



FeLV – eziologia

Oncornavirus, sottofamiglia retrovirus, riconosciuto come agente di linfosarcomi nel gatto nel 1964 (Jarrett *et al.*, 1964)

Oltre al gatto domestico anche il gatto selvatico e la lince sono suscettibili

Associato a diverse patologie del sistema ematopoietico e linfoide: linfosarcomi, leucemie, anemia, aplasie midollari, immunodeficienze

Classificazione dei virus della famiglia delle Retroviridae

Genere	Specie
Retrovirus dei mammiferi di tipo B	Virus del tumore mammario del topo
Retrovirus dei mammiferi di tipo C (Gammaretrovirus)	Virus della leucemia murina Virus della leucemia felina Virus del sarcoma felino (difettivo)
Retrovirus aviari di tipo C	Virus della leucosi aviare Virus della eritroblastosi aviare Virus della mieloblastosi aviare Virus del sarcoma di Rous
Retrovirus di tipo D	Retrovirus di tipo D delle scimmie
BHLV – HTLV retrovirus	Virus della leucosi enzootica bovina Human T-lymphotropic virus 1 e 2
Spumavirus	Simian foamy virus Virus sinciziale bovino Virus sinciziale felino
Lentivirus	Maedi Visna Virus Virus della artrite-encefalite caprino Virus dell'anemia infettiva equina HIV 1 e 2, SIV Virus dell'immunodeficienza bovina Virus dell'immunodeficienza felina

FeLV – eziologia

ssRNA, circondato da un core proteico e da envelope

**DNA polimerasi RNA-dipendente (transcrittasi inversa)
produzione di copia di DNA dell'RNA virale, che si
integra nel genoma dell'ospite (provirus)**

**replica in tessuti diversi: midollo osseo, epitelio
respiratorio, digerente, ghiandole salivari**

FeLV – eziologia

Oltre a FeLV esogeno, nel gatto domestico esistono 2 gamma retrovirus endogeni:

- enFeLV, originatosi dalla predazione di topi infetti da MuLV, integratosi nel genoma delle cellule germinali del gatto e pertanto trasmesso normalmente a tutta la progenie. Ha genoma incompleto, non è in grado di replicare autonomamente.

- RD114, originatosi dalla predazione di primati. E' in grado di replicare autonomamente, non è patogeno per il gatto

FeLV – eziologia

4 sottogruppi virali: A, B, C, T

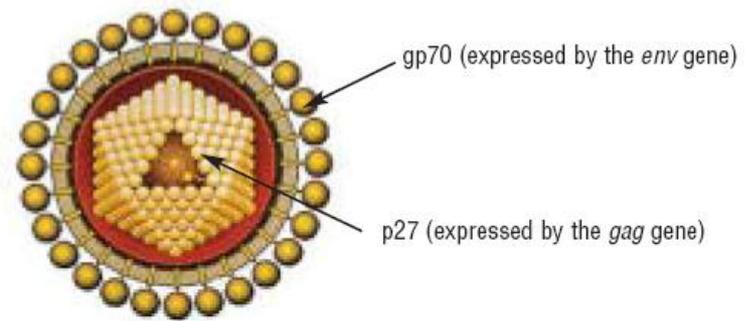
Solo il sottogruppo A viene trasmesso ed è presente in tutti i casi di infezione, solo o associato ad altri sottotipi

FeLV-B deriva dalla ricombinazione di FeLV-A con enFeLV

FeLV-C deriva da mutazioni del gene *env*

FeLV T, con tropismo per i linfociti T

FeLV – eziologia



PROTEINE VIRALI

Tipo	Gene codificante	Localizzazione	Funzioni
p15	<i>gag</i>	core	effetti citotossici, formazione di immunocomplessi responsabili della comparsa di Ab non neutralizzanti, evidenziabili da ELISA (p27)
p12			
p27			
p10			
RT	<i>pol</i>		trascrittasi inversa
gp70	<i>env</i>	envelope	Ag sottogruppo-specifici, responsabili della comparsa di Ab neutralizzanti, evidenziabili da VN e ELISA (gp70, p45)
p15e			Immunosoppressione

FeLV – eziologia

Sottogruppo	Frequenza in gatti FeLV	Patologie associate	Replicazione <i>in vitro</i>
A	100%	neoplasie	gatto
B	30% - 50%, sempre associato a FeLV-A	potenzia oncogenicità FeLV-A	gatto, cane, bovino, uomo
C	1% - 3%	azione soppressiva sul midollo	gatto, cane, cavia, bovino, suino, uomo

FeLV – epidemiologia

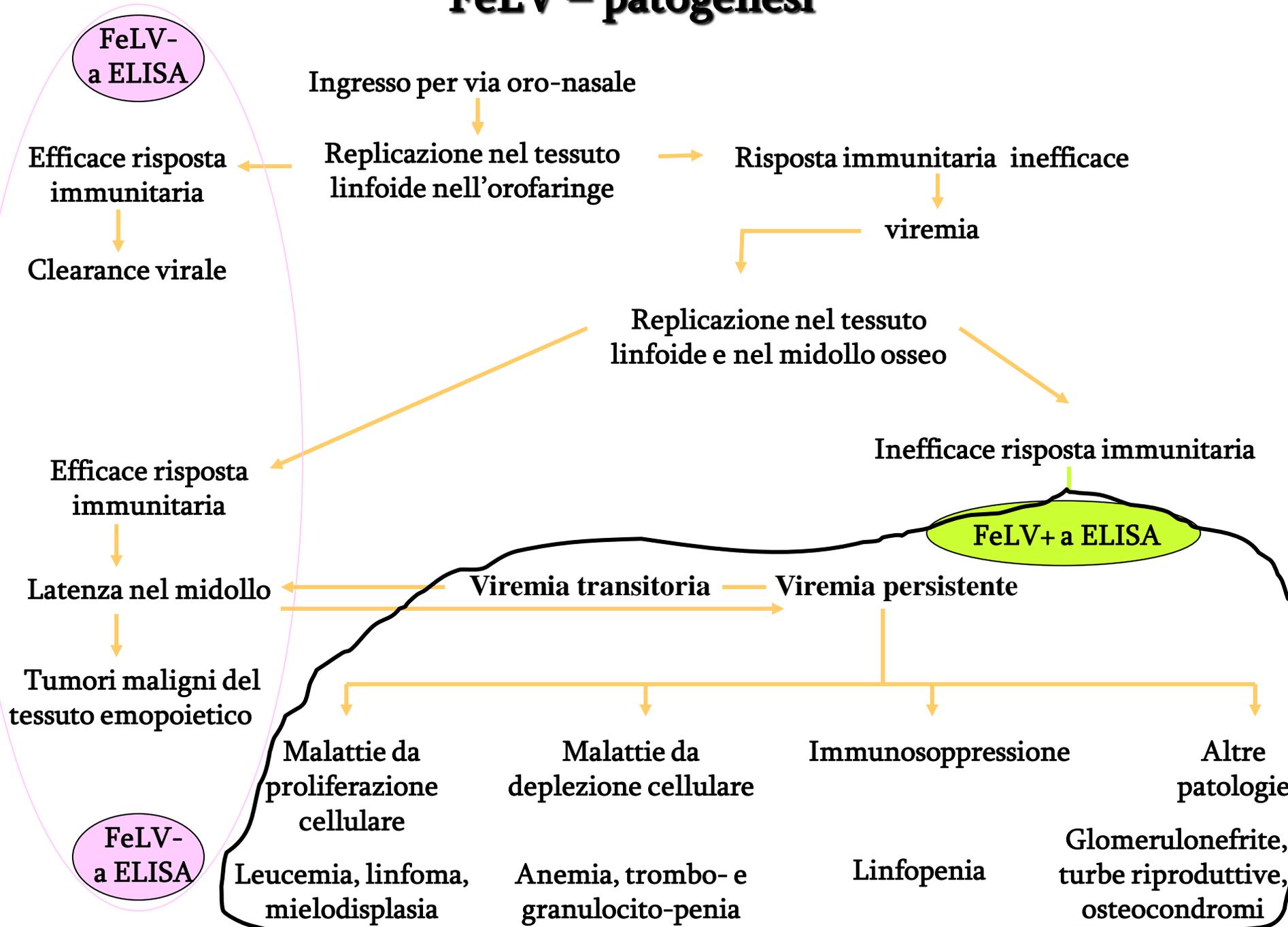
- ✓ **Scarsa resistenza del virus nell'ambiente**
- ✓ **Trasmissione per contatto diretto, soprattutto tramite la saliva (condivisione ciotole, lettiere, grooming e secondariamente morso). Il virus è presente, con titoli minori, anche in feci, urina, liquido lacrimale, latte**
- ✓ **Trasmissione transplacentare in gatte viremiche**
- ✓ **Possibile la trasmissione iatrogena**
- ✓ **Cuccioli più suscettibili, ininfluenti sesso e razza. Altri fattori di rischio: densità e condizioni igieniche**
- ✓ **Gatti con viremia e eliminazione persistenti sono la principale fonte di infezione e di mantenimento del virus**

FeLV – epidemiologia

PROVINCIA	PERIODO	ESAMINATI	FeLV +	FIV +	FeLV & FIV +
VE	03/2002 – 02/2003	116	6 (5.2%)	14 (12.1%)	1 (0.9%)
VE-PD	07/2005 – 02/2006	275	7 (2.5%)	20 (7.3%)	0

Risultati di indagini sierologiche nei confronti di retrovirus felini in Regione Veneto

FeLV – patogenesi



FeLV – infezione persistente

Prima replicazione nell'orofaringe → linfociti
→ replicazione in particolare nel midollo osseo
→ rilascio di virus e Ag p27 in circolo
→ replicazione in diversi tessuti (epitelio del tratto respiratorio superiore, intestino, ghiandole salivari)

Il tempo che intercorre fra infezione e comparsa del virus nel sangue è variabile (2 – 30 settimane)

I gatti con infezione persistente sono ELISA+, IFA+ PCR+, virus +, non hanno Ab neutralizzanti e sono “immunotolleranti”

FeLV – infezione persistente

I fattori che maggiormente influenzano il decorso dell'infezione (guarigione o infezione persistente) sono: età dei soggetti (feto > cucciolo > giovane > adulto), risposta immunitaria, dose infettante, sottotipi virali

Le conseguenze più comuni dell'infezione sono immunosoppressione, anemia, linfomi. Nel 70% - 90% dei casi si ha insorgenza di malattia nell'arco di 18 – 36 mesi, talvolta anche più tardi. Vi sono casi in cui lo stato di viremia persistente rimane asintomatico per tempi indefiniti

FeLV – Patogenesi

Immunosoppressione grave: atrofia timica, linfopenia, neutropenia, funzionalità anomala dei neutrofili, calo CD4+ e (più marcato) CD8+



- **insorgenza infezioni alle quali di norma il gatto è resistente (es. *Salmonella* spp.)**
- **insorgenza sintomi da infezioni normalmente asintomatiche (es. *T. gondii*)**
- **aggravarsi sintomatologia da infezioni già in atto (es. *M. haemofelis*)**
- **cronicizzazione lesioni (es . stomatiti, riniti, ascessi sottocutanei)**

FeLV – patogenesi

Per ragioni non conosciute un buon 50% delle proteine del core sintetizzate nelle cellule infette non sono incorporate in nuovi virioni ma vengono rilasciate dalle cellule come Ag liberi

FeLV – infezione transitoria

Dopo infezione dell'orofaringe il virus può, in seguito a una viremia transitoria (che può durare pochi giorni o poche settimane e durante la quale vi è escrezione virale), dare origine ad una infezione latente.

Il virus scompare dal circolo in seguito alla risposta anticorpale → - a ELISA , IF e PCR rivolta a amplificare RNA virale

FeLV – infezione latente

Si può stabilire a livello di midollo osseo, milza, linfonodi, piccolo intestino, ghiandola mammaria, dopo superamento di viremia transitoria. Tale condizione si sviluppa in \pm 50% dei gatti infetti, dopo l'insorgenza di Ab neutralizzanti, e può durare anche per tempi lunghi (> 3 anni)

La produzione virale è condizionata dal numero di cellule infette e dagli Ab. Di norma è insufficiente per dare viremia ed eliminazione, segnalata però trasmissione dell'infezione da gatta con infezione latente a cuccioli tramite il latte

Soggetti con infezione latente risultano in genere – a ELISA e IF nel sangue o nel midollo; possono essere individuati tramite PCR per provirus (DNA) o isolamento virus su colture cellulari

FeLV - patogenesi

Meccanismi alla base della trasformazione cellulare neoplastica:

- **attivazione di oncogeni cellulari (ad es. *myc*) per inserzione del genoma virale in posizione adiacente → proliferazione incontrollata**
- **incorporazione di oncogeni cellulari con formazione di un virus ricombinante. Le sequenze oncogene sono poi riarrangiate e attivate**

FeLV - malattie associate

FeLV può causare proliferazione neoplastica delle

cellule linfoidi

cellule mieloidi

Linfosarcoma timico/mediastinico

Leucemia mieloide

Linfosarcoma multicentrico

Linfosarcoma tratto alimentare

Leucemia linfoide

FeLV - malattie associate

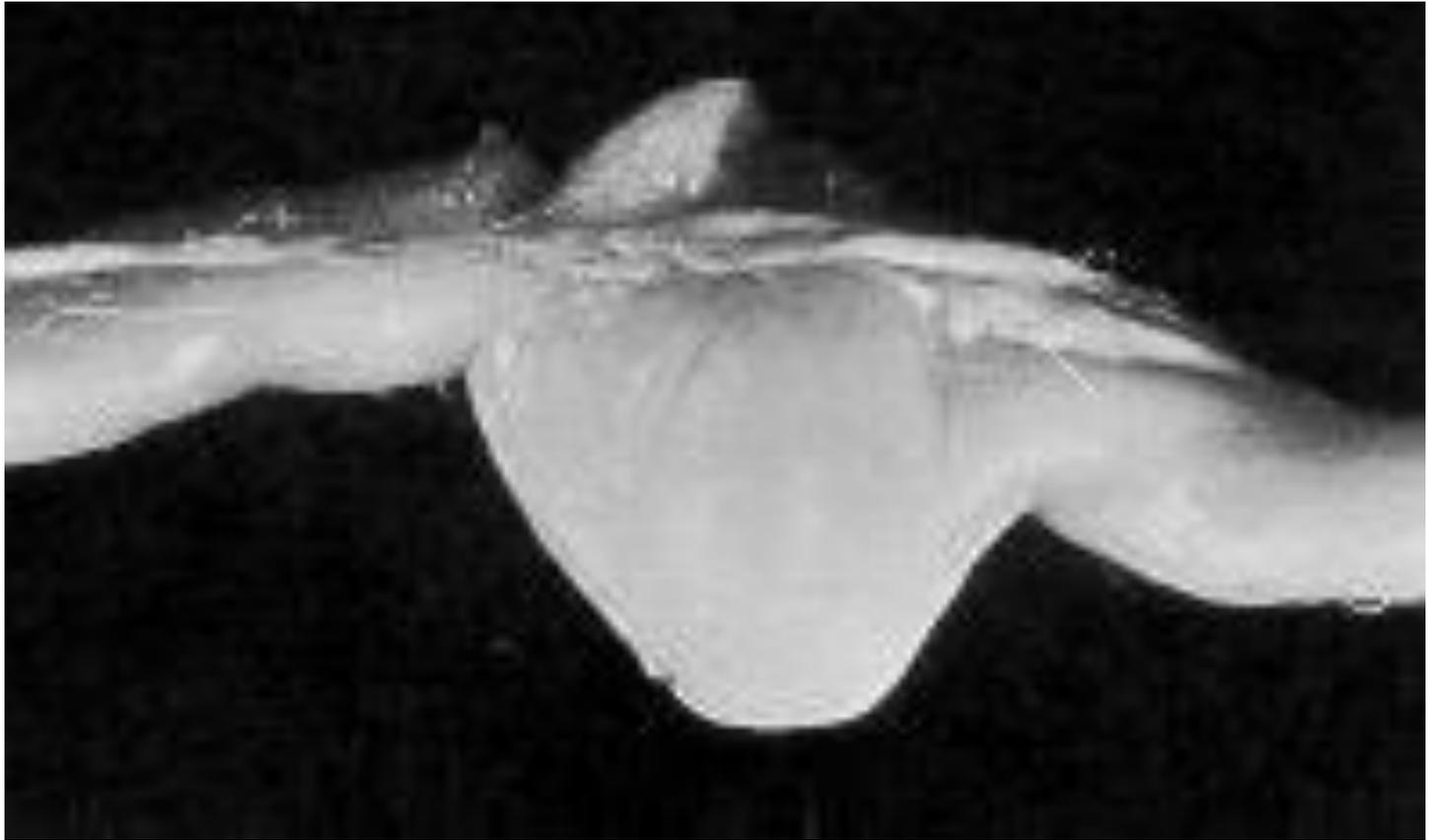
Linfosarcoma timico: più frequente in soggetti giovani. Coinvolti solo linfociti T. Sintomi legati soprattutto all'aumento di volume

→ compressione di esofago, trachea, polmoni

Linfosarcoma del tratto intestinale: Più frequente in soggetti adulti. Coinvolti linfociti B che formano masse tumorali lungo il digerente, più frequentemente tenue, cieco, colon, talvolta con coinvolgimento di reni e vescica. Sintomi associati ad occlusione intestinale



Linfosarcomi a livello intestinale



Linfosarcoma nella parete dell'ileo

FeLV - malattie associate

Linfosarcoma multicentrico: coinvolto il tessuto linfoide in tutto l'organismo. Infiltrazione linfoide a carico dei linfonodi, che sono ingrossati, a carico della milza e occasionalmente del fegato

Leucemia linfoide: coinvolto primariamente il midollo osseo con danni all'emopoiesi. Cellule leucemiche per via ematica passano ad organi vari (fegato, milza). Quadro ematologico che presenta aumento dei leucociti, anemia, trombocitopenia. Sintomi: epatomegalia, splenomegalia (più raro l'ingrossamento dei linfonodi), febbre intermittente, fatti emorragici a carico di cute e mucose

FeLV - malattie associate

Fibrosarcomi multipli in giovani gatti viremici sono talvolta associati a infezione da FeSV (Feline Sarcoma Virus), virus che deriva da ricombinazione del genoma di FeLV-A con oncogeni cellulari.



FeLV - malattie associate

Anemia (soprattutto con virus sottogruppo C), come conseguenza della distruzione immuno-mediata degli eritrociti, di interferenza nel trasporto del gruppo eme, del blocco della differenziazione o distruzione dei progenitori eritroidi nel midollo osseo.

Normocromica, normocitica o macrocitica, conta leucocitaria normale, ematocrito < 15%, midollo normocellulare, o ipocellulare con rapporto cellule mieloidi / eritroidi aumentato

FeLV – diagnosi

- ✓ **ELISA: ricerca Ag p27 libero nel sangue; kit utilizzabili in ambulatorio. Evidenzia Ag in uno stadio precoce**
- ✓ **IF: ricerca Ag p27 nel sangue associato a leucociti. Evidenzia Ag in uno stadio secondario di infezione**
- ✓ **PCR per RNA: risultati sovrapponibili a ELISA**
- ✓ **PCR per DNA (provirus): evidenzia infezioni latenti**
- ✓ **Isolamento virale**
- ✓ **VN**
- ✓ **Diagnosi indiretta: ELISA, ricerca Ab anti gp70 (Falsi + dovuti alla produzione di Ab contro retrovirus endogeni)**

FeLV – diagnosi

Vi è una certa percentuale di gatti “discordanti” che risultano + a Elisa (p27) e – a test di conferma (IF o ricerca virus) → spiegazioni:

- ✓ specificità ($\pm 98\%$) ELISA → (ripetizione test)**
- ✓ in fase iniziale di infezione o in fase di guarigione ci può essere in circolo una quantità sufficiente di Ag p27 libero ma non di virus o Ag associato a cellule → ripetizione test dopo 4 – 12 sett.**
- ✓ localizzazione del virus in siti (es. ghiandola mammaria) da dove viene rilasciato in circolo Ag p27 ma non virus. In tal caso la condizione di “discordanza” può durare a lungo (anni), con rischio di ripristino dell’escrezione virale, viremia, comparsa di malattie FeLV associate**

FeLV – Profilassi

Profilassi diretta basata sulla separazione di gatti indenni da gatti infetti

Diagnosi su soggetti di nuova introduzione

Profilassi indiretta: vaccini spenti, a subunità virali, ricombinanti

Efficacia non soddisfacente

Non interferiscono con esiti dei test sierologici

FeLV – Profilassi

Profilassi indiretta:

- **vaccini spenti (Fevaxyn)**
- **a subunità virali (Leucofeligen, p45; Leukocell 2, gp70 e FOCMA)**
- **ricombinanti (Purevax, canary poxvirus che esprime gag e env)**

FeLV – Terapia

Antivirali:

- **interferon ω**
- **AZT(3'-azido-2',3'-dideoxythymidine), 5-10 mg/kg ogni 12h per os/s.c.**

abbassano carica virale, allungano sopravvivenza, migliorano stato sanitario

Cautela nell'uso di corticosteroidi (da considerare in caso di stomatiti)

**Antibiotici contro infezioni secondarie,
chemioterapia per cura linfomi**

What is feline leukaemia?

- It is caused by feline leukemia virus (FeLV), a retrovirus, which may induce depression of the immune system, anaemia and/or lymphoma.
- It affects cats worldwide. The prevalence of infection in Europe is low ($\leq 1\%$), but may exceed 20% locally.
- Over the past 25 years, the prevalence of FeLV infection has dropped considerably, thanks to reliable diagnostic tests and vaccines.

Infection

- Transmission of FeLV occurs through viral shedding (saliva, faeces, nasal secretions, milk) by infected cats.
- Transmission between cats occurs mainly through friendly contacts (mutual grooming), but also through biting.
- In large groups of cats, around 30-40% will develop persistent viraemia, 30-40% transient viraemia and 20-30% will seroconvert; a minority (~5%) shows antigenaemia in the absence of viraemia.
- In viraemic queens, pregnancy usually results in embryonic death, stillbirth or viraemic, 'fading' kittens.
- Young kittens are especially susceptible to FeLV infection. With age, cats become increasingly resistant.

Clinical signs

- The most common signs of persistently FeLV viraemic cats are:
 - Anaemia (mainly non-regenerative)
 - Immune suppression (predisposition to other infections)
 - Lymphoma (thymic, alimentary, multicentric or atypical)
- Less common:
 - Immune-mediated disease (haemolytic anaemia, glomerulonephritis, polyarthritis)
 - Chronic enteritis (crypt necrosis)
 - Reproductive disorders (foetal resorption, abortion, neonatal death and fading kittens)

- Peripheral neuropathies (anisocoria, mydriasis, Horner's syndrome, abnormal vocalisation, hyperesthesia, paresis, paralysis).

- Most persistently viraemic cats die within two to three years after diagnosis.

Diagnosis

- In low prevalence areas, positive in-practice test results may be false: positive test result in a healthy cat should be confirmed, preferably by PCR for provirus.
- Cats testing positive may overcome viraemia after a few weeks or months. FeLV positive cats without clinical signs should be retested later.
- Cats that have cleared FeLV from plasma will be negative by virus isolation, ELISA, immunochromatography and IFA, but remain positive by PCR for DNA and even for RNA at low levels.

Disease management

- Supportive therapy (including fluid therapy if required) and good nursing care.
- Secondary infections should be treated promptly.
- Feline interferon omega may reduce clinical signs and extend the survival time.
- AZT (azidothymidine) may be used, but side effects may occur.
- FeLV infected cats should remain indoors and receive a regular clinical check-up (every 6 months).
- Corticosteroids at high doses, other immune-suppressive or bone marrow-suppressive drugs should be avoided.
- The virus does not survive for long outside the host and is readily destroyed by disinfectants, soap, heating and drying.
- However, the virus may survive in faeces; it remains viable if kept moist at room temperature (e.g. in infected needles) or in refrigerated blood for transfusions.

Feline leukaemia

Vaccination recommendations

- All cats of uncertain FeLV status should be tested prior to vaccination.
- FeLV vaccine is a non-core component. However, all healthy cats with a potential risk of exposure (outdoor access, FeLV endemic area) should be vaccinated against FeLV.
- Kittens should be vaccinated at 8 to 9 weeks of age, with a second vaccination at 12 weeks, followed by a booster one year later.
- In view of the significantly lower susceptibility of older cats, FeLV boosters can be given every 2 to 3 years after the age of 3.
- Vaccination against common pathogens should be maintained. Inactivated vaccines are recommended in healthy, FeLV-positive cats.



Image courtesy of Hans Lutz

- Most persistently viraemic cats die within 2 to 3 years



Image courtesy of Tadeusz Frymus

- Anaemia in a cat with persistent FeLV infection



Image courtesy of IDEXX Laboratories, Inc.

- Cats should be tested for FeLV prior to vaccination



Image courtesy of Julia Beatty

- Alimentary lymphoma associated with FeLV



Image courtesy of Marian C Horzinek

- Thymic lymphoma filling the thorax of an FeLV infected cat