

Lentivírus de pequenos ruminantes (CAEV e Maedi-visna): revisão e perspectivas¹

Ana Karina Cunha Callado², Roberto Soares de Castro³ e Maria Fátima da Silva
Teixeira⁴

ABSTRACT.– Callado A. K. C., Castro R. S. & Teixeira M. F. S. 2001. [**Lentiviruses of small ruminants (CAEV and Maedi-Visna): a review and perspectives**] Lentivírus de pequenos ruminantes (CAEV e Maedi-Visna): revisão e perspectivas. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 21(3):87-97. Depto Medicina Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Rua Dom Manoel de Medeiros s/n, Dois Irmãos, Recife, PE 55171-000, Brazil. E-mail: callado@altavista.net

Small ruminant lentiviruses (SRLV), whose prototypes are Caprine Arthritis-Encephalitis virus (CAEV) and Maedi-Visna virus, are the causative agents of slow progressive degenerative diseases of goats and sheep (infected animals), responsible for significant economic losses. These viruses cause persistent infections with long periods of incubation and induce inflammatory and degenerative lesions. The lesions are induced in target organs of the host such as joints, CNS, lungs and mammary glands due to viral replication in cells of the monocyte/macrophage lineage which is the main target cell. Infections occur particularly in the young and are acquired through ingestion of virus in milk or colostrum from infected does or ewes. The induction of immune response is variable and does not protect against the infection. Diagnosis is primarily based on the presence of SRLV antibodies usually detected by agar gel immunodiffusion (AGID) or enzyme linked immunosorbent assays (ELISA). As no vaccine is available, most often employed schemes to prevent spread of SRLV are based on segregation or/and culling of positive animals associated with management practices, especially the offspring. The strategies of SRLV for dealing with the immune system make difficult to accomplish diagnosis of infection, control or prevention of the viral spread. This review shows aspects of SRLV based on their phylogenetic studies of fields isolates, clinical, and immunopathological features.

INDEX TERMS: Small ruminant lentiviruses, caprine arthritis-encephalitis virus, maedi-visna, retroviruses, phylogenetic analysis, epidemiology, goat, sheep.

RESUMO.- Os lentivírus de pequenos ruminantes (SRLV), cujos protótipos são os vírus da Artrite-Encefalite Caprina (CAEV) e Maedi-Visna, são patógenos amplamente distribuídos, os quais causam doenças degenerativas progressivas lentas em caprinos e ovinos, determinando importantes perdas econô-

micas. Estes vírus causam infecções persistentes com período de incubação longo e causam inflamatórias e degenerativas. As lesões são induzidas em tecidos específicos do hospedeiro como articulações, pulmões, CNS e glândulas mamárias devido à replicação viral em células da linhagem monocítico-fagocitária que são as principais células-alvo. A infecção ocorre principalmente durante os primeiros meses de vida, através da ingestão de vírus no leite ou colostro de cabras ou ovelhas infectadas. A indução da resposta imunológica é variável e não protege contra a infecção. O diagnóstico é baseado primariamente na detecção de anticorpos para SRLV, geralmente por imunodifusão em gel de agar (AGID) e *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA). O diagnóstico e separação ou descarte dos animais soropositivos associado ao uso de certas práticas de manejo, especialmente das crias, são os principais meios implementados para prevenir a dis-

¹Aceito para publicação em 20 de julho de 2001.

²Pós-graduanda do Curso de Doutorado em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco, Av. Prof. Moraes Rego s/n, Cidade Universitária, Recife, PE 50670-420. E-mail: callado@altavista.net

³Depto Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco, Rua D. Manoel de Medeiros s/n, Dois Irmãos, Recife, PE 52171-900, Brasil. E-mail: rscastro@nelore.npde.ufpe.br

⁴Depto Medicina Veterinária da Universidade Estado do Ceará, Av. Paranjana 1700, Campus do Itaperi, Fortaleza, CE 60570-000. E-mail: mfteixeira@hotmail.com

seminação de SRLV, uma vez que ainda não existe vacina contra o vírus. As estratégias adotadas pelos SRLV para enfrentar o sistema imune dificultam o diagnóstico da infecção, controle ou prevenção da disseminação de SRLV. Esta revisão apresenta alguns aspectos das lentiviruses de pequenos ruminantes baseadas em estudos filogenéticos de amostras isoladas, aspectos clínicos e imunopatológicos.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Lentivírus de pequenos ruminantes, vírus da artrite-encefalite caprina, maedi-visna, retrovírus, análises filogenéticas, epidemiologia, caprino, ovino.

I. INTRODUÇÃO

Os pequenos ruminantes podem ser infectados por um grupo de lentivírus, genericamente denominados de Lentivírus de Pequenos Ruminantes (SRLV), que compreende vários isolados distribuídos, basicamente, em dois grupos filogenéticos, cujos protótipos são os vírus Maedi-Visna (MVV) e Artrite-encefalite Caprina (CAEV) (Valas et al. 1997, Castro et al. 1999a, Valas et al. 2000). Os LVPR compartilham similaridades genéticas, mecanismo molecular de replicação, morfologia e interações biológicas em seus hospedeiros. Os membros deste grupo compõem um grupo taxonômico espécie-específicos, têm tropismo por células da linhagem monocítica-fagocitária e são caracterizados pela infecção persistente *in vivo* (Narayan et al. 1997). Em adição aos LVPR, CAEV e Maedi-Visna, os lentivírus compõem grupo taxonômica de patógenos que inclui vários vírus de interesse veterinário e médico (Legastelois et al. 1996b) (Quadro 1).

As primeiras descrições de doenças com sintomatologia semelhante à da Maedi-Visna foram feitas na África do Sul (Mitchel 1915) e, posteriormente, nos Estados Unidos (Marsh

1923). Inicialmente Maedi-Visna foi reconhecida como duas entidades distintas. Os dois nomes são de origem islandesa: *Maedi*, que significa dispnéia, caracterizada por pneumonia intersticial progressiva crônica, e *Visna*, que significa “desorientação”, caracterizada por leucoencefalomielite (Dawson 1980). Quando as primeiras amostras de vírus foram isoladas de ovinos afetados com Visna (Sigurdsson et al. 1960) e Maedi (Sigurdardóttir & Thormar 1964), foi observada similaridade entre esses vírus. Estudos comparativos revelaram que tanto Maedi quanto Visna eram doenças causadas pelo mesmo vírus, originando assim a denominação Maedi-Visna (Thormar 1965, Thormar & Helgadóttir 1965).

A artrite-encefalite caprina (CAE) foi reconhecida clinicamente, pela primeira vez, em 1959, na Suíça, onde observou-se artrite crônica em caprinos adultos (Stünzi et al. 1964). Na Índia, Rajya & Singh (1964) descreveram alterações respiratórias semelhantes à Maedi em caprinos, enquanto Nakagawa et al. (1971), no Japão, relataram alterações histopatológicas de poliartrite crônica em caprinos. O indício de que a doença era causada por vírus foi confirmado quando da detecção, por microscopia eletrônica, de partículas virais semelhantes às do vírus Maedi-Visna, em células do plexo coróide caprino (Weinhold et al. 1974). Primariamente, a CAE foi caracterizada por artrite progressiva em animais adultos e encefalomielite desmielinizante em cabritos de menos de seis meses (Cork et al. 1974). O reconhecimento internacional da CAE como uma virose ocorreu em 1980, após a identificação do agente, classificado como um lentivírus da família *Retroviridae*, denominado CAEV (Crawford et al. 1980, Narayan et al. 1980). No Brasil, a primeira descrição de SRLV foi feita no Rio Grande do Sul, com identificação de caprinos (Moojen et al. 1986) e ovinos (Ravazzolo et al. 1995, Sotomaio & Milczewski 1997)

Quadro 1. Etiologia e principais patologias das infecções por Lentivírus (Legastelois et al. 1996b)

Hospedeiro	Vírus ^a	Enfermidade
<i>Ungulados</i> Pequenos ruminantes	Maedi-Visna e CAEV	Pneumonia intersticial difusa, encefalomielite, artrite, mameite e emagrecimento.
Bovinos	BIV JDV	Linfadenopatia e linfocitose. Emagrecimento, febre, anorexia, linfadenopatia e anemia.
Equídeos	EIAV	Pneumonia intersticial difusa, encefalite, febre, emagrecimento e anemia.
<i>Primates</i> Macacos	SIV	Imunodeficiência, infecções oportunistas, síndrome neurológica, pneumonia intersticial difusa e artrite.
Homem	HIV (protótipo)	Imunodeficiência, infecções oportunistas, linfadenopatia, síndrome neurológica, pneumonia intersticial difusa.
<i>Carnívoros</i> Felídeos	FIV	Imunodeficiência, infecções oportunistas, linfadenopatia, síndrome neurológica e emagrecimento.

^aCAEV-caprine arthritis-encephalitis virus; BIV-bovine immunodeficiency virus; JDV-jembrana disease virus; EIAV-equine infectious anaemia virus; SIV-simian immunodeficiency virus; HIV-human immunodeficiency virus; FIV-feline immunodeficiency virus.

soropositivos. A presença do vírus foi confirmada pelo posterior isolamento do vírus de caprinos (Hötzel et al. 1993, Castro et al. 1999c) e ovinos (Milczewski et al. 1997).

II. ASPECTOS GERAIS DOS SRLV

Os SRLV apresentam-se como vírions envelopadas de 80 a 100 nm de diâmetro contendo duas moléculas idênticas de RNA e proteínas estruturais. Eles apresentam uma grande quantidade de ácidos siálicos na superfície do vírus (Huso et al. 1988). Depois da transcrição reversa mediada pela transcriptase viral, o DNA resultante (provírus) apresenta duas regiões terminais não-codificantes ("long terminal repeats" ou "LTRs"). Entre estas duas regiões extremas estão os genes codificantes para proteínas estruturais (*gag* e *env*) e enzimas virais (*pol*), além de pequenas fases abertas de leitura ("open reading frames", ou ORFs), com os genes acessórios *tat*, *vif* (ou *Q*) e *rev*, codificantes de proteínas reguladoras (Clements & Payne 1994) (Fig. 1). O gene *gag* codifica um precursor que é subsequentemente clivado em 3 proteínas principais: matriz (MA), capsídeo (CA) e nucleocapsídeo (NC). O gene *pol* codifica as proteínas de atividade enzimática: transcriptase reversa, protease, integrase e dUTPase. O gene *env* codifica as glicoproteínas de superfície (SU) e transmembranária (TM) (Pepin et al. 1998).

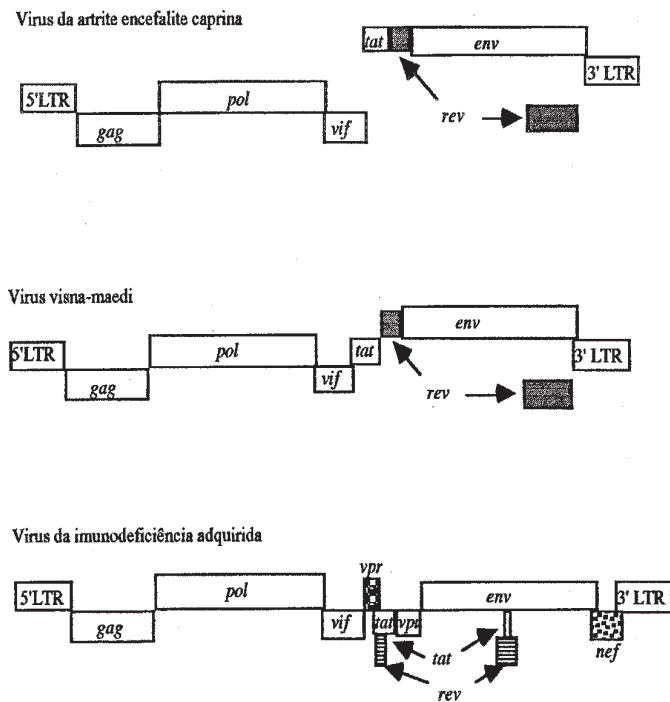


Fig. 1. Representação esquemática da estrutura dos provírus dos lentivírus CAEV e Maedi-Visna. LTR - long terminal repeat. Gene *gag* - codifica 3 proteínas principais: matriz, capsídeo e nucleocapsídeo. Gene *pol* codifica as enzimas: transcriptase reversa, protease, integrase e dUTPase. Genes acessórios *tat*, *vif* (ou *Q*) e *rev* - codificantes de proteínas reguladoras. Gene *env* - codifica as glicoproteínas de superfície e transmembranária (Clements & Payne 1994).

Os lentivírus compartilham três características gerais que promovem a persistência da infecção em seus hospedeiros. Primeiro, após a transcrição reversa do RNA viral nas células infectadas, o DNA proviral se integra no genoma celular, permitindo que o vírus escape dos mecanismos de defesa do hospedeiro e preserve o seu genoma. Segundo, os lentivírus se multiplicam em células do sistema imunológico, normalmente responsáveis pela eliminação de células infectadas, assim, o hospedeiro não consegue desenvolver resposta imunológica curativa. Além disso, a restrição da expressão viral, sem produção de partículas virais, permite que as células infectadas pelo vírus escapem do sistema imunológico (Narayan et al. 1997, Callado et al. 1999). Terceiro, esses vírus acumulam alta taxa de mutação durante o processo de replicação, devido a falhas da transcriptase reversa em corrigir as novas seqüências de nucleotídeos, resultando em variabilidade genética e, conseqüentemente fenotípica, que permite escapar do sistema imunológico do hospedeiro (Cheevers et al. 1993).

A variação genética implica no aparecimento de variantes e pode influenciar nas propriedades biológicas, como persistência, tropismo, replicabilidade, citopatogenicidade e desenvolvimento da doença (Quérat et al. 1984, Lairmore et al. 1987, Cheevers et al. 1988, Lairmore et al. 1988, Blondin et al. 1989), com implicações importantes para diversidade e evolução lentiviral. A acumulação de mutações resulta na coexistência de sub-populações virais heterogêneas, originárias a partir de um mesmo genoma ancestral. Além disso, a coexistência de mais de uma amostra viral em um mesmo organismo, resulta em um ambiente favorável para recombinação genética (Jolly & Narayan 1989). Esta variação ocorre especialmente no gene *env* (Braun et al. 1987, Knowles et al. 1991, Leroux et al. 1997a) e ORFs que codificam proteínas regulatórias (Wain-Hobson et al. 1995, Castro et al. 1999a), enquanto os genes *gag* e *pol* são mais conservados (Quérat et al. 1990, Leroux et al. 1995, 1997a, Zanoni, 1998, Castro et al. 1999a).

Muitas amostras têm sido obtidas de caprinos e ovinos infectados em diferentes países e rebanhos. Estas amostras são genética e antigenicamente relacionadas entretanto apresentam diferenças. Estudos filogenéticos comparando amostras isoladas destas espécies, têm demonstrado que praticamente todas são classificadas no mesmo grupo filogenético da amostra CAEV Cork (Zanoni et al. 1992, Leroux et al. 1995, Karr et al. 1996, Leroux et al. 1997a, Mwaengo et al. 1997, Castro et al. 1999a, Valas et al. 2000). Recentemente foram isoladas, no Brasil, amostras de caprino que foram classificadas, por caracterização molecular parcial do gene *gag* (Marchesin et al. 1998) e estudos filogenéticos dos genes *pol* e *tat* (Castro et al. 1999a), no mesmo grupo filogenético da amostra Maedi-Visna K1514. Esses achados sugerem a transmissão de SRLV de caprinos para ovinos e vice-versa, como já foi demonstrado experimentalmente (Banks et al. 1983, Oliver et al. 1985). Neste caso, havendo possibilidade de recombinação entre amostras ovinas e caprinas cujas conseqüências são desconhecidas (Castro et al. 1999a).

Quadro 2. Estados onde foi diagnosticada infecção por SRLV

Estados	Referência
Rio Grande do Sul	Moojen et al. 1986, Dal Pizzol et al. 1989
Bahia	Fiterman 1988, Assis & Gouveia 1994
Ceará	Pinheiro et al. 1989, Assis & Gouveia 1994, Alves & Pinheiro 1997, Melo & Franke 1997
São Paulo	Garcia et al. 1992
Minas Gerais	Assis Gouveia 1994, Dezan 1996, Castro et al. 1999c
Rio de Janeiro	Assis & Gouveia 1994, Cunha & Nascimento 1995
Pernambuco	Castro et al. 1994, Saraiva Neto et al. 1995, Castro et al. 1999c, Castro et al. 2000
Maranhão	Alves & Pinheiro 1997
Pará	Ramos et al. 1996
Piauí	Pinheiro et al. 1996
Paraná	Sotomaiaor & Milczewski 1997
Paraíba	Souza & Alves 1999, Castro et al. 2000

III. EPIDEMIOLOGIA

Os SRLV têm sido identificados em diversos países, com prevalências mais elevadas naqueles em que a ovino e caprinocultura mais tecnificadas (OIE/FAO 1997), causando perdas econômicas decorrentes da diminuição da vida produtiva e da produção leiteira, predisposição da glândula mamária às infecções bacterianas, retardo no crescimento das crias, desvalorização comercial dos produtos de criatórios com animais positivos e despesas com programas de controle (Peretz et al. 1993, Greenwood 1995, Concha-Bermejillo 1997). No Brasil, além de descrições clínicas e anatomopatológicas, tem sido registrada a ocorrência de animais soropositivos em vários Estados (Quadro 2).

O reservatório e a fonte de infecção dos SRLV são os animais infectados, que transmitem o agente por meio de secreções ou excreções ricas em células do sistema monocítico-fagocitário. Entre os caprinos, a transmissão ocorre geralmente por via digestiva, pela ingestão de colostro e leite contaminados (Adams et al. 1983, Guiguen et al. 1990, Peretz et al. 1993). Apesar de ter um significado menor, a transmissão horizontal por fezes, saliva, secreções respiratória e urogenital e, sobretudo, leite contaminado dos copos das ordenhadeiras mecânicas, tem sido considerada importante, dependendo da situação particular de cada criação (Adams et al. 1983, Peretz et al. 1993). Entre os ovinos a transmissão ocorre por via digestiva, através de colostro e leite contaminados, e por via respiratória, mais freqüentemente nos períodos de confinamento (Cutlip et al. 1988, Concha-Bermejillo 1997). Em ambas espécies parece ocorrer transmissão vertical, pois tem sido isolado SRLV de cordeiros obtidos por cesariana (Cutlip et al. 1981). Além disso, DNA proviral foi detectado em leucócitos de cordeiros, antes da ingestão do colostro (Brodie et al. 1994). Também tem sido observada a soroconversão de cabritos que foram separados imediatamente após o parto e receberam colostro e leite de vaca pasteurizados (East et al. 1993). Estudos filogenéticos indicam a existência de transmissão entre caprinos e ovinos (Zanoni et al. 1998, Castro et al. 1999a). Já foi demonstrada a transmissão experimental para outros bóvidos (Guiguen et al. 2000). A transmissão venérea ainda não foi confirmada, apesar da detecção de RNA viral no sêmen de caprinos experimen-

almente infectados (Travassos et al. 1998), de caprinos naturalmente infectados (Travassos et al. 1999), de carneiros naturalmente infectados (Chastang et al., comunicação pessoal) e de ovino experimentalmente infectado por SRLV e *Brucella ovis* (Concha-Bermejillo et al. 1996).

Após introdução dos SRLV em uma criação, a prevalência de animais soropositivos e clinicamente afetados, bem como da intensidade das alterações são bastante variadas, dependendo de fatores relacionados à intensidade de estresse, tipo de nutrição e condições gerais de higiene (Crawford & Adams 1981, Peretz et al. 1993).

A infecção por SRLV acomete animais de ambos os sexos, várias raças e idades. Apesar dos relatos de maior prevalência em determinadas raças ovinas e caprinas e em animais do sexo masculino, não se pode concluir pela maior susceptibilidade racial ou relacionada a sexo, pois os estudos são de difícil interpretação em relação aos vários fatores ligados ao manejo (Cutlip et al. 1988, Rowe & East 1997). Um fator muito importante é o tempo de exposição para a soroconversão. Assim, tem-se observado que a freqüência de soropositivos é maior em ovinos e caprinos mais velhos (Howers & Van der Molen 1987, Rowe et al. 1991, Saraiva Neto et al. 1995). Em rebanhos com alta taxa de infecção a soroprevalência pode ser elevada entre animais jovens (East et al. 1987).

IV. PATOGÊNESE

Os SRLV são introduzidos no organismo dos animais suscetíveis geralmente por via digestiva ou respiratória (Husso et al. 1988). Em seguida o vírus infecta as células do sistema monocítico-fagocitário, produzindo a infecção persistente do hospedeiro. Os mecanismos desenvolvidos pelos lentivírus para persistência da infecção frente a resposta imune incluem: capacidade dos monócitos de conter provírus integrado em seu genoma sem ser detectado pelo sistema imune pois a expressão do gene viral só é ativada quando os monócitos maturam para macrófagos (Brodie et al. 1995); capacidade de infectar persistentemente macrófagos, sem causar lise celular, podendo disseminar o vírus no próprio hospedeiro, sem a produção de partículas virais, através do contato com outras células (Narayan et al. 1983); interrupção do ciclo viral pelo processamento incompleto da SU (Chebloune et al. 1996); replicação de variantes antigênicas na presença de anticorpos neutralizantes (McGuire et al. 1988, Cheevers et al. 1991); a produção insuficiente de anticorpos neutralizantes e produção de interferon, que diminui o índice de replicação e favorece a persistência do estímulo antigênico (Klevjer-Anderson & McGuire 1982, Narayan et al. 1984, Zink et al. 1987, Bertoni et al. 1994, Cheevers et al. 1993). Por outro lado, a presença de ácido siálico na superfície da partícula viral, o que dificulta a ação dos anticorpos neutralizantes (Husso et al. 1988), e a alta mutabilidade do agente que pode resultar em variantes antigênicas, funcionam como mecanismos de escape da resposta celular e humoral (Knowles et al. 1990, Cheevers et al. 1993, Lichtensteiger et al. 1993).

A replicação viral é seguida pela produção de anticorpos e citocinas que participam do desenvolvimento das altera-

ções imunopatológicas que ocorrem nos órgãos-alvo (DeMartini et al. 1993, Legastelois et al. 1996a). A produção persistente de antígenos virais e interação, quer seja na forma de proteína livre ou expressa na célula durante a infecção, e os anticorpos, formando imunocomplexos, contribui para a progressão da doença (Knowles et al. 1990, Bertoni et al. 1994, Mdurvwa et al. 1994, Brodie et al. 1995, Perry et al. 1995). As alterações patológicas que ocorrem nas infecções causadas por lentivírus são, na maior parte, mediadas indiretamente pela resposta imune do hospedeiro, resultado da alteração da atividade ou produção de citocinas, como IL-1 e TNF pelos monócitos (Werling et al. 1994). Já foi demonstrada a presença de elevados níveis de IFN no líquido sinovial de caprinos naturalmente infectados com o SRLV (Yilma et al. 1988). O IFN é responsável pela desenvolvimento da resposta linfoproliferativa por induzir a expressão de antígenos (Zink et al. 1987). É provável ainda que infecções oportunistas possam induzir à secreção de fatores celulares que modulem a replicação viral e a manifestação da infecção como doença clinicamente aparente (Ellis et al. 1994, Luján et al. 1994). Finalmente, a frequência e a severidade das lesões parecem estar associadas a fatores do genoma do hospedeiro (Ruff & Lazary, 1988, Dolf & Ruff, 1994, Concha-Bermejillo et al. 1995) e da amostra viral (Cheevers et al. 1988, Lairmore et al. 1988).

V. ASPECTOS CLÍNICOS E ANATOMO-HISTOPATOLÓGICOS

A infecção por SRLV, geralmente persistente e assintomática, pode causar afecção multissistêmica, de evolução geralmente crônica, com agravamento progressivo das lesões, perda de peso e debilidade até a morte. Do ponto de vista clínico e anatomohistopatológico, as apresentações clínicas da infecção por SRLV tem sido classificada em quatro formas básicas: nervosa, artrítica, respiratória e mamária (Narayan & Cork 1985, Dawson 1987, Peretz et al. 1993). Apesar das diferentes frequências e intensidade dos sinais, as lesões apresentam basicamente as mesmas características tanto em caprinos como ovinos (Narayan & Cork 1985, Dawson 1987). Além dessas formas, há registro, em animais soropositivos, de alterações inflamatórias nos rins, proliferação de células linfóides no baço e linfonodos (Gonzalez et al. 1987) e infiltrações mononucleares do endométrio (Ali 1987).

Em caprinos, a forma mais importante é a artrítica, geralmente observada em animais com mais de oito meses de idade (Crawford & Adams 1981, Gonzalez et al. 1987). Em ovinos, artrites são menos frequentes, acometendo animais de dois a três anos, frequentemente como complicação da forma respiratória (Oliver et al. 1981). Entretanto, Sotomaior & Milczewski (1997) encontraram um ovino de 7 anos com artrite. As alterações clínicas afetam frequentemente as articulações carpianas, sendo observado aumento na consistência e tamanho das articulações, (Crawford & Adams 1981, Oliver et al. 1981, Gonzalez et al. 1987, Cutlip et al. 1988). Ao exame macro e microscópico observam-se lesões típicas de processos degenerativos e inflamatórios, que afetam os tecidos conjuntivos periarticulares, bolsas sinoviais, tendões e

bainhas tendinosas (Woodward et al. 1982, 1995, Cutlip et al. 1988, Narayan et al. 1992, Pereira 1995).

A apresentação pulmonar é muito freqüente e grave em ovinos, embora rara e de pouca gravidade em caprinos. Os sintomas são tosse, dispnéia após exercícios físicos, taquipnéia, consolidação pulmonar, som úmido à auscultação e comprometimento do estado geral (Narayan & Cork 1985, Cutlip et al. 1988, Pereira 1995). À necrópsia observase aderências pleurais, pulmões pesados e firmes à palpação e áreas de coloração róseo-acinzentadas (Robinson & Ellis 1984, Narayan & Cork 1985, Cutlip et al. 1988, Peretz et al. 1993, Pereira 1995). Os achados histopatológicos são de pneumonia intersticial e broncointersticial (Robinson & Ellis 1984, Narayan & Cork 1985, Cutlip et al. 1988, Peretz et al. 1993, Mornex et al. 1994, Pereira, 1995).

A forma mamária é freqüente, tendo grande significado econômico em caprinos, devido ao comprometimento da produção leiteira e predisposição a infecções secundárias da glândula mamária (Smith et al. 1988, Lerondelle et al. 1988). As cabras afetadas apresentam mamite aguda ou crônica. A aguda é observada no início da lactogênese, havendo endurecimento não edematoso do órgão, com baixa ou nenhuma produção leiteira (Peretz et al. 1993). A crônica, também comum entre as ovelhas, instala-se durante a lactação com assimetria e endurecimento da mama e leite de aspecto normal (Oliver et al. 1981, Cutlip et al. 1988, Peretz et al. 1993). Em ambas formas há hipertrofia persistente dos linfonodos retromamários e, histologicamente, observa-se mamite intersticial com presença de nódulos linfóides (Oliver et al. 1981, Cutlip et al. 1988, Peretz et al. 1993, Pereira 1995).

A forma nervosa é de menor importância, tendo sido relatada em ovinos adultos, geralmente como complicação da forma respiratória (Narayan & Cork 1985, Constable et al. 1996), e em cabritos, de um a quatro meses de idade (Cork et al. 1974) ou, mais raramente, em caprinos mais velhos, em associação com a artrítica (Crawford & Adams 1981, Norman & Smith 1983). Os animais, mesmo mantendo o apetite e estado ativo, apresentam ataxia e paresia uni ou bilateral dos membros posteriores, que evolui para tetraparesia (Cork et al. 1974, Norman & Smith 1983, Narayan & Cork 1985, Cutlip et al. 1988). As lesões microscópicas são de meningoencefalomielite e desmielinização (Cork et al. 1974, Norman & Smith 1983, Gonzalez et al. 1987, Cutlip et al. 1988, Constable et al. 1996).

VI. RESPOSTA IMUNOLÓGICA

A infecção por SRLV é caracterizada pela indução em intensidade variada de resposta imunológica celular e humoral, que não protege contra a replicação viral (Cheevers et al. 1993, Bertoni et al. 1994). Estudos sequenciais têm revelado que a primeira resposta, detectada em torno da terceira semana após infecção, é principalmente dirigida à proteína CA; por volta da quinta semana são produzidos anticorpos para as demais proteínas (NC, MA, TM e SU) (Concha-Bermejillo et al. 1995). Os anticorpos neutralizantes para SU são produzidos tardiamente, em quantidade insuficiente, e são de baixa afi-

nidade, de forma que não interrompem o ciclo de replicação viral (Narayan et al. 1984, Kennedy-Stoskopf & Narayan 1986, Cheevers et al. 1993, Bertoni et al. 1994). A habilidade de induzir a produção de anticorpos neutralizantes é uma característica que distingue CAEV e Maedi-Visna. Maedi-Visna induz prontamente a produção de anticorpos neutralizantes, o que não ocorre em infecções pelo CAEV (Narayan et al. 1997).

A resposta celular é caracterizada pela proliferação de linfócitos T CD4⁺ (Reyburn et al. 1992b) e T CD8⁺ (Lichtensteiger et al. 1993, Blacklaws et al. 1994) que são responsáveis pela destruição de células infectadas, porém não destroem as que não expressam o provírus (células infectadas latentemente). Os anticorpos passivos adquiridos pela ingestão de colostro persistem em níveis detectáveis no soro de cabritos e cordeiros por menos de seis meses (Adams et al. 1983, MacKenzie et al. 1987, Cutlip et al. 1988).

VII. DIAGNÓSTICO

Pelas características da infecção persistente por SRLV, a forma mais prática de diagnóstico é a sorologia, pois a presença de anticorpos demonstra indiretamente a existência de infecção. Por outro lado, o diagnóstico da infecção pelo isolamento e identificação do agente não é rotineiramente empregado por ser demorado e bastante dispendioso, mesmo havendo disponíveis de células de linhagens permissíveis a infecção (Teixeira et al. 1997). Alternativamente, tem-se utilizado, em condições ainda experimentais, porém com possibilidades de uso rotineiro, a reação em cadeia de polimerase (PCR), para amplificação do DNA proviral ou do DNA sintetizado *in vitro* pela RT (RT-PCR), a partir do RNA viral (Knowles, 1997).

Dentre os testes sorológicos disponíveis, a imunodifusão em gel de ágar (AGID) tem sido amplamente utilizada (Adams & Gorham 1986, Simard & Briscoe 1990, Knowles et al. 1994, Abreu et al. 1998). Em condições também experimentais, e apresentando um potencial como teste alternativo e complementar, a imunofluorescência indireta, que é recomendada pela OIE, tem sido utilizada no diagnóstico de infecção em ovinos e caprinos, utilizando-se como antígeno isolados brasileiros de SRLV (Reischak 2000). Entretanto, devido à maior sensibilidade e possibilidade de quantificação e automação, vários ensaios imunoenzimáticos (EIE) têm sido desenvolvidos para pesquisa de anticorpos, preparados a partir de antígenos do CAEV (Schroeder et al. 1985, Archambault et al. 1988, Heckert et al. 1992, Castro et al. 1999b), Maedi-Visna (Houwers et al. 1982, Vitu et al. 1982, Houwers & Shaake 1987, Zaroni et al. 1989, 1994), ou proteína interna e/ou transmembranária recombinante do CAEV (Rimstad et al. 1994, Alfonso Clavijo & Thorsen 1995) ou Maedi-Visna (Reyburn et al. 1992a, Kwang & Cutlip 1992, Rosati et al. 1994, Kwang et al. 1995, Keen et al. 1995, 1997, Power et al. 1995, Boshoff et al. 1997). O uso de proteínas recombinantes tem causado problemas de resultados falso positivos, o que tem resultado na substituição desse tipo de antígeno pelos do vírus completo (Zaroni et al. 1994). Também tem sido adaptado um EIE para pesquisa de anticorpos no leite ou colostro, sem grandes vantagens práticas em relação aos testes com soro, pois só se aplica a animais em lactação (Motha & Ralston

1994). Para detecção qualitativa de anticorpos contra as principais proteínas virais, tem-se recomendado as técnicas de *western blotting* e imunoprecipitação (Gogolewski et al. 1985, Knowles 1997).

Devido à restrição da expressão gênica, ou durante a fase precoce da infecção, vários animais infectados por SRLV são soronegativos por períodos bastante variados. Nesses casos a PCR tem se apresentado como potencial alternativa na identificação de animais com sorologia negativa ou dúbia (Rimstad et al. 1993, Chebloune et al. 1996). Vários sistemas, com iniciadores derivados das sequências dos genes *gag* ou *pol*, foram desenvolvidos para detecção de DNA proviral ou RNA viral em leucócitos, células do leite, lavados brônquio-alveolares, líquidos sinoviais e células obtidas por tripsinização de monocamadas ou explantes (Reddy et al. 1993, Rimstad et al. 1993, Barlough et al. 1994, Leroux et al. 1995, 1997b, Chebloune et al. 1996, Russo et al. 1997, Castro et al. 1999c). Como alternativa para aumentar a quantidade do produto amplificado e permitir sua visualização pela coloração com brometo de etídio, tem-se usado a *nested* PCR (Barlough et al. 1994, Leroux et al. 1995), pois geralmente os produtos amplificados só são detectados após hibridização com sonda específica (Reddy et al. 1993, Rimstad et al. 1993, Barlough et al. 1994, Chebloune et al. 1996, Leroux et al. 1995, 1997b, Russo et al. 1997). Outro método de detecção de ácidos nucleicos virais, porém de uso limitado, é a hibridização *in situ* (Zink et al. 1990, Brodie et al. 1995).

VIII. CONTROLE

Nos primeiros surtos de Maedi-Visna na Islândia as medidas de controle foram baseadas no sacrifício dos animais doentes e dos contatos, e repovoamento das fazendas com animais de rebanhos que não foram expostos a animais doentes. Atualmente, os programas de controle ou erradicação da infecção por SRLV têm sido adotados em vários países, geralmente de adesão voluntária, baseados no teste periódico dos animais, com separação ou eliminação dos positivos, e uso de certas práticas de manejo para prevenção da disseminação do agente (OIE/FAO 1997). Nos plantéis suspeitos ou sabidamente positivos, algumas recomendações têm sido adotadas, com resultados bastante variados: separar as crias imediatamente após o nascimento, evitar o contato com secreções e isolá-las dos adultos; administrar colostro termicamente tratado, de mães não infectadas ou de vaca; alimentar as crias com substitutos do leite; testar os animais a intervalos regulares e separar ou eliminar os positivos; adotar a linha de ordenha; controlar a monta com reprodutores positivos; e usar material estéril, como seringas e agulhas, instrumentos cirúrgicos, tatuador entre outros (Gouveia et al. 1996a,b, Concha-Bermejillo 1997, Rowe & East 1997).

IX. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os avanços nos estudos sobre SRLV ainda deixam questões importantes sobre sua biologia e interação com o hospedeiro sem respostas, porém têm permitido melhor fundamentação de algumas hipóteses sobre seu comportamento na na-

tureza e implicações no seu controle. Deve-se destacar, inicialmente, que a demonstração da infecção por CAEV e Maedi-Visna em caprinos e ovinos indica, a existência da transmissão natural entre essas espécies. Além disso, a infecção experimental de outros bovídeos com SRLV sugere um maior espectro de infecciosidade natural que o inicialmente esperado. A transmissão inter-espécies tem importantes implicações, como a possibilidade de recombinações de amostras selecionadas e adaptadas a diferentes hospedeiros, com eventual aquisição de novas propriedades biológicas e emergência de amostras mais virulentas ou de mais fácil transmissão. No que diz respeito ao controle é necessário aumentar o rigor das medidas, considerando ambas espécies, do ponto de vista prático, como sendo susceptíveis e fonte de infecção para SRLV. O complexo mecanismo e rápida evolução dos SRLV, com altas taxas de mutações e restrição da expressão gênica, associado às práticas de manejo adotadas nos programas de controle podem dificultar futuras intervenções, pois o teste e eliminação/separação de animais soropositivos, freqüentemente adotados para o controle ou erradicação dos SRLV, pode contribuir para a seleção de animais que respondem a infecção com baixos títulos ou que soroconvertem tardiamente, e/ou de amostras virais pouco indutoras de resposta humoral. Por outro lado, a substituição da sorologia por métodos diretos de diagnóstico da infecção não tem sido ainda possível. A técnica mais promissora para este fim é a PCR, uma vez que o isolamento viral e identificação é inviável dado que a restrição da replicação viral que dificulta a identificação do vírus no cultivo e faz com que o isolamento seja critério pouco seguro de diagnóstico. Entretanto, os resultados mostram que a grande diversidade genética dificulta a obtenção de primers universais, capazes de amplificar todas variantes de SRLV. Isto, em parte, porque poucas seqüências completas de SRLV foram descritas, não tendo-se uma avaliação precisa da distribuição das variantes nas diferentes populações de caprinos e ovinos e dos respectivos significados epidemiológicos.

Existem diferenças antigênicas decorrentes, em partes, das diferenças genéticas, entre os produtos dos genes *gag* e *env* do CAEV e Maedi-Visna, com reflexos na sensibilidade dos testes diagnóstico. A sensibilidade do teste de imunodifusão é dependente do antígeno utilizado. Os antígenos produzidos com amostras virais de origem ovina detectam um menor número de caprinos infectados quando comparado com o antígeno de origem caprina (Knowles et al. 1994, Abreu et al. 1998). A utilização de testes mais sensíveis para o diagnóstico é essencial para um programa de erradicação e controle das SRLV (Castro et al. 1999b).

Por outro lado, os progressos na área de biotecnologia podem permitir a exploração de estratégias alternativas de controle. Uma alternativa é a seleção e expansão de animais geneticamente resistentes aos SRLV. Sabe-se que existem animais naturalmente resistentes a infecção por SRLV e que esta característica é mediada por fatores genéticos. Por exemplo, caprinos com alelos específicos do antígeno leucocitário (CLA) são mais resistentes à artrite induzida pelo CAEV (Ruff & Lazary 1988). Os próximos passos são a identificação dos

genes de pequenos ruminantes relacionados com o desenvolvimento da resistência aos LVPR, seleção e produção de caprinos e ovinos transgênicos.

REFERÊNCIAS

- Abreu S.R.O., Castro R.S., Nascimento S.A. & Souza M.G. 1998. Produção de antígeno nucleoprotéico do vírus da artrite-encefalite caprina e comparação com o do vírus maedi-visna para utilização em teste de imunodifusão em agar gel. *Pesq. Vet. Bras.* 18:57-60.
- Adams D.S. & Gorham J.R. 1986. The gp 135 of caprine arthritis-encephalitis virus affords greater sensitivity than the p 28 in immunodiffusion serology. *Res. Vet. Sci.* 40:157-160.
- Adams D.S., Klevjer-Anderson P., Carlson B.S. & McGuire T.C. 1983. Transmission and control of caprine arthritis-encephalitis virus. *Am. J. Vet. Res.* 44:1670-1675.
- Alfonso Clavijo & Thorsen J. 1995. Bacterial expression of caprine arthritis-encephalitis virus *gag* and *env* proteins and their use in enzyme-linked immunosorbent assay. *Am. J. Vet. Res.* 56:841-848.
- Ali A.O. 1987. Caprine arthritis-encephalitis related changes in the uterus of a goat. *Vet. Rec.* 121:131-132.
- Alves F.S.F. & Pinheiro R.R. 1997. Presença da Artrite Encefalite Caprina a Vírus (CAEV) no Estado do Maranhão. In: XXV Congr. Bras. Med. Vet., p. 278. (Resumo)
- Alves F.S.F. & Pinheiro R.R. 1997. Prevalência da artrite encefalite caprina a vírus (CAEV) em rebanhos no Estado do Ceará. In: XXV Congr. Bras. Med. Vet., p. 278. (Resumo)
- Archambault D., East N., Perk K. & Dahlberg J.E. 1988. Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for caprine arthritis-encephalitis virus. *J. Clinical Microbiol.* 26:971-975.
- Assis A.P.M.V. & Gouveia A.M.G. 1994. Evidência sorológica de Lentivírus (Maedi Visna/Artrite-encefalite caprina) em rebanhos nos Estados de MG, RJ, BA e CE. In: XXIII Congr. Bras. Med. Vet., p. 104. (Resumo)
- Banks K., Adams D.S., McGuire T. & Carlson J. 1983. Experimental infection of sheep by caprine arthritis-encephalitis virus and goats by progressive pneumonia. *Am. J. Vet. Res.* 44:2307-2311.
- Barlough J., East N., Rowe J.D., van Hoosear K., Derock E., Bigomia L., Rimstad E. & van Hoosear K. 1994. Double-nested polymerase chain reaction for detection of caprine arthritis-encephalitis virus proviral DNA in blood, milk, and tissues of infected goats. *J. Virol. Methods* 50:101-114.
- Bertoni G., Zahno M.L., Zaroni R., Vogt H.R., Peterhans E., Ruff G., Cheevers W.P., Sonigo P. & Pancino G. 1994. Antibody reactivity to the immunodominant epitopes of the caprine arthritis-encephalitis virus gp38 transmembrane protein associates with the development of arthritis. *J. Virol.* 68:7139-7147.
- Blacklaws B.A., Bird P., Allen D. & McConnell I. 1994. Circulating cytotoxic T lymphocyte precursors in maedi-visna virus-infected sheep. *J. Gen. Virol.* 75:1589-1596.
- Blondin I., Grillet C. & Thiogane Y. 1989. Syncytia formation in cultures and analysis of the protein composition of various strains of caprine arthritis-encephalitis virus (CAEV). *Annls. Rech. Vét.* 20:153-158.
- Boshoff C.H., Dungu B., Williams R., Vorster J., Conradie J.D., Verwoers D.W. & York D.F. 1997. Detection of maedi-visna virus antibodies using a single fusion transmembrane-core p25 recombinant protein ELISA and a modified receiver-operating characteristic analysis to determine cut-off values. *J. Virol. Methods* 63:47-56.
- Braun M.J., Clements J.E. & Gonda M. 1987. The visna virus genome: evidence for a hypervariable site in the *env* gene and sequence homology among lentivirus envelope proteins. *J. Virol.* 61:4046-4054.
- Brodie S.J., de La Concha-Bermejillo A., Koenig G., Snowden G.D. & DeMartini J.C. 1994. Maternal factors associated with prenatal transmission of ovine lentivirus. *J. Inf. Dis.* 169:653-657.
- Brodie S.J., Pearson L., Zink M., Bickle H., Anderson B., Marcom K. & DeMartini

- J. 1995. Ovine lentivirus expression and disease. Virus replication, but not entry, is restricted to macrophages of specific tissues. *Am. J. Pathol.* 146:250-263.
- Callado A.K.C., Castro R.S., Nascimento S.A., Silva-Rodrigues M.I.M., Pinto-Júnior J.H. & Teixeira M.F.S. 1999. Preliminary characterization of the infection of synovial membrane cells by Brazilian samples of small ruminants lentiviruses. *Ciência Vet. Trop.* 2(3):152-159.
- Castro R.S., Nascimento S.A. & Abreu S.R.O. 1994. Evidência sorológica da infecção pelo vírus da Artrite-encefalite caprina em caprinos leiteiros no Estado de Pernambuco. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 46:571-572.
- Castro R.S., Greenland T., Leite R.C., Gouveia A.M.J., Mornex J-F & Cordier, G. 1999a. Conserved sequence motifs involving the *tat* reading frame of Brazilian caprine lentiviruses indicate affiliations to both caprine arthritis-encephalitis virus and visna-maedi virus. *J. Gen. Virol.* 80:1583-1589.
- Castro R.S., Leite R.C., Resende M. & Gouveia A.M.G. 1999b. A labelled avidin-biotin ELISA to detect antibodies to caprine arthritis-encephalitis virus in goats' sera. *Vet. Res.* 23:515-522.
- Castro R.S., Leite R.C., Resende M., Martins A. & Gouveia A.M.G. 1999c. Caprine arthritis encephalitis virus isolation and identification using fluorescent antibody and polymerase chain reaction. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 51(3):235-240.
- Castro R.S., Leite R.C., Azevedo E.O., Tabosa I., Nascimento S.A., Oliveira M.M.M., Costa L.S.P., Alencar C.A.S., Callado A.K.C., Melo L.E.H. & Freitas A.A. 2000. Anticorpos contra lentivirus de pequenos ruminantes (CAEV e Maedi-visna) em caprinos sem raça definida dos Estados de Pernambuco e Paraíba. In: XXVII Congr. Bras. Vet., p. 84. (Resumo)
- Chastang J. et al. Laboratoire d'Immunologie et de Biologie Pulmonaire, Service de Pneumologie, Hôpital Louis Pradel/Laboratoire Associé de Recherche sur les Lentivirus chez les Petits Ruminants, INRA-Ecole Vétérinaire de Lyon, France. (Comunicação pessoal)
- Chebloun Y., Karr B., Sheffer D., Leung K. & Narayan O. 1996. Variation in lentiviral gene expression in monocyte-derived macrophages from naturally infected sheep. *J. Gen. Virol.* 77:2037-2051.
- Cheevers W.P., Knowles D.P., McGuire T.C., Cunningham D.R., Adams D.S. & Gorham J.R. 1988. Chronic disease in goats orally infected with two isolates of the caprine arthritis encephalitis lentivirus. *Lab. Inv.* 58:510-517.
- Cheevers W.P., Knowles D.P. Jr. & Norton L.K. 1991. Neutralization-resistant antigenic variants of caprine arthritis-encephalitis lentivirus associated with progressive arthritis. *J. Infect. Dis.* 164:679-685.
- Cheevers W., McGuire T., Norton L.K., Cordery-Cotter R. & Knowles D. 1993. Failure of neutralizing to regulate CAE lentivirus expression *in vivo*. *Virology* 196:835-839.
- Clements J.E. & Payne S. 1994. Molecular basis of the pathobiology of lentiviruses. *Viruses Res.* 32:97-109.
- Constable P.D., Meier W.A., Foley G.L., Morin D., Cutlip R.C. & Zachary J.F. 1996. Visna-like disease in a ram with chronic demyelinating encephalitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 208:117-120.
- Concha-Bermejillo A. de la 1997. Maedi-visna and ovine progressive pneumonia. *Vet. Clin. North Am.: Food Anim. Pract.* 13:12-33.
- Concha-Bermejillo A. de la, Brodie S.J., Magnus-Corral S., Bowen R.A. & DeMartini J.C. 1995. Pathologic and serological responses of isogenic twin lambs to phenotypically distinct lentiviruses. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Human Retrovirol.* 8:116-123.
- Concha-Bermejillo A. de la, Magnus-Corral S., Brodie S.J. & DeMartini J.C. 1996. Veneral shedding of ovine lentivirus in infected rams. *Am. J. Vet. Res.* 57:684-688.
- Cork L.C., Hadlow W.J., Crawford T.B., Gorham J.R. & Piper R.C. 1974. Infectious leukoencephalomyelitis of young goats. *J. Infect. Dis.* 129:134-141.
- Crawford T.B. & Adams D.S. 1981. Caprine arthritis-encephalitis: clinical features and presence of antibody in selected populations. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 178:713-719.
- Crawford T.B., Adams D.S., Cheevers W.P. & Cork L.C. 1980. Chronic arthritis in goats caused by a retrovirus. *Science* 207:997-999.
- Cunha R.G. & Nascimento M.D. 1995. Ocorrência de anticorpos para o vírus da artrite-encefalite caprina em soros de caprinos do Estado do Rio de Janeiro. *Revta Bras. Med. Vet.* 17:72-75.
- Cutlip R.C., Lehmkuhl H.D. & Jackson T.A. 1981. Intrauterine transmission of ovine progressive pneumonia virus. *Am. J. Vet. Res.* 42:1795-1797.
- Cutlip R.C., Lehmkuhl H.D., Schmerr M.J.F. & Brogden K.A. 1988. Ovine progressive pneumonia (maedi-visna) in sheep. *Vet. Microbiol.* 17:237-250.
- Dal Pizzol M., Ravazzolo A.P., Gonçalves I.P.D., Hotzel I., Fernandes J.C.T. & Moojen V. 1989. MAEDI-VISNA: identificação de ovinos infectados no Rio Grande do Sul, Brasil, 1987-1989. *Arq. Fac. Vet. UFRGS* 17:65-76.
- Dawson M. 1980. Maedi/Visna: a review. *Vet. Rec.* 106:212-216.
- Dawson M. 1987. Pathogenesis of maedi-visna. *Vet. Rec.* 120:451-454.
- DeMartini J.C., Brodie S.J., Concha-Bermejillo, A. de la, Ellis J.A. & Lairmore M.D. 1993. Pathogenesis of lymphoid interstitial pneumonia in natural and experimental ovine lentivirus infection. *Clin. Inf. Dis.* 17:236-242.
- Dezan C. P. 1996. Levantamento epidemiológico da Artrite-Encefalite Caprina em Municípios do Triângulo Mineiro e Alto Parnaíba. Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG. 67p. (Monografia de Estágio Curricular)
- Dolf G. & Ruff G. 1994. A DNA fingerprinting band associated with the susceptibility to CAE virus-induced arthritis in goats. *Brit. Vet. J.* 150:349-353.
- East N.E., Rowe J.D., Dahlberg J.E., Theilen G.H. & Pedersen N.C. 1993. Modes of transmission of caprine arthritis-encephalitis virus infection. *Small Rumin. Res.* 10:251-262.
- East N.E., Rowe J.D., Madewell B.R. & Floyd K. 1987. Serologic prevalence of caprine arthritis-encephalitis virus in California goat dairies. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 190:182-186.
- Ellis J.A., Russel H.I. & Du C.W. 1994. Effect of selected cytokines on the replication of *Corynebacterium pseudotuberculosis* and ovine lentivirus in pulmonary macrophages. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 40:31-47.
- Fiterman I. R. 1988. Constatação do complexo artrite-encefalite em um plantel de caprinos no estado da Bahia. In: XXI Congr. Med. Vet., p. 33. (Resumo)
- Garcia M., Galhardo M., Araujo W.P., D'Angelino J.L., Bastos P.S. & Rossini A.J. 1992. Caprine arthritis-encephalitis (CAE). Occurrence of positive sera in goats raised in Brazil. *Trop. Anim. Health Prod.* 24:164.
- Gogolewski R. P., Adams D.S., McGuire T.C., Banks K.L. & Cheevers W.P. 1985. Antigenic cross-reactivity between caprine arthritis-encephalitis, visna and progressive pneumonia viruses involves all virion-associated proteins and glycoproteins. *J. Gen. Virol.* 66:1233-1240.
- Gonzalez L., Gelabert J.L., Marco J.C. & Saez-de-Okariz C. 1987. Caprine arthritis encephalitis in the Basque country, Spain. *Vet. Rec.* 120:102-109.
- Gouveia A.M.G., Santa Rosa J., Pinheiro R.R. & Alves F.S. 1996a. Seroepidemiological study on CAE on dairy goats. In: Congr. Panam. Ciênc. Vet./PANVET, p. 286. (Resumo)
- Gouveia A.M.G., Santa Rosa J., Pinheiro R.R., Alves F.S., Vieira L.S., Silva E.R. & Cavalcante A.C.R. 1996b. Acompanhamento e avaliação da primeira fase do programa de controle da artrite encefalite caprina viral (AEC) no rebanho do Centro Nacional de Pesquisa de Caprinos-Embrapa. Embrapa/CNPC, Sobral. 123p.
- Greenwood P.L. 1995. Effects of caprine arthritis-encephalitis virus on productivity and health of dairy goats in New South Wales, Australia. *Prev. Vet. Med.* 22:71-87.
- Guiguen F., Lerondelle C. & Favier C. 1990. Réponse du chevreau à des monocytes infectés *in vitro* par le virus de l'arthrite et de l'encéphalite de la chèvre. *Ann. Rech. Vét.* 21:179-185.
- Guiguen F., Mselli-Lakhal L., Durand J., Du J., Favier C., Fornazero C., Grezel D., Balleydier S., Hausmann E. & Chebloune Y. 2000. Experimental infection of Mouflon-domestic sheep hybrids with caprine arthritis-encephalitis virus. *Am. J. Vet. Res.* 61(4):456-461.
- Heckert R.A., McNab W.B., Richardson S.M. & Biscoe M.R. 1992. Evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of antibodies to

- caprine arthritis-encephalitis virus in goat serum. *Can. J. Vet. Res.* 56:237-241.
- Hötzel I., Bastos S.E., Ravazzolo A.P. & Moojen V. 1993. Caprine arthritis-encephalitis virus: isolation and identification in Rio Grande do Sul, Brazil. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 26:1175-1179.
- Houwens D.J. & Schaake Jr J. 1987. An improved ELISA for detection of antibodies to ovine and caprine lentiviruses, employing monoclonal antibodies in one-step assay. *J. Immunol. Methods* 98:151-154.
- Houwens D.J., Gielkens A.L.J. & Jan Schaake Jr J. 1982. An indirect enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection of antibodies to maedi-visna virus. *Vet. Microbiol.* 7:209-219.
- Houwens D.J. & Van der Molen E.J. 1987. A five-year serological study of natural transmission of maedi-visna virus in a flock of sheep, completed with post mortem investigation. *J. Vet. Med. B.* 34:421-431.
- Husso L.D., Narayan O. & Hart W.G. 1988. Sialic acids on the surface of caprine arthritis-encephalitis virus define the biological properties of the virus. *J. Virol.* 62:1974-1980.
- Jolly P.E. & Narayan O. 1989. Evidence for interference, coinfections and intertypic virus enhancement of infection by ovine-caprine lentiviruses. *J. Virol.* 63(11):4682-4688.
- Karr B.M., Chebloune Y., Leung K. & Narayan O. 1996. Genetic characterisation of two phenotypically distinct North American ovine lentiviruses and their possible origin from caprine arthritis-encephalitis virus. *Virol.* 225:1-10.
- Keen J.E., Kwang J. & Rosati S. 1995. Comparison of ovine lentivirus detection by conventional and recombinant serological methods. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 47:295-309.
- Keen J.E., Kwang J., Littledike E.T. & Hungerford L.L. 1996. Ovine lentivirus antibody detection in serum, colostrum and milk using a recombinant transmembrane protein ELISA. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 51:253-275.
- Kennedy-Stoskopf S. & Narayan O. 1986. Neutralizing antibodies to visna lentivirus: mechanisms of action and possible role in virus persistence. *J. Virol.* 59:37-44.
- Klevjer-Anderson P. & McGuire T.C. 1982. Neutralizing antibody response of rabbits and goats to caprine arthritis-encephalitis virus. *Inf. Immun.* 38:455-461.
- Knowles Jr D.P. 1997. Laboratory diagnostic tests for Retrovirus infections of small ruminants. *Vet. Clin. North Am.: Food Anim. Pract.* 13:1-11.
- Knowles Jr D.P., Cheevers W.P., McGuire T.C., Stem T. & Gorham J. 1990. Severity of arthritis is predicted by antibody response to gp 135 in chronic infection with caprine arthritis-encephalitis virus. *J. Virol.* 64:2396-2398.
- Knowles Jr D.P., Cheevers W.P., McGuire T.C., Brassfield A.L., Harwood W.G. & Stem T.A. 1991. Structure and genetic variability of envelope glycoproteins of two antigenic variants of caprine arthritis-encephalitis lentivirus. *J. Virol.* 65(11):5744-5750.
- Knowles D.P., Evermann J.F., Shropshire C., Vanderschalie J., Bradway D., Gezon H.M. & Cheevers W.P. 1994. Evaluation of agar gel immunodiffusion serology using caprine and ovine lentiviral antigens for detection of antibody to caprine arthritis-encephalitis virus. *J. Clin. Microbiol.* 32:243-245.
- Kwang J. & Cutlip R.C. 1992. Detection of antibodies to ovine lentivirus using a recombinant antigen derived from the *env* gene. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 183:1040-1046.
- Kwang J., Keen J., Cutlip R.C., Kim H.S. & Concha-Bermejillo A. de la 1995. Serological diagnosis of caprine lentivirus infection by recombinant immunoassays. *Small Rumin. Res.* 16:171-177.
- Lairmore M.D., Akita G.Y., Russell H. & DeMartini J.C. 1987. Replication and cytopathic of ovine lentivirus strains in alveolar macrophages correlate with *in vivo* pathogenicity. *J. Virol.* 61(12):4038-4042.
- Lairmore M.D., Poulson J.M., Aducci T.A. & DeMartini J.C. 1988. Lentivirus-induced lymphoproliferative disease. Comparative pathogenicity of phenotypically distinct ovine lentivirus strains. *Am. J. Pathol.* 130:80-90.
- Legastelois I., Cordier G., Cozon G., Cadore J.L., Guigen F., Greenland T. & Mornex J.F. 1996a. Visna-maedi virus-induced expression of interleukin-8 gene in sheep alveolar cells following experimental *in vitro* and *in vivo* infection. *Res. Virol.* 147:191-197.
- Legastelois I., Leroux C., Levrey H. & Mornex J. F. 1996b. Bases moléculaires des maladies liées aux lentiviruses. *Cahiers Agricultures* 5:89-98.
- Lerondelle C. 1988. Mammary infection caused by Caprine Arthritis Encephalitis Virus (CAEV). *Sci. Vét. Méd. Comp.* 90:139-143.
- Leroux C., Vuillermoz S., Mornex J.F. & Greenland T. 1995. Genomic heterogeneity in the *pol* region of ovine lentivirus obtained from bronchoalveolar cells of infected sheep from France. *J. Gen. Virol.* 76:1533-1537.
- Leroux C., Chastang J., Greenland T. & Mornex J.F. 1997a. Genomic heterogeneity of small ruminant lentiviruses: existence of heterogeneous populations in sheep and of the same lentiviral genotypes in sheep and goats. *Arch. Virol.* 142:1125-1137.
- Leroux C., Lerondelle C, Chastang J. & Mornex J.F. 1997b. RT-PCR detection of lentiviruses in milk or mammary secretions of sheep or goats from infected flocks. *Vet. Research.* 28(2):115-121.
- Lichtensteiger C.A., Cheevers W.P. & Davis W.C. 1993. CD8+ cytotoxic T-lymphocytes against antigenic variants of caprine arthritis encephalitis virus. *J. Gen. Virol.* 74:2111-2116.
- Luján L., Begara I., Collie D.D.S. & Watt N.J. 1994. Ovine lentivirus (maedi-visna virus) protein expression in sheep alveolar macrophages. *Vet. Pathol.* 31:695-703.
- MacKenzie R.W., Oliver R. E. & Rooney J.P. 1987. A successful attempt to raise goat kids free of infection with caprine arthritis encephalitis virus in an endemically infected goat herd. *N. Z. Vet. J.* 35:184-186.
- Marchesin D.M., Moojen V., Ravazzolo A.P. 1998. Caracterização molecular do gene *gag* de amostras do vírus da artrite-encefalite caprina (CAEV) isoladas de animais naturalmente infectados no Rio Grande do Sul, Brasil. *Pesq. Vet. Bras.* 18:119-126.
- Marsh H. 1923. Progressive pneumonia in sheep. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 62:458-473.
- McGuire T.C., Norton L.K., O'Rourke K.I. & Cheevers W.P. 1988. Antigenic variation of neutralization sensitive epitopes of caprine arthritis-encephalitis lentivirus during persistent infection. *Virol.* 62:3488-3492.
- Mdurvwa E.G., Ogunbiyi P.O., Gakou H.S. & Reddy P.G. 1994. Pathogenic mechanisms of caprine arthritis-encephalitis virus. *Vet. Res. Commun.* 18:483-490.
- Melo A.C.M. & Franke C.R. 1997. Soroprevalência da Artrite-Encefalite Caprina (CAE) no rebanho caprino leiteiro da região da Grande Fortaleza, Ceará, Brasil. *Ciência Rural, Santa Maria*, 27:113-117.
- Milczewski V., Sotomaio C., Reischak D. & Von Groll A. 1997. Relato do primeiro isolamento do vírus maedi-visna no Estado do Paraná. In: XXV Congr. Bras. Med. Vet., p. 179. (Resumo)
- Mitchell D.T. 1915. Investigations into jaagziekte or chronic catarrhal pneumonia of sheep. *Dir. Vet. Educ. Res.*, 3rd and 4th Report, Union of South Africa, p. 585.
- Moojen V., Soares H.C., Ravazzolo A.P., Pizzol M. & Gomes, M. 1986. Evidência de infecção pelo lentivirus (maedi/visna – Artrite-encefalite Caprina) em caprinos no Rio Grande do Sul, Brasil. *Arq. Fac. Med. Vet. UFRGS* 1: 77-78.
- Mornex J.F., Lena P., Loire R., Cozon G., Greenland T., Guiguen F., Jacquier M.F. & Cordier G. 1994. Lentivirus-induced interstitial lung disease: pulmonary pathology in sheep naturally infected by the visna-maedi virus. *Vet. Res.* 25:478-488.
- Motha, M.X.J. & Ralston, J.C. 1994. Evaluation of ELISA for detection of antibodies to CAEV in milk. *Vet. Microbiol.*, 38: 359-367.
- Mwaengo D.M., Grant R.F., De Martini J. C. & Carlson J. D. 1997. Envelope glycoprotein nucleotide sequence and genetic characterization of North American Ovine Lentiviruses. *Virology*, 238:135-144.
- Nakagawa M., Motoi Y., Iizuka M. & Azuma R. 1971. Histopathology of enzootic chronic polyarthritis of goats in Japan. *Nat. Inst. Animal Health Quarterly* 11:191-200.

- Narayan O. & Cork L.C. 1985. Lentiviral diseases of sheep and goats: Chronic pneumonia, leukoencephalomyelitis and arthritis. *Rev. Infect. Dis.* 7:89-97.
- Narayan O., Clements J.E., Strandberg J.D., Cork L.C. & Griffin D.E. 1980. Biological characterization of virus causing leukoencephalitis and arthritis in goats. *J. Gen. Virol.* 50:69-79.
- Narayan O., Kennedy-Stoskopf S., Sheffer D., Griffin D.E. & Clements J.E. 1983. Activation of caprine arthritis-encephalitis virus expression during maturation of monocytes to macrophages. *Inf. Immun.* 41:67-73.
- Narayan O., Sheffer D., Griffin D.E., Clements J. & Hess J. 1984. Lack of neutralizing antibodies to caprine arthritis-encephalitis lentivirus in persistently infected goats can be overcome by immunization with inactivated *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Virol.* 49:349-355.
- Narayan O., Zink C.M., Gorrel M., McEntee M., Sharma D. & Adams R. 1992. Lentivirus induced arthritis in animals. *J. Rheumatol.* 32(S):25-32.
- Narayan O., Joag S.V., Chebloune Y., Zink M.C. & Clements, J.E. 1997. Visna-maedi: the prototype lentiviral disease. *Viral Pathogenesis*, p. 657-668. Edited by N. Nathanson. Lippincott-Raven, Philadelphia.
- Norman S. & Smith M.C. 1983. Caprine arthritis-encephalitis: review of the neurologic form in 30 cases. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 182:1342-1345.
- OIE/FAO. 1997. *Animal Health Yearbook*, 36 FAO.
- Oliver R., Cathcart A., McNiven R., Poole W. & Robati G. 1985. Infection of lambs with CAEV by feeding milk from infected goats. *Vet. Rec.* 19:83.
- Oliver R.E., Gorham J.R., Parish S.F., Hadlow W.J. & Narayan O. 1981. Ovine progressive pneumonia: pathologic and virologic studies on the naturally occurring disease. *Am. J. Vet. Res.* 42:1554-1559.
- Pepin M., Vitu C., Russo P., Mornex J.F. & Peterhans E. 1998. Maedi-visna virus infection in sheep: a review. *Vet. Res.* 29(3-4):341-367.
- Pereira M.F. 1995. Artrite-encefalite caprina a vírus (CAE) - estudo anatomopatológico e imuno-histoquímico em cabras naturalmente infectadas. Escola de Veterinária da UFMG, Belo Horizonte. 64p. (Dissertação)
- Peretz G., Asso J. & Devillechaise P. 1993. Le C.A.E.V.: revue des connaissances actuelles et consequences pratiques. *Rev. Méd. Vét.* 144:93-98.
- Perry L.L., Wilkerson M.J., Hullinger G.A. & Cheevers W.P. 1995. Depressed CD4+ T lymphocytes proloferative response and enhanced antibody response to viral antigen in chronic lentivirus-induced arthritis. *J. Infect. Dis.* 171:328-334.
- Pinheiro R.R., Alves F.S.F., Girão E.S., Medeiros L.P. & Girão, R.N. 1996. Presença da artrite encefalite caprina (CAEV) em Teresina, Piauí. In: XXIV Congr. Bras. Med. Vet., p. 161. (Resumo)
- Pinheiro R.R., Egito A.S., Santa Rosa J. & Pinheiro A.A. 1989. Artrite-encefalite caprina viral (CAEV). Comunicado Técnico 19, Embrapa-CNPC, Sobral, CE. 5p.
- Power C., Richardson S., Briscoe M. & Pasick J. 1995. Evaluation of two recombinant maedi-visna virus proteins for use in an enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of serum antibodies to ovine lentiviruses. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2:631-633.
- Quérat G., Barban V., Sauze N., Filipi P., Vigne R., Russo P. & Vitu C. 1984. Highly lytic and persistent lentiviruses naturally present in sheep with progressive pneumonia are genetically distinct. *J. Virol.* 52: 672-679.
- Quérat G., Audoly G., Sonigo P. & Vigne R. 1990. Nucleotide sequence analysis of SA-OMVV, a visna-related ovine lentivirus: phylogenetic history of lentiviruses. *Virology* 175:434-447.
- Rajya B.S. & Singh C. M. 1964. The pathology of pneumonia and associated respiratory disease of sheep and goats. I. Occurrence of Jaagsiekte and Maedi in sheep and goats in India. *Am. J. Vet. Res.* 25:61-67.
- Ramos O.S., Silva A.C.S., Montenegro A.J.D., Freitas J.A. & Watanabe N.A. 1996. Anticorpos para o vírus da artrite encefalite caprina no município de Castanhal/Pará. *Bol. Fac. Ciênc. Agrar. Pará* 25:107-111.
- Ravazzolo A.P., Marchesin D., Caldas A.P., Vieira L.A., Moojen V. & Quérat G. 1995. Detection of brazilian isolates of visna-maedi and caprine arthritis-encephalitis virus by polymerase chain reaction. In: V Enc. Virol., p. B-15. (Resumo)
- Reddy P.G., Sapp W.J. & Heneine W. 1993. Detection of caprine arthritis-encephalitis virus by polymerase chain reaction. *J. Clin. Microbiol.* 31:3042-3043.
- Reischak D. 2000. Lentivírus de pequenos ruminantes: imunofluorescência utilizando isolados brasileiros para diagnóstico sorológico de infecção em ovinos e caprinos. Rio Grande do Sul: Faculdade de Veterinária da UFRGS, 132p. Dissertação.
- Reyburn T.H., Roy J.D., Blacklaws A.B., Sargan R.D. & McConnell I. 1992a. Expression of maedi-visna virus major core protein, p25: development of a sensitive p25 antigen detection assay. *J. Virol. Methods* 37:305-320.
- Reyburn T.H., Roy J.D., Blacklaws A.B., Sargan R.D., Watt J.N. & McConnell I. 1992b. Characteristics of the T Cell-mediated Immune Response to Maedi-Visna Virus. *Virology* 191:1009-1012.
- Rimstad E., East N.E., Torten M., Higgins J., Derock E. & Pedersen N.C. 1993. Delayed seroconversion following naturally acquired caprine arthritis-encephalitis virus infection in goats. *Am. J. Vet. Res.* 54:1858-1862.
- Rimstad E., East N., Derock E., Higgins J. & Pedersen N.C. 1994. Detection of antibodies to caprine arthritis-encephalitis virus using recombinant gag proteins. *Arch. Virol.* 134:345-356.
- Robinson W.F. & Ellis T.M. 1984. The pathological features of an interstitial pneumonia of goat. *J. Comp. Pathol.* 94:55-64.
- Rosati S., Kwang J., Tolari F. & Keen J.E. 1994. A comparison of whole virus and recombinant transmembrane ELISA and immunodiffusion for detection of ovine lentivirus antibodies in Italian sheep flocks. *Vet. Res. Commun.* 18:73-80.
- Rowe J.D. & East N.E. 1997. Risk factors for transmission and methods for control of Caprine Arthritis-Encephalitis virus infection. *Vet. Clin. North Am.: Food Anim. Pract.* 13:34-53.
- Rowe J.D., East N.E., Thurmond M.C. & Frantil, C.E. 1991. Risk factors associated with Caprine Arthritis-Encephalitis virus infection in goats on California dairies. *Am. J. Vet. Res.* 52:510-514.
- Ruff G. & Lazary S. 1988. Evidence for linkage between the caprine leucocyte antigen (CLA) system and susceptibility to CAE virus induced arthritis in goats. *Immunogenetics* 28:303-309.
- Russo P., Vitu C., Bourgogne A., Vignoni M., Abadie G., David V. & Pépin M. 1997. Caprine Arthritis-Encephalitis virus: detection of proviral DNA in lactoserum cells. *Vet. Rec.* 140:483-484.
- Saraiva Neto A.O., Castro R.S, Birgel E.H. & Nascimento S.A. 1995. Estudo soro-epidemiológico da artrite-encefalite caprina em Pernambuco. *Pesq. Vet. Bras.* 15:121-124.
- Schroeder B.A., Oliver R.E. & Cathcart A. 1985. The development and evaluation of an ELISA for detection of antibodies to Caprine Arthritis-Encephalitis virus in goat serum. *N. Z. Vet. J.* 33:213-219.
- Sigurdardóttir B. & Thormar H. 1964. Isolation of a viral agent from the lungs of sheep affected with maedi. *J. Infect. Dis.* 114:55-60.
- Sigurdsson B., Thormar H. & Pálsson P.A. 1960. Cultivation of visna virus in tissue culture. *Arch. Ges. Virusforsch.* 10:368-381.
- Simard C. & Briscoe M. 1990. An enzyme-linked immunosorbent assay for detection of antibodies to maedi-visna virus in sheep. II. Comparison to conventional agar gel immunodiffusion test. *Can. J. Vet. Res.* 54:451-456.
- Smith M.C. & Cutlip R. 1988. Effects of infection with caprine arthritis-encephalitis virus on milk production in goats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 193:63-67.
- Sotomaior C. & Milczewski V. 1997. Relato de um rebanho ovino infectado pelo vírus maedi-visna no Estado do Paraná. In: XXV Congr. Bras. Med. Vet., p. 179. (Resumo)
- Souza G.J.G. & Alves F.S.F. 1999. Inquérito sorológico preliminar sobre a artrite encefalite caprina no Estado da Paraíba. In: XIV Congr. Estad. Med. Vet., p. 221. (Resumo)
- Stünzi H., Büch H.F., Le Roy H.L. & Leemann W. 1964. Endemische arthritis chronica bei Ziegen. *Schweizer Archiv Für T-ierärkuden* 106:778-788.
- Teixeira M.F.S., Veronique L., Mselli-Lakahl L., Chettab A., Chebloune Y. &

- Mornex J. F. 1997. Immortalization of caprine fibroblasts permissive for replication of small ruminant lentiviruses. *Am. J. Vet. Res.* 58(6):579-584.
- Thormar H. 1965. A comparison of visna and maedi viruses. I. Physical, chemical and biological properties. *Res. Vet. Sci.* 6:17-129.
- Thormar H. & Helgadottir H. 1965. A comparison of visna and maedi viruses. II. Serological relationships. *Res. Vet. Sci.* 6:456-465.
- Travassos C.E., Benoit C., Valas S., Silva A.G., Perrin G. & da-Silva A. 1998. Detection of caprine arthritis encephalitis virus in white blood mononuclear cells and semen of experimentally infected ducks. *Vet. Res.* 29(6):579-584.
- Travassos C.E., Benoit C., Valas S., Silva A.G. & Perrin G. 1999. Caprine arthritis encephalitis virus in semen of naturally infected bucks. *Small Rum. Res.* 32(2):101-106.
- Valas S., Benoit C., Guionaud C., Perrin G. & Mamoun R.Z. 1997. North-american and french caprine arthritis-encephalitis viruses emerge from ovine maedi-visna viruses. *Virology* 237:307-318.
- Valas S., Benoit C., Baudry C., Perrin G. & Mamoun R.Z. 2000. Variability and immunogenicity of caprine arthritis-encephalitis virus surface glycoprotein. *J. Virol.* 74(13):6178-6185.
- Vidal C.E.S. 1997. Evaluation of an indirect-enzyme linked immunosorbent assay for detection of antibodies to caprine arthritis-encephalitis virus. University of Edinburgh. Edinburgh. 128p. (Dissertação)
- Vitu C., Russo P., Filippi P., Vigne R., Querat G. & Giauffret A. 1982. Une technique ELISA pour la detection des anticorps anti-virus maedi-visna. Etude comparative avec l'immunodiffusion en gelose et la fixation du complement. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 5:469-481.
- Wain-Hobson S., Sonigo P., Guyader M., Gazit A. & Henry, M. 1995. Erratic G@A hypermutation within a complete caprine arthritis-encephalitis virus (CAEV) provirus. *Virology* 209:297-303.
- Weinhold E., Müller A. & Leuchte S. 1974. Visna-virus-ähnliche Partikel in der Kultur von Plexus chorioideus-Zellen einer Ziege mit visna-Symptomen. *Zbl. Vet. Med. B.* 21: 32-36.
- Werling D., Lanqhans W. & Geary N. 1994. Caprine arthritis, encephalitis virus infection changes caprine blood monocytes responsiveness to lipopolysaccharide stimulation in vitro. *Vet. Immun. Immunopath.* 43:401-411.
- Woodward T.M., Carlson J.O, Concha-Bermejillo A. & DeMartini J.C. 1995. Biological and genetic changes in ovine lentivirus strains following passage in isogenic twin lambs. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Human Retrovirol.* 8:124-133.
- Woodward T.M., Gaskin J.M., Poulos P.W., MacKay R.J. & Burridge M.J. 1982. Caprine arthritis-encephalitis: clinicopathologic study. *Am. J. Vet. Res.* 43:2085-2096.
- Yilma T., Owens S. & Adams D.S. 1988. High levels of interferon in synovial fluid of retrovirus-infected goats. *J. Interf. Res.* 8:45-50.
- Zanoni R., Krieg A. & Peterhans E. 1989. Detection of antibodies to caprine arthritis-encephalitis virus by protein G Enzyme-Linked Immunosorbent Assay and immunoblotting. *J. Clinical Microbiol.* 27:580-582.
- Zanoni R.G. 1998. Phylogenetic analysis of small ruminant lentiviruses. *J. Gen. Virol.* 79:1951-1961.
- Zanoni R.G., Nauta I.M., Kuhnert P., Pauli U., Pohl B. & Peterhans E. 1992. Genomic heterogeneity of small ruminant lentiviruses detected by PCR. *Vet. Microbiol.* 33:341-351.
- Zanoni R.G., Vogt H.R., Pohl B., Böttcher J, Bommeli W. & Peterhans E. 1994. An ELISA based on whole virus for the detection of antibodies to small-ruminant lentiviruses. *J. Vet. Med. B.* 41:662-669.
- Zink M.C., Narayan O., Kennedy P.G.E. & Clements J.E. 1987. Pathogenesis of visna-maedi and caprine arthritis-encephalitis: new leads on the mechanism of restricted virus replication and persistent inflammation. *Vet. Immun. Immunopathol.* 15:167-180.
- Zink M.C., Yager J.A. & Myers J.D. 1990. Pathogenesis of Caprine Arthritis-Encephalitis virus: cellular localization of viral transcripts in tissues of infected goats. *Am. J. Pathol.* 136:843-854.