Infecția polyomavirală a păsărilor</b> .....	177
8.2.1. Infecția polyomavirală a psittacidelor .....	177
8.2.2. Nefroenterita hemoragică a găștelor .....	179
8.3. <b>Infecții cu polyomavirusuri la om</b> .....	181
8.4. <b>Infecții cu polyomavirusuri la maimuțe</b> .....	181
8.5. <b>Infecții cu polyomavirusuri la rozătoare</b> .....	181
<b>Cap. 9 BOLI PRODUSE DE VIRUSURI DIN FAM. POXVIRIDAE • R. Moga Mânzat</b> .....	183
<b>Noțiuni generale privind poxvirusurile și implicațiile lor patologice</b> .....	183
9.1. <b>Variiole</b> .....	185
9.1.1. Variola bovinelor .....	188
9.1.2. Variola cailor .....	189

9.1.3. Variola felinelor .....	190
9.1.4. Variola cămilelor.....	191
9.1.5. Variola ovină.....	191
9.1.6. Variola caprelor.....	193
9.1.7. Variola porcilor.....	194
9.1.8. Variola aviară.....	196
9.2. Ectima contagioasă .....	201
9.3. Pseudovariola taurinelor .....	205
9.4. Dermatita nodulară virală .....	207
9.5. Stomatita papuloasă a bovinelor.....	210
9.6. Mixomatoza .....	212
9.7. Fibromatozele iepurilor.....	216
9.7.1. Fibromul lui Shope .....	216
9.7.2. Fibromatoza iepurelui de câmp european.....	217
<b>Cap. 10 BOLI PRODUSE DE VIRUSURI DIN FAM. ARENAVIRIDAE • R. Moga Mânzat .....</b>	<b>220</b>
<b>Considerații etiologice generale .....</b>	<b>220</b>
10.1. Coriomeningita limfocitară.....	221
10.2. Febrele hemoragice.....	222
10.2.1. Febra Lassa .....	222
10.2.2. Alte febre hemoragice arenavirale .....	223
<b>Cap. 11 INFECȚIILE PRODUSE DE VIRUSURI DIN FAM. ASTROVIRIDAE • E. Elias .....</b>	<b>225</b>
<b>Generalități privind astrovirozele și astrovirusurile .....</b>	<b>225</b>
11.1. Istoric .....	225
11.2. Etiologia astrovirozelor .....	225
11.3. Diagnosticul astrovirozelor .....	226
11.4. Infecții cu astrovirusuri la mamifere .....	227
11.4.1. Enterita vițelilor .....	227
11.4.2. Enterita mieilor .....	228
11.4.3. Enterita porceilor .....	229
11.4.4. Enterita pisicilor.....	230
11.4.5. Enterita la câine.....	230
11.4.6. Enterita nurelor.....	230
11.5. Astrovirusurile aviare.....	231
11.5.1. Hepatita virotică a bobocilor de rață, cu astrovirus (astroviroza rațelor) .....	232
11.5.2. Enterita puilor de curcă, cu/și sindromul mortalității (EPCSM) .....	233
11.5.3. Nefrita acută a puilor de găină .....	236
11.6. Infecțiile astrovirale umane.....	238
<b>Cap. 12 BOLI PRODUSE DE VIRUSURI</b>	
<b>DIN FAM. ARTERIVIRIDAE • R. Moga Mânzat<sup>1)</sup>; Elena Rotaru<sup>2)</sup> .....</b>	<b>241</b>
<b>Noțiuni generale privind arterivirusurile și implicațiile lor patologice <sup>1)</sup> .....</b>	<b>241</b>
12.1. Arterita ecvină virală <sup>1)</sup> .....	242
12.2. Sindromul tulburărilor respiratorii	
și de reproducție al porcinelor <sup>2)</sup> .....	245
<b>Cap. 13 INFECȚII PRODUSE DE VIRUSURI DIN FAM. BIRNAVIRIDAE • T. Coman .....</b>	<b>261</b>
<b>Considerații etiologice generale .....</b>	<b>261</b>

13.1. Bursita infecțioasă aviară .....	261
<b>Cap. 14 INFECȚII PRODUSE DE VIRUSUL BOLII DE BORNA,</b>	
FAM. <i>BORNAVIRIDAE</i> • T. Perianu .....	273
<b>Considerații etiologice generale</b> .....	273
14.1. Boala de Borna la cabaline .....	273
<b>Cap. 15 BOLI PRODUSE DE VIRUSURI</b>	
DIN FAM. <i>BUNYAVIRIDAE</i> • Veronica Constantinescu <sup>1)</sup> ; R. Moga Mânzat <sup>2)</sup> ..	278
<b>Considerații etiologice generale</b> <sup>2)</sup> .....	278
15.1. Boala Akabane <sup>1)</sup> .....	279
15.2. Encefalita de California <sup>1)</sup> .....	281
15.3. Boala de Nairobi <sup>1)</sup> .....	282
15.4. Febra hemoragică de Crimeea-Congo <sup>1)</sup> .....	283
15.5. Febra Văii Rift <sup>1)</sup> .....	284
15.6. Febra hemoragică cu sindrom renal <sup>1)</sup> .....	287
15.7. Sindromul pulmonar cu hantavirus <sup>1)</sup> .....	289
<b>Cap. 16 BOLI PRODUSE DE VIRUSURI DIN FAM. <i>CALICIVIRIDAE</i> • N. Cătănă</b> .....	291
<b>Considerații etiologice generale</b> .....	291
16.1. Boala hemoragică virală a iepurilor .....	291
16.2. Exantemul veziculos al porcului .....	296
16.3. Caliciviroza felină .....	299
16.4. Alte infecții cu calicivirusuri .....	302
<b>Cap. 17 BOLI PRODUSE DE VIRUSURI</b>	
DIN FAM. <i>CORONAVIRIDAE</i> • R. Moga Mânzat <sup>1)</sup> ; P. Știube <sup>2)</sup> .....	306
<b>Noțiuni generale privind virusurile din fam. <i>Coronaviridae</i></b> <sup>1)</sup> .....	306
17.1. Gastroenterita transmisibilă a porcului <sup>1)</sup> .....	307
17.2. Coronaviroza respiratorie porcină <sup>1)</sup> .....	316
17.3. Diareea epidemică a porcului <sup>1)</sup> .....	318
17.4. Encefalomielita porcină cu virus hemaglutinant <sup>1)</sup> .....	321
17.5. Peritonita infecțioasă a felinelor <sup>1)</sup> .....	323
17.6. Enterita transmisibilă a curcilor (enterita cu coronavirus a curcilor) <sup>1)</sup> ...	328
17.7. Bronșita infecțioasă aviară <sup>2)</sup> .....	330
<b>Cap. 18 BOLI PRODUSE DE VIRUSURI</b>	
DIN FAM. <i>FLAVIVIRIDAE</i> • Veronica Constantinescu <sup>1)</sup> ; T. Perianu <sup>2)</sup> ; Elena Potecea <sup>3)</sup> ; R. Moga Mânzat <sup>4)</sup> .....	338
<b>Generalități privind flaviviridele și flavivirozele</b> <sup>4)</sup> .....	338
18.1. Boli produse de virusuri din genul <i>Flavivirus</i> <sup>1)</sup> .....	339
18.1.1. Encefalomielita infecțioasă a ovinelor .....	339
18.1.2. Encefalita japoneză .....	342
18.1.3. Boala Wesselsbron .....	344
18.1.4. Meningoencefalita curcilor din Israel .....	346
18.1.5. Encefalita de Saint Louis .....	347
18.1.6. Encefalita virotică West Nile .....	348
18.1.7. Encefalita de primăvară-vară (din Rusia orientală și Europa occidentală) .....	350
18.1.8. Encefalitele produse de virusurile de căpușă .....	351

18.1.9. Encefalita văii Murray .....	353
18.1.10. Febra hemoragică Dengue .....	353
18.1.11. Febra galbenă .....	354
18.2. <b>Boli produse de virusuri din genul <i>Pestivirus</i></b> <sup>2); 3); 1)</sup> .....	355
18.2.1. Diareea virală bovină – boala mucoaselor (DVB - BM) <sup>2)</sup> .....	355
18.2.2. Pesta porcină clasică <sup>3)</sup> .....	362
18.2.3. Boala Border <sup>1)</sup> .....	385
18.3. <b>Infecții produse de virusuri din genul <i>Hepacivirus</i></b> <sup>1)</sup> .....	387
18.3.1. Infecțiile cu virusurile hepatitelor C și G la oameni .....	387
<b>Cap. 19 INFECȚII PRODUSE DE VIRUSURI DIN FAM. <i>ORTHOMYXOVIRIDAE</i> •</b>	
<i>R. Moga Mânzat</i> ...	390
<b>Noțiuni generale privind virusurile din fam. <i>Orthomyxoviridae</i></b> .....	390
19.1. <b>Influențele</b> .....	390
19.1.1. Etiologia influențelor .....	391
19.1.2. Variația antigenică .....	393
19.1.3. Circuite epidemiologice probabile .....	394
19.1.4. Influența ecvină .....	396
19.1.5. Influența porcului .....	400
19.1.6. Influența aviară .....	406
<b>Cap. 20 BOLI PRODUSE DE VIRUSURI</b>	
<b>DIN FAM. <i>PARAMYXOVIRIDAE</i> • <i>R. Moga Mânzat</i><sup>1)</sup>; <i>C. Vasîu</i><sup>2)</sup>; <i>V. Secașiu</i><sup>3)</sup>;</b>	
<i>Gh. Răpuntean</i> <sup>4)</sup> .....	414
<b>Generalități privind virusurile din fam. <i>Paramyxoviridae</i></b> <sup>1)</sup> .....	414
20.1. <b>Boala de Newcastle</b> <sup>1)</sup> .....	415
20.1.1. Boala de Newcastle la alte specii de păsări decât găina domestică <sup>1)</sup> .....	431
20.2. <b>Parainfluența bovinelor</b> <sup>3)</sup> .....	433
20.3. <b>Parainfluența ovină</b> <sup>3)</sup> .....	443
20.4. <b>Parainfluența ecvină</b> <sup>3)</sup> .....	444
20.5. <b>Parainfluența umană</b> <sup>3)</sup> .....	445
20.6. <b>Pesta bovină</b> <sup>2)</sup> .....	446
20.7. <b>Pesta rumegătoarelor mici</b> <sup>2)</sup> .....	451
20.8. <b>Boala Carré</b> <sup>2)</sup> .....	453
20.9. <b>Infecția cu paramixovirus la porc</b> <sup>2)</sup> .....	458
20.10. <b>Pneumonia cu virusul sincițial respirator bovin</b> <sup>2)</sup> .....	459
20.11. <b>Rinotraheita curcilor</b> <sup>2)</sup> .....	463
20.12. <b>Alte infecții cu paramixovirusuri la mamifere</b> <sup>2); 3)</sup> .....	465
20.13. <b>Infecții cu virusurile Hendra și Nipah</b> <sup>4)</sup> .....	468
20.13.1. Infecții cu virusul Hendra <sup>4)</sup> .....	468
20.13.2. Infecții cu virusul Nipah <sup>4)</sup> .....	469
20.13.2.1. Sindromul respirator și encefalitic al porcului .....	469
20.13.2.2. Infecția cu virusul Nipah la om .....	472
<b>Cap. 21 BOLI PRODUSE DE VIRUSURI</b>	
<b>DIN FAM. <i>PICORNAVIRIDAE</i> • <i>C. Știrbu</i><sup>1)</sup>; <i>R. Moga Mânzat</i><sup>2)</sup></b> .....	474
<b>Considerații etiologice generale</b> <sup>2)</sup> .....	474
21.1. <b>Febra aftoasă</b> <sup>1)</sup> .....	475
21.2. <b>Boala veziculoasă a porcului (BVP)</b> <sup>1)</sup> .....	491

21.3. Infecția cu virusul encefalomiocarditei la porcine <sup>1)</sup> .....	497
21.4. Encefalomielite aviară <sup>1)</sup> .....	499
21.5. Polioencefalomielite porcină <sup>1)</sup> .....	502
21.6. Hepatita virală a rațelor <sup>1)</sup> .....	505
21.7. Hepatita virală a curcilor <sup>1)</sup> .....	507
21.8. Rinitele virale ecvine <sup>1)</sup> .....	507
<b>Cap. 22 INFECȚII PRODUSE DE VIRUSURILE DIN FAM. REOVIRIDAE • I. Țogoe</b> .....	<b>508</b>
<b>Noțiuni generale privind reovirusurile și reovirozele animalelor</b> .....	<b>508</b>
22.1. <b>Infecții produse de virusurile din genul Orthoreovirus</b> .....	<b>509</b>
22.1.1. Infecții produse de orthoreovirusuri la mamifere .....	<b>509</b>
22.1.2. Infecții produse de orthoreovirusuri la păsări .....	<b>510</b>
22.1.2.1. Artrita virală aviară .....	<b>510</b>
22.2. <b>Infecții produse de virusurile din genul Orbivirus</b> .....	<b>512</b>
22.2.1. Pesta ecvină .....	<b>512</b>
22.2.2. Encefaloza ecvină .....	<b>517</b>
22.2.3. Boala limbii albastre .....	<b>518</b>
22.2.4. Boala hemoragică epizootică a căprioarei .....	<b>525</b>
22.2.5. Boala Ibaraki .....	<b>525</b>
22.2.6. Boala Chuzan .....	<b>526</b>
22.3. <b>Boli produse de virusuri din genul Rotavirus</b> .....	<b>527</b>
22.3.1. Diareea cu rotavirus a mamiferelor și păsărilor .....	<b>527</b>
22.4. <b>Boli produse de virusuri din genul Coltivirus</b> .....	<b>533</b>
22.5. <b>Boli produse de virusuri din genul Aquareovirus</b> .....	<b>534</b>
<b>Cap. 23 BOLI PRODUSE DE VIRUSURI DIN FAM. RETROVIRIDAE • Marina Spânu<sup>1)</sup>;</b> <b>E. Oneț, T. Coman<sup>2)</sup>; R. Moga Mânzat<sup>3)</sup> ...</b>	<b>537</b>
<b>Noțiuni generale privind retrovirusurile și retrovirozele</b> <sup>3)</sup> .....	<b>537</b>
23.1. <b>Boli produse de alpharetrovirusuri</b> <sup>2)</sup> .....	<b>539</b>
23.1.1. Grupul leucoze-sarcom aviare .....	<b>539</b>
23.2. <b>Boli produse de betaretrovirusuri</b> <sup>1)</sup> .....	<b>576</b>
23.2.1. Carcinomul mamar al șoarecilor .....	<b>576</b>
23.2.2. Adenomatoza pulmonară ovină (adenocarcinomul pulmonar ovin) .....	<b>578</b>
23.2.3. Alte infecții produse de betaretrovirusuri la animale .....	<b>582</b>
23.3. <b>Boli produse de gammaretrovirusuri</b> <sup>1)</sup> .....	<b>584</b>
23.3.1. Leucemia murină .....	<b>584</b>
23.3.2. Leucemia felină .....	<b>586</b>
23.3.3. Sarcomul felinelor .....	<b>591</b>
23.3.4. Alte infecții produse de gammaretrovirusuri la animale .....	<b>593</b>
23.4. <b>Boli produse de deltaretrovirusuri</b> <sup>1)</sup> .....	<b>596</b>
23.4.1. Leucoza enzootică bovină .....	<b>596</b>
23.4.2. Alte infecții produse de deltaretrovirusuri .....	<b>601</b>
23.4.2.1. Virusurile T limfotrope umane 1 și 2 (HTLV-1, HTLV-2) .....	<b>601</b>
23.4.2.2. Virusul T limfotropic simian (STLV) .....	<b>602</b>



16. Hugin, A.W., Wirth, S. (2002), *Int. Arch Allergy Immunol.*, 128(3), 244
17. Jeong, B.H., Jin, J.K., Choi, E.K., Lee, E.Y., Meeker, H.C., Kozak, C.A., Carp, R.I., Kim, Y.S. (2002), *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 61(11), 1001
18. Joosten, M., Valk, P.J., Jorda, M.A., Vankan-Berkhoudt, Y., Verbakel, S., van den Broek, M., Beijen, A., Lowenberg, B., Delwel, R. (2002), *Exp. Hematol.*, 30(2), 142
19. Lerche, N.W., Osborn, K.G. (2003), *Toxicol. Pathol.*, Jan-Feb, 31 Suppl., 103
20. Lubin, J.R., Albert, D.M., Essex, M., de Noronha, F., Riis, R. (1983), *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 24(8), 1055
21. Matthews, A.L., Brown, J., Switzer, W., Folks, T.M., Heneine, W., Sandstrom, P.A. (1999), *Transplantation*, 67(7), 939
22. Olsen, R.G., Hoover, E.A., Mathes, L.E., Heding, L., Schaller, J.P. (1976), *Cancer Res.*, 36(10), 3642
23. Paul, I. (1999), *Etiomorfopatologie veterinară*, Ed. ALL, București
24. Pratt, P.W. (1983), *Feline medicine*, American Veterinary Publications, California
25. Rhim, J.S., Cho, H.Y., Duh, F.G., Vernon, M.L. (1975), *Bibl. Haematol.*, 40, 153
26. Sahagan, B.G., Haseltine, W.A. (1980), *J. Virol.*, 34(2), 390
27. Sitbon, M., Denesvre, C., Dardalhon, V., Battini, J.L., Mougel, M. (2001), *Virologie*, 4, 5, 265
28. Specke, V., Plesker, R., Coulibaly, C., Boller, K., Denner, J. (2002), *Arch. Virol.*, 147(2), 305
29. Taylor, C.S., Nouri, A., Kabat, D. (2000), *J. Virol.*, 74(20), 9797
30. Van Regenmortel, M.H.V., Fauquet, C.M., Bishop, D.H.L., Carsten, E.B., Estes, M.K., Lemon, S.M., Maniloff, J., Mayo, M.A., McGeoch, D.J., Pringle, C.R., Wicken, R.B. (1999), *Virus Taxonomy, Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*, Virology Division, International Union of Microbiological Societies, <http://life.bio2.columbia.edu/report7.htm>
31. Wesseling, B., Kopelovich, L. (1997), *Anticancer Res.*, 17(4A), 2599
32. Weyrauch, G., Barnekow, A. (1994), *Arch. Virol.*, 134(1-2), 141

### 23.4. BOLI PRODUSE DE DELTARETROVIRUSURI

Marina Spănu

#### 23.4.1. LEUCOZA ENZOOTICĂ BOVINĂ

(*Enzootic Bovine Leucosis sin. Bovine Leukemia* – engl.;  
*Enzootische Rinderleukose* – germ.; *Leucose Bovine Enzootique* – fr.)

**Leucoza enzootică bovină (LEB)** este o boală neoplazică malignă a sistemului reticuloendotelial, caracteristică animalelor adulte, manifestată printr-un tablou simptomatic extrem de complex, indus de localizările variate ale agregărilor neoplazice limfocitare B și reprezintă cea mai importantă dintre leucozele bovinelor.

Pe lângă forma enzootică de leucoză, la bovine sunt citate și leucoze sporadice, care afectează cu precădere tineretul și care includ: leucoza juvenilă, leucoza timică și leucoza cutanată. Deoarece nu s-au putut izola și identifica nici virusul inductor și nici anticorpi antivirali la animalele cu forme sporadice de leucoză, nu este fundamentată considerarea acestora ca entități infecțioase (11).

#### Istoric

Boala a fost observată la sfârșitul secolului XIX în câteva țări europene, dar în special în Danemarca și Germania, observarea unor efective cu incidență crescută a bolii sugerând etiologia sa virală. Pentru explicarea incidenței crescute a bolii în Danemarca la începutul secolului XX, s-a avansat ipoteza

transmiterii iatrogene prin vaccinuri anti-babesie și anti-anaplasma, preparate din sânge integral (9). Etiologia virală a bolii a fost inițial intuită și apoi demonstrată experimental, cu mult înainte ca **Montemagno**, **Papparella** și **Cateroni** să fi izolat, pentru prima dată virusul, în 1957, pe embrioni de găină. În decursul secolului XX, din cauza circulației animalelor fără restricții sanitare sau comerciale, boala s-a răspândit în majoritatea țărilor în care creșterea bovinelor este dezvoltată.

LEB a beneficiat de un volum uriaș de cercetări, în toată lumea, datorită deosebitei sale importanțe economice. O contribuție notabilă și-au adus în acest sens și cercetătorii români **Adameșteanu**, **Barna**, **Lungeanu**, **Bengescu**, **Avram**, **Sârbu**, **Păunescu**, **Manolescu** și foarte mulți alții. În România, LEB a fost diagnosticată în 1954 de **Șuțeanu și col.**

#### Răspândire și importanță economică

Infecția a fost semnalată în întreaga lume. Seroprevalența cunoscută variază în limite de sub 1% în majoritatea țărilor europene și până la 5% în America de Nord, cu procente foarte ridicate, de peste 20, în unele zone din America de Sud și Africa tropicală (4). Alte cercetări indică valori mult mai mari ale seropozitivității (minim 20% în Statele Unite, 6-11% în Canada, 27% în Franța, 37% în Venezuela, 0,22% în Australia) (21). Nu în toate țările sunt însă disponibile date statistice

certe. Prevalența generală pare să fie indicată de cifre cuprinse între 4 și 165/100 000 animale/an (17) și este crescută în efectivele mari comparativ cu cele mici. Pierderile sunt datorate reducerii duratei vieții economice a animalelor, diminuării potențialului productiv, restricțiilor aplicate exporturilor de bovine și material seminal etc.

### Etiologie

Virusul leucemiei bovine (BLV) este un deltaretrovirus exogen (28), care persistă într-o subpopulație de limfocite B și induce proliferarea acesteia. În contrast cu virusurile T limfotrope (virusul T limfotrop simian și uman tip 1 și 2) cu care se înrudește genetic, virusul leucemiei bovine (BLV) infectează primar limfocitele B CD5(+) și macrofagele, nu și limfocitele T, dintre care foarte puține au markerul CD5. BLV posedă pe lângă genele comune retrovirusurilor *gag*, *env* și *pol*, un complex terminal (LTR) de proteine care includ *tax*, *rex*, *rIII* și *gIV* (26). Se consideră că modul de acțiune oncogen al BLV este similar cu al virusurilor limfotrope, prin intermediul proteinei *tax* virale, care funcționează ca un factor transcripțional ce reglează exprimarea genelor virale și ale gazdei (4).

Virusul este rar întâlnit liber, în sângele animalelor bolnave. Infectează bovinele și ovinele și, la un procent redus dintre animalele infectate, induce LEB, o proliferare neoplazică policlonală a limfocitelor B. Uneori pot apare limfoame de o malignitate crescută.

Periodic, virusul poate suferi modificări antigenice, evitând astfel mecanismele de protecție imună ale organismului infectat. Acest sistem virus-gază este similar cu cel întâlnit în cazul altor retrovirusuri (virusul anemiei infecțioase ecvine, virusul visna-maedi).

Prin utilizarea de anticorpi monoclonali dirijați față de proteinele mature și precursorii proteici ai BLV în celule non-limfoide infectate persistent, s-a observat că repartiția antigenelor virale este diferită și este influențată de procesul mitotic. Astfel, anticorpii monoclonali anti Pr66<sup>gag-pro</sup> au depistat antigenul corespondent numai pe suprafața celulelor polarizate, nu și în cele în mitoză. Din contră, antigenul Pr72<sup>env</sup> a fost prezent doar în celulele în mitoză și în fragmente celulare. S-a constatat, de asemenea, că poliproteina precursoră de înveliș este

distribuită inegal în celulele care se divid, trecând majoritar la una dintre celulele fiice, proces care nu a fost înregistrat la alte retrovirusuri (13).

### Caractere epidemiologice

**Receptivitate.** Se îmbolnăvesc bovinele din toate rasele, în vârstă de peste 2 ani. Incidența crește o dată cu avansarea în vârstă. Receptivitatea la bovine, precum și apariția și evoluția bolii clinice sunt condiționate de rezistența genetică și complexul major de histocompatibilitate (BoLA).

Sunt receptive în mod natural la leucoza enzootică doar bovinele, la ovine și caprine virusul producând limfosarcoame. Caracterele epidemiologice, hematologice, simptomatologia și modificările anatomopatologice ale bolii la speciile din urmă sunt similare celor din LEB (21). La suine și cabaline nu a fost demonstrată prezența BLV, dar la aceste specii au fost înregistrate episoade epidemice (suine) sau doar sporadice (cabaline) de evoluție a limfosarcoamelor. Experimental, virusul poate fi transmis la ovine, caprine, suine, iepuri, maimuțe *Rhesus*, cimpanzei și bivoli (21).

Efectivele de vaci de lapte sunt afectate în mai mare măsură decât cele de bovine pentru carne. Animalele infectate rămân surse de infecție perioade lungi de timp, poate chiar toată viața, virusul persistând la nivelul cromozomilor gazdei, independent de prezența simultană a anticorpilor antivirali (21, 26).

**Transmitere.** Virusul se transmite în mod obișnuit pe cale orizontală, prin intermediul instrumentarului nesterilizat, a mânușilor pentru explorații transrectale reutilizate, a acelor de tuberculare, al sângelui/limfocitelor infectate, iar în climatul cald, posibil, prin insecte hematofage. Răspândirea relativ redusă către efective învecinate sugerează necesitatea unui contact prelungit și apropiat între animalele bolnave și cele sănătoase. Transmiterea orizontală nu este caracteristică în cazul transferului viral de la bovine la ovine și nu există dovezi ale transmiterii BLV la om. Transmiterea pe verticală este demonstrată prin prezența infecției la 10% din vițeii la fătare (17), cu toate că alți autori neagă importanța transmiterii transuterine, considerând-o practic neglijabilă și pledează pentru transmiterea prin

colostru sau lapte (15).

Transmiterea naturală se produce în mod obișnuit vara, când contactii animalelor scoase la pășune sunt mai numeroși și când intervin insectele hematofage, care vehiculează materiale biologice contaminate, sânge sau lichide biologice ce conțin limfocite infectate (lapte, secreție vaginală, exsudate, loșii etc.).

Cu toate că virusul este prezent în secrețiile nazale, nu s-a reușit demonstrarea transmiterii sale la animalele sănătoase pe această cale. Virusul nu este prezent în salivă dar, apare intermitent în urina animalelor infectate. Materialul seminal contaminat cu sânge care conține celule infectate poate servi drept sursă de virus, dar însămânțările artificiale cu material seminal lipsit de astfel de celule nu sunt incriminate în transmitere, nici chiar dacă sperma provine de la animale seropozitive.

### Patogeneză

În urma infecției cu BLV se produce un răspuns persistent în anticorpi față de proteina de înveliș gp51 și proteina majoră a virionului p24. Timpul necesar anticorpogenezii postinfecțante poate ajunge la 14 săptămâni. Concomitent, se produce limfocitoza acută (21). Aproximativ 80% din animalele cu leucoză enzootică prezintă o scădere drastică a concentrației IgM, iar răspunsul la antigene, exprimat îndeosebi prin anticorpi de tip IgM (răspunsul primar) este suprasat semnificativ prin producerea diminuată a acestei imunoglobuline în limfonoduri și splină (21).

Limfomatoza este boală neoplazică a sistemului reticuloendotelial, niciodată benignă, cu evoluție variabilă în funcție de individ, durând de regulă câteva luni. Oncogeneza depinde probabil de integrarea genelor provirale *v-onc* în ADN-ul celular (17). Ținta principală a virusului este reprezentată de limfocitele B, cursul bolii sugerând un proces multistadial. Inițial, infecția este inaparentă, pentru ca apoi să progreseze la limfocitoză persistentă, iar apoi la neoplasm.

La animalele reacționate față de antigenul viral gp51, prezentând sau nu limfocitoză, nu au fost depistate modificări semnificative ale concentrației totale de proteine serice, ale globulinelor alfa, beta și gamma sau ale concentrațiilor serice de IgG respectiv IgM (2).

Prin infecții experimentale, efectuate pe ovine, s-a demonstrat implicarea TNF $\alpha$  și a receptorilor acestuia TNF R1 și TNF R2 în patogeneză leucozei enzootice bovine, prin activarea limfocitelor B (10).

Virusul LEB poate induce limfocitoză persistentă prin expansiunea non-neoplazică a limfocitelor B CD5(+). Markerul CD5 este asociat în limfocitele B normale cu receptorul limfocitar B (BCR). Disocierea CD5 de BCR și diminuarea ulterioară a apoptozei, cu creșterea ratei de supraviețuire a limfocitelor B stimulate antigenic poate reprezenta unul dintre mecanismele de inducere a limfocitozei persistente de către BLV (5). La animalele cu limfocitoză persistentă, investigarea capacității de blastizare a celulelor mononucleare din sângele periferic demonstrează o diminuare considerabilă a încorporării de timidină tritiată la stimularea cu concanavalină A, fitohemaglutinină (PHA) și poke weed mitogen (PWM). Acest răspuns este diminuat suplimentar dacă infecția cu BLV este însoțită de prezența virusului imunodeficienței bovine (25).

Analiza izoenzimelor lactat dehidrogenazei poate aduce indicii referitoare la leucemogeneză sau la inițierea pre-leucozică. Frațiunile individuale LDH<sub>1</sub> și LDH<sub>5</sub> manifestă tendințe descrescătoare, după cum și incidența fracțiunilor minoritare LDH<sub>4</sub> și LDH<sub>3</sub> este redusă (3). De asemenea, studii de genetică moleculară arată că mutații în antioncogenul p53 pot reprezenta un factor care susține selectiv proliferarea limfocitelor B, îndeosebi a acelor având fenotipul CD5<sup>+</sup>, ducând la limfosarcom (14).

### Tabloul clinic

Perioada de incubație, până la apariția primelor semne clinice este de regulă de 4-5 ani, apariția cazurilor în efectivele indemne fiind observată după 4-5 ani de la introducerea de animale bolnave, sau a virusului, pe alte căi. Numeroase animale rămân în stadiul preclinic de evoluție a bolii chiar ani de zile, uneori pe întreaga durată a vieții economice. Majoritatea infecțiilor cu virus BLV sunt asimptomatice și sunt depistate doar prin teste serologice. Dintre animalele infectate, 30% prezintă limfocitoză persistentă, fără ca aceasta să fie asociată cu semne clinice.

Simptomele apar de regulă între vârstele de 4 și 8 ani. Limfoamele maligne sau limfosarcoamele apar în limfonoduri, abomasum, cord, splină, rinichi, uter, meningele spinale, creier asociate cu un număr relativ redus de celule maligne circulante, contrar denumirii bolii. Prezența virusului în organism nu numai că reduce potențialul lactogen și producția de lapte, dar scade și conținutul în grăsime al acestuia (7).

Au fost citate cazuri (5-10% dintre animalele îmbolnăvite) de evoluție supraacută a bolii, când animalul este găsit mort sau moare brusc, fără a manifesta semne clinice de boală. Cauzele acestor morți subite sunt, cel mai adesea, reprezentate de rupturi ale abomasumului consecutive unor ulcere, rupturi splenice cu hemoragii interne sau disfuncția suprarenalelor.

Evoluția clasică, subacută (1-2 săptămâni) sau cronică (luni de zile) se traduce prin slăbire, inapetență sau anorexie, paliditatea mucoaselor și slăbiciune musculară. Temperatura este nemodificată, cu excepția bolii tumorale invazive, în care poate atinge 39,5-40°C. Obișnuit, boala clinică este depistabilă atunci când modificările sunt extinse. Acestea constau în creșterea în volum a limfonodurilor externe sau interne. Creșterea în volum a limfonodurilor poate fi însoțită de semne clinice datorate compresiunii asupra intestinelor sau a unor nervi. Hipertrofia limfonodală poate fi generalizată, iar ocazional pot fi observate tumori pe întreaga suprafață corporală. Implicarea aparatului digestiv este inițiată prin apariția de leziuni în peretele prestomacelor și abomasumului, cu melenă în caz de rupturi, în urma unor ulcere digestive.

Localizarea leziunilor la nivelul cordului drept duce la insuficiență cardiacă congestivă, hidropericard cu estomparea zgomotelor cardiace la auscultație, hidrotorax cu instalarea dispneei, ectazie jugulară cu edemul salbei și uneori intermandibular (1, 21). Aceste simptome pot fi însoțite de aritmie și tahicardie. Pulsul jugular retrograd este asociat cu murmurul sistolic. Congestia hepatică pasivă, datorată perturbărilor circulatorii duce la diaree persistentă.

Instalarea limfoamelor la nivelul nervilor se traduce prin pareza progresivă a trenului posterior, cu menținerea senzoriului dar cu afectarea compartimentului motor. Animalele

schioapătă ușor inițial, unul dintre membre putând fi mai afectat, apoi se ridică greu, preferând în cele din urmă decubitul prelungit. Uneori, la nivelul ultimelor vertebre lombare și a primelor vertebre sacrale, există o senzație de hiperestezie. Metastazele meningeale sunt exprimate clinic prin semne caracteristice zonei infiltrate și dependente de volumul leziunii.

*Modificări hematologice.* Prezența BLV în organele limfohematopoetice duce la leucocitoză, valorile leucocitelor crescând de la moderat până la peste 100.000/mm<sup>3</sup>. Această creștere are loc pe seama subpopulațiilor limfocitare de diferite categorii, ceea ce a generat clasificarea leucemiilor în acută și cronică cu diferite forme. Astfel, dacă în leucemia acută pot fi întâlnite celule stem nediferențiate, limfoblaști normali sau atipici (leucemia acută limfoblastică) sau mieloblaști și mielociți (leucemia acută mieloblastică), în leucemia cronică apar limfocite mature proliferate anarhic (leucemia limfoidă cronică), monocite granulare (leucemia monocitară cronică), limfocite B neoplazice (leucemia cu celule plasmocitare), trichocite (leucemia cu "celule păroase") (1).

Modificările calitative ale limfocitelor în funcție de vârsta animalului au permis crearea unor "chei leucozice", tabele ce includ corelații între numărul absolut de limfocite și vârstă (1).

### **Tabloul morfopatologic**

Organele sau țesuturile modificate neoplazice sunt caracterizate prin creștere în volum, datorită infiltrațiilor leucemice (17). Limfonodurile cresc în volum, depășind de câteva ori dimensiunile inițiale. Culoarea lor este la început cenușie, apoi, datorită apariției necrozelor sau a hemoragiilor, apar zone gălbui sau roșiatice (19). Miocardul prezintă infiltrații sub formă de strii sau noduli parietali atriali sau ventriculari. Rinichii pot fi măriți uniform în volum sau prezintă infiltrații nodulare. Splina și ficatul își pot păstra dimensiunile normale însă, uneori, sunt crescute în volum. Pereții organelor cavitare (cheag, intestin, cervix, vagin, uter) sunt îngroșați de infiltrațiile difuze sau nodulare, având mucoasa ulcerată sau cu zone de necroză. În măduvă, procesele infiltrative sunt mai rare (4, 19).

Histologic, se poate evidenția distrugerea

structurii specifice organului infiltrat și înlocuirea treptată a acestuia cu limfoblaști sau alte celule derivate din vasele de sânge, însoțită de dispariția fibrelor de reticulină (19). Unele tumori, îndeosebi în faza finală a bolii, nu conțin virus infectant și nici antigen (21).

### Diagnostic

În prezent, diagnosticul are în vedere datele epidemiologice, clinice și anatomopatologice dar trebuie confirmat obligatoriu prin teste de laborator, pe baza cărora se instituie apoi programele de eradicare. Testele frecvent utilizate sunt: ID, ELISA, inhibarea sincițializării.

*Dubla imunodifuzie în gel de agar*, tehnică oficială a OIE, recunoscută de Comunitatea Europeană și majoritatea guvernelor pentru testarea animalelor importate, are o sensibilitate de 98,5% și o specificitate de 99,8% pentru depistarea infecției cu BLV (21).

*ELISA (reacția imunoenzimatică)* este utilizată cu precădere pentru identificarea anticorpilor din lapte, în scopul stabilirii efectivelor negative față de infecția cu BLV. Sensibilitatea și specificitatea acestui test sunt de 97 și respectiv 62%, fiind considerat un test adecvat pentru screening, până la prevalența de sub 1% a indivizilor infectați la nivel național (21). ELISA nu reușește însă să facă o diferențiere între vițeii care au ingerat colostru de la mame seropozitive și care posedă anticorpi maternali, și cei care sunt infectați *in utero*. În aceste cazuri se apelează la PCR.

*RIA (radio imuno analiza)* reprezintă unul dintre cele mai sensibile teste pentru diagnosticul individual al infecției, eficient deja după două săptămâni de la expunerea la sursa de infecție, facilitând depistarea anticorpilor în lapte sau serul animalelor în perioada periparturientă.

*PCR (reacția polimerazei în lanț)* este mai sensibilă decât ID sau ELISA, fiind utilizată pentru depistarea directă a virusului în limfocite, acolo unde prevalența infecției este sub 5%. Rezultatele fals pozitive pot apărea în urma contaminării cu produsul reacției de amplificare.

Cocultivarea limfocitelor din tumori cu celule sensibile la infecție rezidă în apariția particulelor virale în mediul de cultură. O combinație a metodelor PCR și ELISA a permis detectarea unor cantități minime ( $10^{-4}$  ng) de ADN proviral,

dovedindu-se de 100 ori mai sensibilă decât colorarea cu bromură de ethidiu (22).

Dintre testele de mai sus, pentru depistarea reagenților, în cadrul programelor de control și eradicare a LEB, O.I.E. recomandă în primul rând testele de imunodifuzie în gel de agar și ELISA.

**Tratament.** Nu a fost elaborată nici o metodă de tratament.

### Imunoprofilaxie

Au existat încercări de prevenție a bolii prin utilizarea unor vaccinuri inactivate, care s-au dovedit a fi protectoare față de infecția de control, dar cercetările nu au depășit faza experimentală (17).

### Combatere

Prevenția bolii se face prin aplicarea strictă a măsurilor profilactice nespecifice: respectarea tehnologiei, asigurarea perioadei de carantină, achiziționarea de animale doar din efective indemne, controale serologice periodice, controlul vectorilor hematofagi, aplicarea unor programe de selecție pentru rezistența la boală etc.

Combaterea bolii este condiționată de prevalența infecției în efectiv, valoarea efectivului, existența unei legislații în vigoare în vederea despăgubirii proprietarilor pentru animalele sacrificate în scop de eradicare a bolii.

În unele țări sunt în uz programe guvernamentale de eradicare a bolii, dar în altele, fermierii individuali recurg la măsuri aplicate în efectivele proprii doar pe baza testelor serologice efectuate. Virusul poate fi eliminat din efectiv dacă se execută controale serologice periodice, la 2-3 luni interval. Durata perioadei de indemnizare a efectivului este dependentă de prevalența inițială a infecției, dar de obicei un an este suficient. Dacă prevalența este prea ridicată, animalele seropozitive pot fi izolate de cele seronegative. Vițeii proveniți de la mame seropozitive se reintroduc în efectivul de bază numai dacă dau rezultat serologic negativ la vârsta de 6 luni (17). Aplicarea testului ELISA pe probe de lapte de colectură poate duce la identificarea efectivului în care prevalența infecției este de sub 2,5% (8).

## 23.4.2. ALTE INFECȚII PRODUSE DE DELTARETROVIRUSURI

### 23.4.2.1. Virusurile T limfotrope umane 1 și 2 (HTLV-1, HTLV-2)

În 1980, Poiesz și Gallo (20) au izolat de la un pacient cu limfom T primul retrovirus uman patogen, descris drept virusul leucemiei cu celule T, de tip 1 (HTLV-1). Virusul leucemiei T a adulților, izolat în 1981 (ATLV) în Japonia, s-a dovedit a fi aceeași entitate (23).

Virionii maturi au formă icosaedrică, conțin ARN, enzima RT și proteine *gag*, înconjurate de învelișul viral. Glicoproteinele virale specifice sunt inserate în acest înveliș (26).

HTLV-1 este un virus complex, al cărui potențial oncogen este datorat în primul rând acțiunii proteinei virale *tax*, care controlează transcrierea genelor virale prin interacțiunea cu elemente facilitante, în regiunea U3 a LTR 5' viral. În plus, *tax* mediază activarea transcripțională a altor câteva gene celulare, perturbând astfel homeostazia celulară. Activarea diferitelor citokine de către *tax* este mediată de factorul transcripțional NF-kB (4). Totuși, la pacienții infectați cu HTLV-1 prezentând *tax*, majoritatea celulelor CD4(+) sintetizatoare de IFN-gamma nu au exprimat *tax* (16). Gena *tax* a virusului HTLV-1 induce secreția de către macrofage a proteinei inflamatorii –1 alfa (MNP-1 $\alpha$ ) în culturile stimulate cu PHA (24).

Infecția cu HTLV-1 este endemică în unele regiuni ale lumii, la utilizatorii de droguri cu administrare i.v. și partenerii sexuali ai acestora. Zonele menționate includ sudul Japoniei, sud-estul Asiei, insulele Caraibe, unele regiuni ale Americii de Sud, părți din Africa Centrală și ale Orientului Mijlociu (nord-estul Iranului) și Melaezia. Numărul total de persoane afectate de infecție este apreciat la 20-30 milioane. În Asia, HTLV-1 este evidențiat în concentrații mari doar la un trib de vânători-culegători din Filipine.

Studiile referitoare la susceptibilitatea de sex demonstrează că, la femei, probabilitatea de a contracta infecția este de o sută de ori mai mare decât la bărbați. În zonele endemice, seropozitivitatea este grupată pe familii și în special la femei, transmiterea producându-se de la bărbați la femei și de la acestea la copii.

HTLV-1 a fost identificat drept agent etiologic primar a două entități morbide, **leucemia T a adultului (ATL)** și **parapareză tropicală spastică/mielopatia asociată HTLV (TSP/HAM)**, o tulburare neurologică lipsită de malignitate.

ATL a fost descrisă pentru prima dată în Japonia (1977), agentul fiind identificat ca HTLV-1 în 1980, iar după câțiva ani infecția cu HTLV-1 a fost corelată cu TSP/HAM. Semnele oricăreia dintre aceste boli pot fi întâlnite doar la un număr redus dintre persoanele infectate cu HTLV-1. În Japonia, de exemplu, seroprevalența infecției a fost de 1-2 milioane în 1994, fiind diagnosticate însă doar un număr de 700-800 de cazuri de ATL anual. Deoarece virusul se transmite în general perinatal, riscul vital cumulativ ATL este estimat la 2,5% (4), iar cel de TSP/HAM este de 1% la indivizii HTLV-1 seropozitivi.

Modurile principale de transmitere includ alăptarea, contactul sexual sau prin sânge infectat (transfuzii, ace refolese fără sterilizare în consumul de droguri etc.). Mijloacele de control ale ATL și TSP/HAM nefiind cunoscute, se pune un accent deosebit pe prevenirea infecției cu HTLV-1.

ATL produce proliferarea clonală a limfocitelor T CD4(+)CD8(-) care conțin provirusul HTLV-1 integrat. Vârsta medie la debutul bolii este de 60 de ani, deși virusul este dobândit perinatal, sugerând astfel o latență de 40-60 de ani. Clinic, au fost identificate patru subtipuri majore (23): **acut, cronic, limfomatos și latent**. Prognosticul este grav în forma acută, chiar cu regim intens de chemoterapie, cu o durată medie de supraviețuire de sub un an. În celelalte forme, durata de supraviețuire este mai lungă, ajungând până la câțiva ani.

**HAM**, denumită și **pareza tropicală spastică (TSP)**, este o boală cronică demielinizantă progresivă care afectează măduva spinării și substanța albă din SNC, cauzând slăbiciune și spasticitate, predominant la membrele inferioare.

Modificările anatomopatologice majore includ infiltrare inflamatoare perivasculară și parenchimală cu degenerare, ducând la speculații referitoare la implicarea unor mecanisme imune în dezvoltarea HAM. Complicațiile oculare sunt prezente atât în HAM cât și în ATL.

La indivizii infectați cu HTLV-1 există un risc cumulativ pe parcursul vieții de 1-4% pentru apariția HAM sau ATL. Perioada tipică de latență pentru ATL este de 30-50 ani. Instalarea HAM poate fi rapidă, îndeosebi atunci când infecția se produce prin transfuzie. Durata tipică de latență este de trei ani, dar poate ajunge până la 20-30 ani. HAM afectează mai ales femeile (până la un raport de 2:1), în timp ce ATL este ușor prevalentă la bărbați (23).

HTLV-2 a fost semnalat după 2 ani de la descoperirea HTLV-1. Virusul a fost la origine derivat din celulele splenice ale unui pacient cu o varietate de T-leucemie a celulelor "păroase", dar cercetări ulterioare au infirmat implicarea sa în etiologia bolii. Nici asocierile cu leucemia cu limfocite granulare mari, nici cea cu diferite afecțiuni neurologice, nu par a fi obligatorii. Nu s-au stabilit conexiuni foarte clare între acest virus și entități morbide distincte, deși se pare că uneori și HTLV-2 poate induce TSP/HAM.

Cele două virusuri HTLV au secvența nucleotidică foarte asemănătoare. Numărul infecțiilor cu HTLV-2 este mult mai restrâns

decât cel al infecțiilor cu HTLV-1, dar există grupuri etnice (amerindienii, melanezienii, pigmeii din Africa Centrală) la care prevalența HTLV-2 este crescută. Comparativ cu virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul T-limfotrop uman posedă o stabilitate genetică extraordinară. Atât HTLV-1 cât și HTLV-2 se întâlnesc mai frecvent la populațiile vârstnice.

Infecția cu HTLV-1 sau 2 este depistată prin utilizarea testului ELISA și confirmată prin Western blot. Diferențierea între cele două tipuri necesită aplicarea PCR sau ELISA, utilizând peptide sintetice specifice (23).

Nu se cunoaște încă dacă există sau nu și alte specii, din regnul animal, sensibile în mod natural la infecția cu cele două virusuri.

Nu sunt cunoscute tratamente specifice și nu există vaccinuri împotriva infecțiilor cu HTLV-1 sau HTLV-2. În ATL se poate încerca chemoterapia cu rezultate relativ bune dar cu risc de recidivă. IFN în combinație cu zidovudinul sau anticorpii monoclonali, utilizate la pacienții refractari la chemoterapie, dau rezultate discutabile. În tratamentul HAM se utilizează corticosteroizii, ciclofosfamida și ocazional IFN, care duc la ameliorări temporare.

Prevenția este bazată pe măsuri generale, care includ verificarea donatorilor de sânge pentru prezența acestor virusuri și evitarea reutilizării seringilor nesterile (4, 23).

#### 23.4.2.2. Virusul T limfotrop simian (STLV)

Retrovirusurile îndeaproape înrudite cu virusul limfotrop uman tip I, izolate de la unele specii de primat non-umane, au fost incluse în categoria **virusurilor simiene limfotrope de tip I (STLV-I)**. **Virusul leucemiei simiene T (STLV-I)** este 90-95% omolog cu virusul leucemiei umane T tip I (HTLV-I), agentul etiologic al **leucemiei/limfomului cu celule T** la adulți, al **paraparezii tropicale spastice** și al **mielopatiei asociate cu HTLV**.

Au fost descrise mai multe subtipuri de STLV, cunoscute ca fiind infecțioase pentru unele primat non-umane. Majoritatea trăsăturilor lor biologice (organizarea genetică, modul de transmitere, pătrunderea prin receptori și capacitatea de a induce limfoame T în

organismele gazdă), corespund celor ale virusurilor descrise la om (4). HTLV-I/STLV-I nu conțin oncogene recunoscute și se integrează monoclonal în ADN-ul celulelor tumorale ale individului, dar randomizat.

Incidența infecției naturale este ridicată la numeroase specii de maimuțe sălbatice și captive, incluzând babuini, maimuțe verzi africane, maimuțe *Patas*, diferite specii de *Rhesus* și cimpanzei. STLV-I pare a nu fi patogen la primatlele asiatice (27). Nu au fost depistate infecții cu STLV-I la primatlele din Lumea Nouă, deși STLV-II a fost izolat de la maimuțele păianjen. Screeningul efectuat pentru stabilirea incidenței anticorpilor față de STLV-I la zece specii de primat non-umane ale unui institut de

cercetări pentru primate, procentual determinate au fost de 12% la babuinii oliv, 12% la babuinii galbeni, 23% la maimuțele verzi africane și 38% la maimuțele *Sykes*. Prezența anticorpilor nu s-a corelat cu semne clinice de boală (18). Îmbolnăvirea este corelată cu vârsta, atingând un maxim la animalele peste 16 ani și este mai mare la femele decât la masculi. Transmiterea se produce prin contact sexual sau inoculare parenterală, cea neonatală fiind probabil neobișnuită. Nu s-a observat absența seroconversiei în infecția persistentă.

STLV-I infectează tipic limfocitele T CD4+ la *Rhesus* și limfocitele T CD8+ la maimuțele africane, dar unele dintre liniile T infectate nu exprimă nici un marker. Deși majoritatea animalelor infectate rămân infectate latent și asimptomatic pe întreaga durată a vieții, STLV-I a fost asociat cu limfoame/leucemie la babuini, maimuțe verzi africane și *Rhesus* prin seroepidemiologie sau tehnici de biologie moleculară.

Geneza tumorală a fost legată de gena *tax*, o genă virală non-structurală care activează gene

celulare cum sunt receptorul IL-2 (IL-2Ra). Relația între activarea celulară și tumorigeneză este puțin înțeleasă, convertind STLV-I într-un model important în studiul patogenzei bolilor HTLV-I asociate la om.

Prin aplicarea metodei PCR, folosind primeri specifici pentru regiunile *tax* și *env* a virusului limfotrop uman, s-a demonstrat prezența virusului limfotrop simian la patru animale care au murit prezentând sindromul imunodeficienței dobândite și au fost pozitive pentru virusul imunodeficienței simiene (SIV) (6).

Prezența genei *tax* la STLV I duce la transactivarea transcripției unor gene virale și celulare, inclusiv cele ale unor citokine. Cercetări efectuate pe linii celulare transformate prin inocularea de STLV I au demonstrat diferențe statistice semnificative între nivelurile de citokine produse de către celulele infectate cu STLV-I și o corelație între nivelurile de citokine și producția de antigen gag p24 (12).

#### Bibliografie

- Barna, I., Pârvu, Gh., Iuga, C. (1995), *Leucozele și bolile imunosupresive SIDA/AIDS-like la animale*, Ed. Ceres, București
- Birgel Jr., E.H., Salvatore, L.C.A., Neves, F.S., Miranda, R.M.S., Souza, P.M. de, Birgel E.H. (2001), *Ciencia Rural*, 31(4)615
- Buleca, J., Bires, J., Sutiakova, I., Buleca, J.Jr., Svicky, E., Pilipinec, E., Bugarsky, A. (2001), *Folia veterinaria*, 45(4) 207
- Burmeister, T. (2001), *Rev. Med. Virol.*, 11:369
- Cantor, G.H., Pritchard, S.M., Dequiedt, F., Willems, L., Kettmann, R., Davis, W.C. (2001), *Journal of Virol.*, 75(4) 1689
- Chikobava M., Shatzel H., Lowenstine L., Yakovleva L., Lapin, B. (1992), *Symp. Nonhum. Primate Models AIDS*, 50
- Deren, W., Rulka, J. (2001), *Medycyna Weterynaryjna*, 57, (12), 899
- Gutierrez, S.E., Dolcini, G.L., Arroyo, G.H., Rodriguez Dubra, C., Ferrer, J.F., Esteban, E.N. (2001), *Am. J. Vet. Res.*, 62(10), 1571
- Johnson, R., Kaneene, J.B. (1992), *Vet. Bull.*, 62, 287
- Kabeya, H., Fukuda, A., Ohashi, K., Sugimoto, C., Onuma, M. (2001), *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 81(1/2), 129
- Klintervall, K., Berg, A., Svedlund, G., Ballagi-Pord, A., Bel, S. (1993), *Vet. Rec.*, 133
- Lazo, A., Bailer, R.T. (1996), *J. Med. Primatol.*, 25(4), 257
- Llames, L., Goyache, J., Domenech, A., Montana, A.V., Suarez, G., Gomez-Lucia, E. (2001), *Virus Res.*, 79(1/2), 47
- Madej, J.A., Kliementowski, S., Kuzmak, J. (2001), *Polish J. of Vet. Sci.*, 4(4), 225
- Meas, S., Usui, T., Ohashi, K., Sugimoto, C., Onuma, M. (2002), *Veterinary Microbiol.*, 84(3), 275
- Mitre, E., Thompson, R.W., Carvalho, E.M., Nutman, T.B., Neva, F.A. (2003), *J. Infect. Dis.*, 188(3), 428
- Murphy F.A., Gibbs E.P., Horzinek K.M., Studdert M.J. (1999), *Veterinary Virology*, 3<sup>rd</sup> Edition, Academic Press, San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto
- Mwenda, J.M., Sichangi, M.W., Isahakia, M., van Rensburg, E.J., Langat, D.K. (1999), *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 93(3), 289
- Paul, I. (1996), *Etiomorfopatologie veterinară*, vol. I, Ed. ALL, București
- Poiesz, B.J., Ruscetti, F.W., Gazdar, A.F. (1980), *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 77(12), 7415
- Radostis, O.M., Gay, C.C., Blood, D., Hinchcliff, K.W. (2000), *Veterinary Medicine*, W.B. Saunders Company LTD., 9<sup>th</sup> Ed., London, New York, Philadelphia, San Francisco, St Louis, Sydney
- Rola, M., Kuzmak, J. (2002), *J. Virol. Meth.*, 99 (1/2), 33
- Salas, C., Rich, J.D. (2002), *Human T-Cell Lymphotropic Viruses*, [www.emedicine.com/med/topic1038.htm](http://www.emedicine.com/med/topic1038.htm)
- Sharma, V., May, C.C. (1999), *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 262(2), 429



25. Stec, J., Bicka, L., Kozaczynska, B., Kuzmak, J. (2001), *Bull. Vet. Inst. Pulawy*, 45(2),117
26. Topley, W.W.C., Wilson, G.S. (1995), *Principles of bacteriology, virology and immunity*, vol.4, B.C.Deker Inc., Philadelphia
27. Tsujimoto, H. (1985), *Int. J. Cancer.*, 35:377
28. Van Regenmortel, M.H.V., Fauquet, C.M., Bishop, D.H.L., Carsten, E.B., Estes, M.K., Lemon, S.M., Maniloff, J. (1999), *Virus Taxonomy, Seventh Report of International Committee on Taxonomy of Viruses*, <http://life.bio2.columbia.edu/report7.htm>

### 23.5. INFECȚII PRODUSE DE EPSILONRETROVIRUSURI

Marina Spânu

**Sarcomul dermic Walleye (SDW) și hiperplazia epidermică (HEW)** sunt două boli frecvente ale peștilor walleye (*Stizostedion vitreum*), din apele regiunilor nordice. SDW este o boală neoplazică cutanată, care se manifestă sub forma unor tumori benigne. HEW este o boală hiperplazică, manifestată prin apariția unor îngroșări zonale ale epidermei. Cele două afecțiuni sunt observate la 10%-30% dintre peștii walleye, din apele canadiene și din lacul Oneida (New York). Prevalența tumorilor variază între 27% la peștii adulți din ape foarte populate și 1% în ape mai puțin populate (6). Ambele boli au un caracter sezonier, tumorile și zonele hiperplazice vizibile apărând toamna, crescând în dimensiuni pe parcursul iernii, regresând primăvara și dispărând în perioada de vară. Sarcomul dermic a fost întâlnit mai frecvent decât hiperplazia epidermică. Nu au fost observate leziuni metastatice sau tumori invazive, în nici una dintre afecțiuni. Din punct de vedere histologic, sarcomul dermic este asociat cu un răspuns inflamator, de la moderat la grav, în timpul primăverii (1).

Patogeneza bolii a rămas neelucidată până în momentul identificării virusului sarcomului dermic (VSDW) și a virusului hiperplaziei epidermice tip 1 și 2 (VHEW1 și VHEW2). Investigațiile efectuate pentru stabilirea patogenezii sarcomului dermic au relevat că virusul infectant este prezent atât la peștii clinic sănătoși cât și la cei bolnavi, celulele implicate în transcripția virală fiind de tipuri foarte variate (splină, creier, piele). Peștii la care au fost observate tumori erau purtători de virus transcripțional activ, în timp ce la peștii clinic sănătoși, acest virus a fost depistat în stare de latență (4).

VSDW este implicat în etiologia sarcomului cutanat la peștii Walleye (6), la care, în celulele tumorale pot fi observate, prin microscopie

electronică, particulele virale. Inocularea filtratelor acelulare la pești tineri a dus la dezvoltarea tumorilor, acizii nucleici caracteristici activității virale fiind evidențiați prin Southern și Northern blot, în tumorile formate. Hibridizarea *in situ* a pus în evidență cantități crescute de acid nucleic viral în celulele tumorale. Replicarea virusului are loc la temperatura de +4°C.

Caracterizarea biochimică a virusului a relevat autoclivarea și clivarea peptidelor de către proteaza SDW la un pH optim de 7,0, crescut față de cel la care sunt active alte proteaze retrovirale. Secvența de aminoacizi în regiunea Gag-Pro-Pol la virusurile SDW și VHEW1 respectiv VHEW2 au relevat conservarea restului de glutamină P2 în toate punctele de clivare de la cele trei virusuri, situație fără precedent în cazul retrovirusurilor (2).

Prin RT-PCR (PCR-revers transcriptază) s-a reușit amplificarea secvenței *pol* a VHEW1 și VHEW2 din țesuturile lezionate. Prin Southern blot s-a reușit identificarea ADN viral al VHEW1 și VHEW2 în țesutul hiperplaziat nu și în țesuturile sănătoase din jurul acestuia (3). Ca și în cazul SDW, s-a realizat transmiterea experimentală la puiet prin inoculate acelulare, obținute din zonele hiperplazice.

SDW, VHEW1 și VHEW2 sunt retrovirusuri complexe mari, clasificate în familia *Retroviridae*, genul *Epsilonretrovirus* (5). În plus față de cele trei gene structurale *gag*, *pol* și *env*, care sunt prezente la toate retrovirusurile, aceste virusuri prezintă trei poziții suplimentare de decodare: *orfA*, *orfB* și *orfC*.

Profilele transcripționale ale celor trei virusuri par a fi similare. În leziunile în curs de dezvoltare au fost identificate niveluri diminuate ale transcriptelor *orfA*, în timp ce leziunile în regresie au abundat de transcripte genomice, *env*, *orfA*, și *orfB*. Similitudinile dintre cele trei