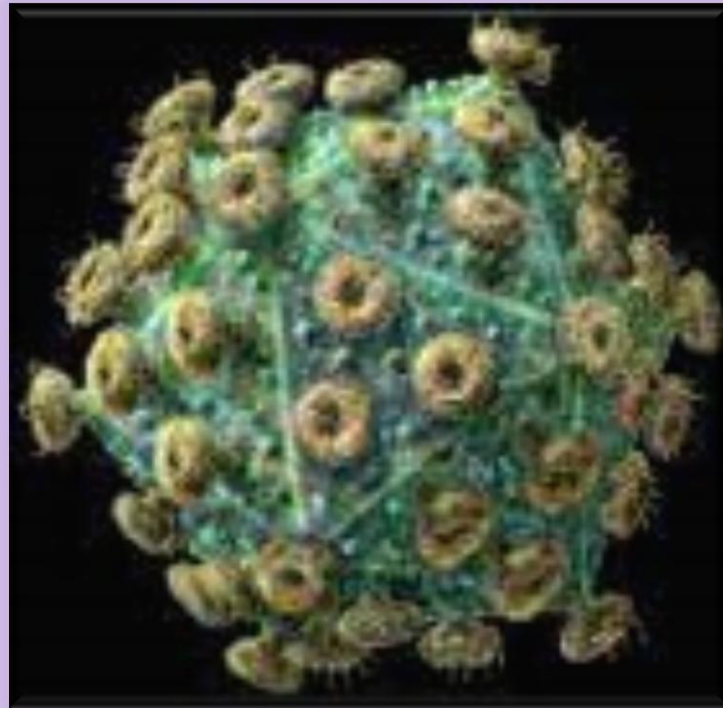


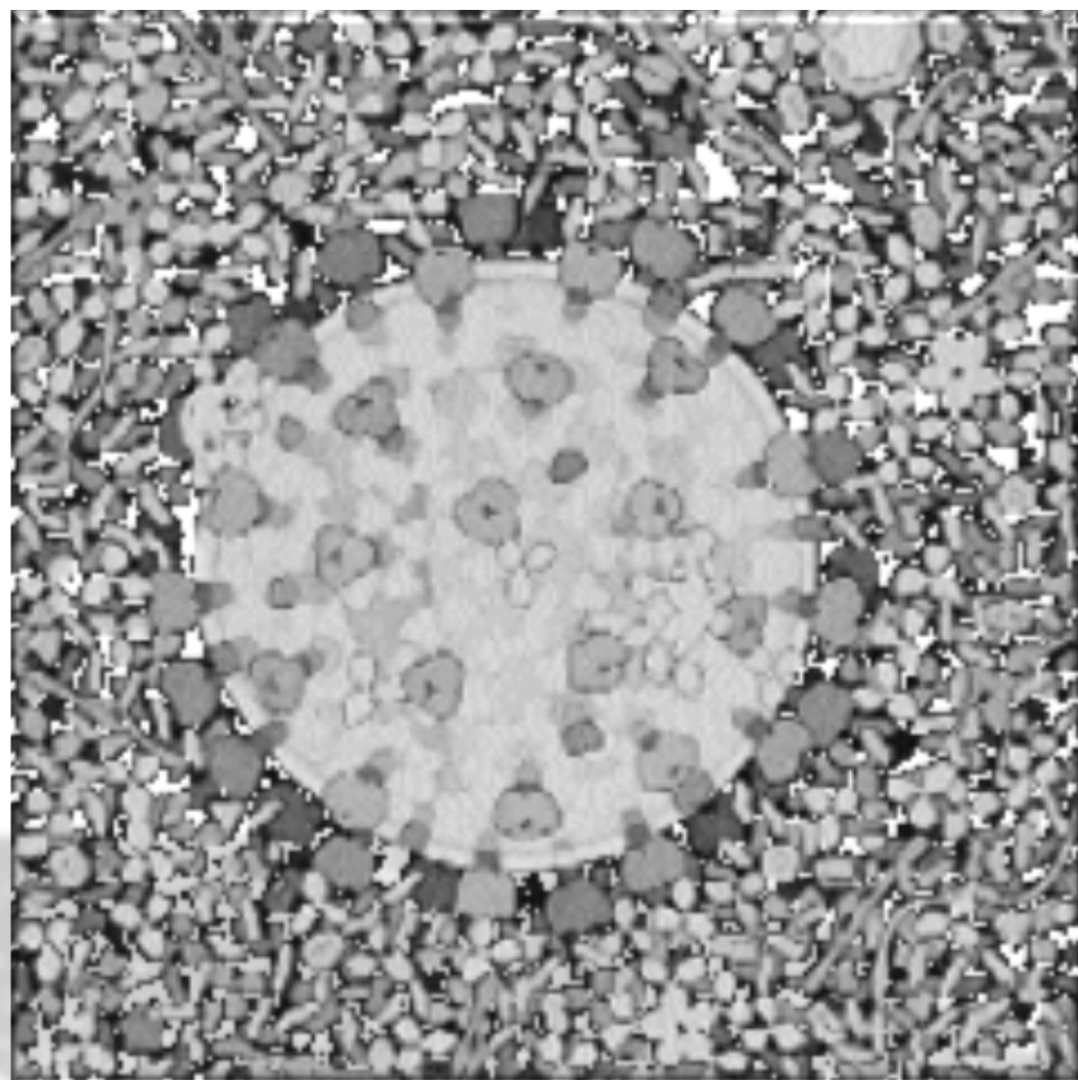
IMMUNODEFICIENZA VIRALE FELINA



IMMUNODEFICIENZA VIRALE FELINA (FIV)

Eziologia: retrovirus con molte proprietà fisiche e biochimiche simili ad HIV, identificato nel 1987 (Pedersen) in California da gatti di colonie con disordini immunitari. Sieri stoccati intorno al 1970 in Europa, US, Giappone, Australia sono risultati +

Per morfologia, tropismo cellulare, transcrittasi inversa (DNA polimerasi RNA dipendente) Mg^{2+} dipendente, struttura genomica e proprietà antigeniche è classificato fra i lentivirus



Classificazione dei virus della famiglia delle Retroviridae

Retrovirus dei mammiferi di tipo B	Virus del tumore mammario del topo
Retrovirus dei mammiferi di tipo C	Virus della leucemia murina Virus della leucemia felina Virus del sarcoma felino
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 caprina Virus dell'anemia infettiva equina HIV 1 e 2, SIV Virus dell'immunodeficienza bovina Virus dell'immunodeficienza felina

FIV – EZIOLOGIA

RNA-Virus sferico (100-110 nm), dotato di envelope

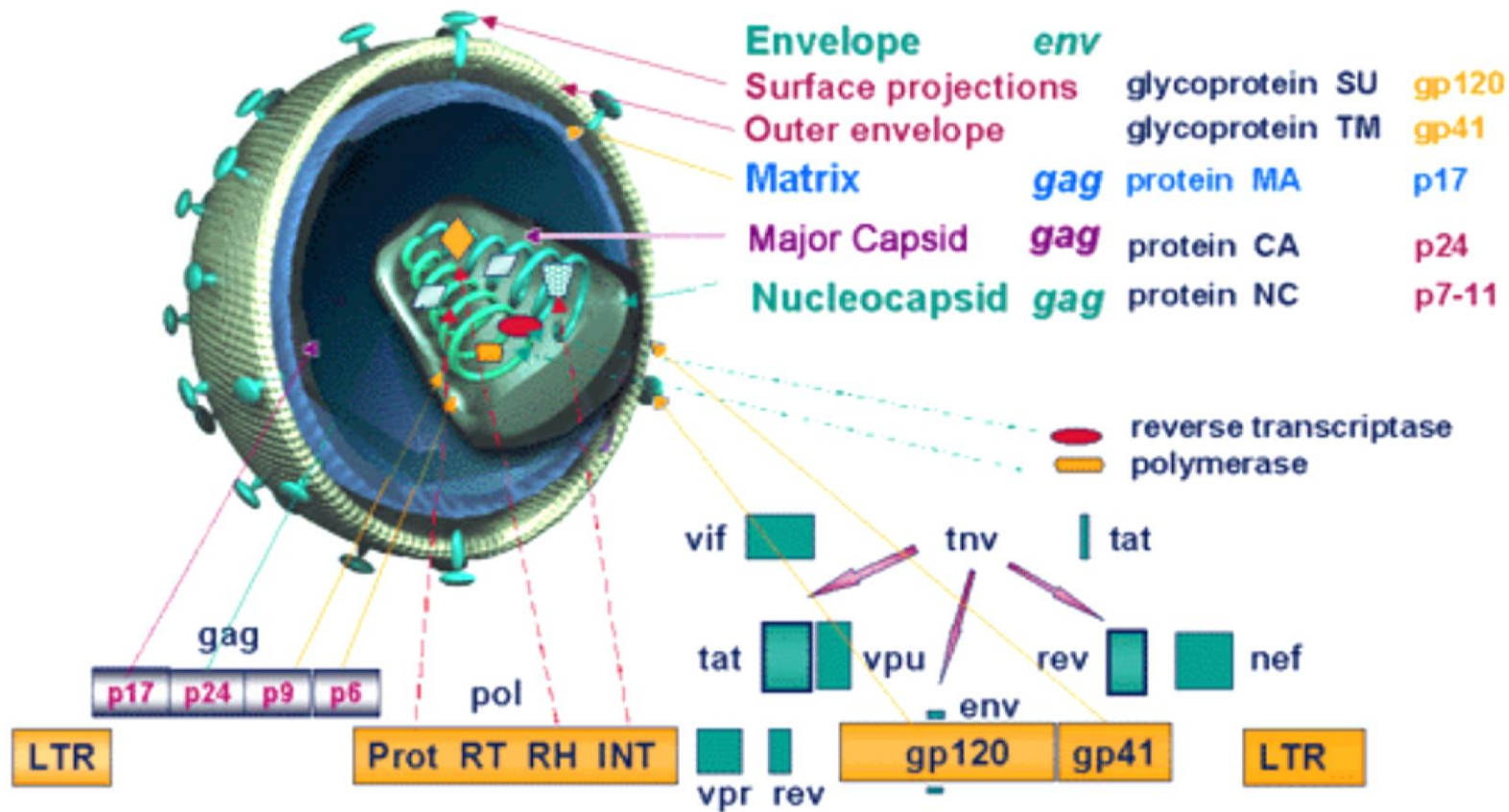
3 geni strutturali maggiori: *env*, *gag*, *pol*.

I diversi virus di campo possono essere suddivisi, sulla base di differenze nella sequenza di in una regione ipervariabile del gene *env*, in diversi sottotipi (almeno 5), fra i quali non c'è completa cross-protezione.

La variabilità nella struttura dell'envelope influenza l'infettività, il tropismo, la patogenicità dei diversi virus circolanti e la possibilità di mettere a punto vaccini efficaci

Genome map of Lentivirus

Linkage - protein, structure + function



FIV – EZIOLOGIA

REPLICAZIONE: dopo l'**adsorbimento** (gp 120), la **fusione** (*envelope*), **svestimento** e **rilascio** del nucleocapside all'interno della cellula, si ha la **trascrizione** (RT) dell'RNA virale in DNA ds che viene trasportato nel nucleo, **integrato** come *provirus* (e passato alle cellule discendenti dalle cellule infette). Si ha poi la **trascrizione** del DNA provirale in mRNA virale, la **traduzione** in precursori delle varie proteine virali, la loro **processazione** nei prodotti finali. Le fasi finali sono l'**assemblaggio** dei virioni e il loro **rilascio** con **acquisizione dell'*envelope***

FIV – EPIDEMIOLOGIA

Diffusione ubiquitaria

I dati sulla prevalenza dell'infezione nelle diverse aree sono fortemente influenzate dalle caratteristiche dei gatti considerati (sesso, età, stato di salute, provenienza)

✿ Morso via di trasmissione principale → maschi adulti soggetti più colpiti
Soggetti più a rischio: gatti di popolazioni libere ad alta densità

Trasmissione secondaria attraverso il seme, il latte, *in utero*, iatrogena



■ FIV

● FeLV

FIV – 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

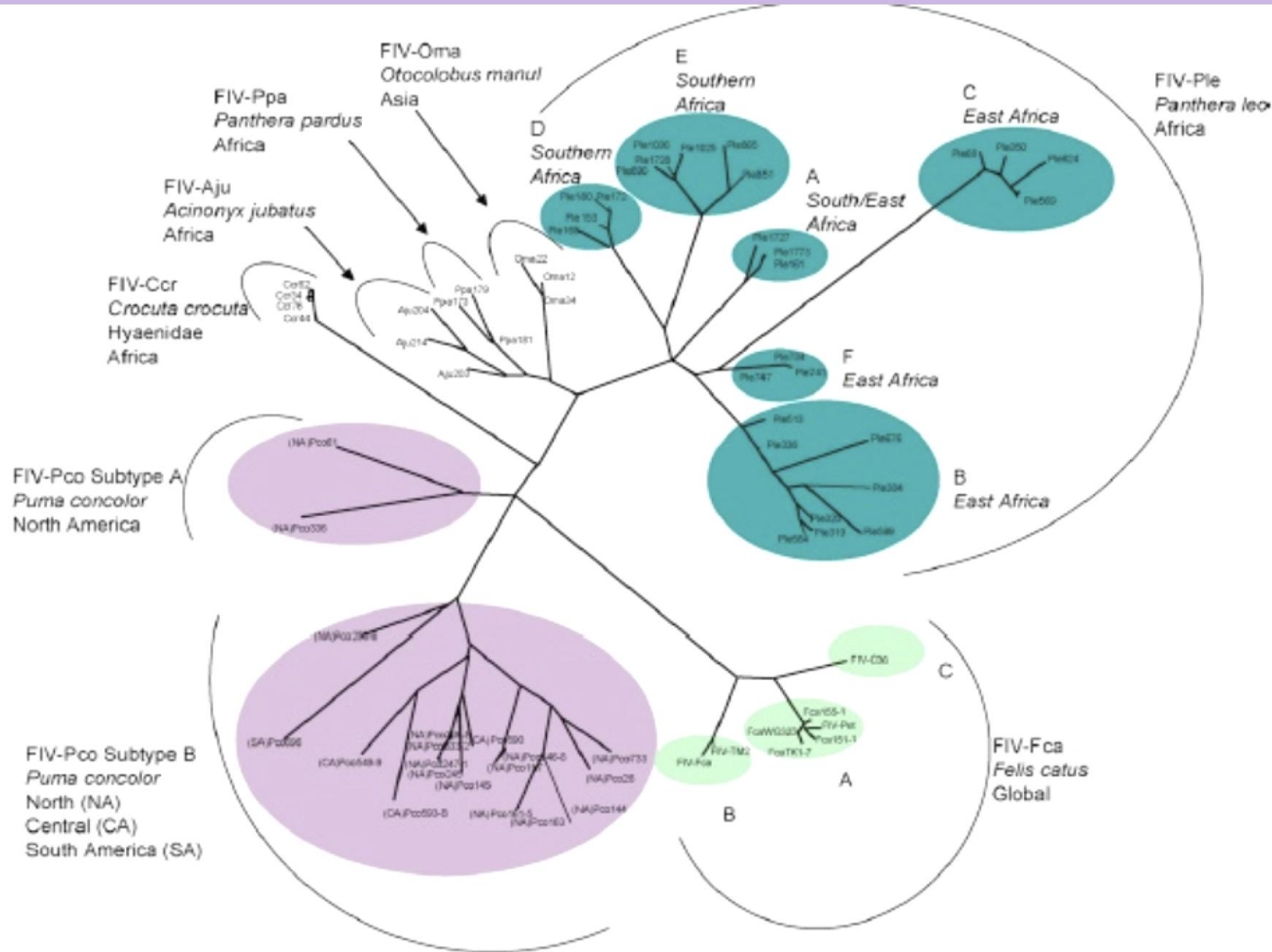
FIV – EPIDEMIOLOGIA

OSPITI: GATTO DOMESTICO (*Felis catus*)

Anticorpi reagenti con FIV in sieri di leone, tigre, ghepardo, giaguaro, pantera, lince

Lentivirus sono stati isolati da leoni e puma non associati però a malattia. Solo alcuni di tali isolati hanno dato infezione persistente nel gatto (non malattia)

L'uomo non è suscettibile (FIV e HIV sono geneticamente e antigenicamente distinti). Anche persone morse da gatti infetti non hanno mostrato alcuna risposta anticorpale



FIV – PATOGENESI

Prima replicazione in cellule del tessuto linfoide e nell'epitelio delle ghiandole salivari.

Il timo (→ deplezione linfociti T) è sede di replicazione precoce

Picco viremico alcune settimane p.i.

Durante la fase viremica che può durare alcune settimane, si possono osservare segni clinici

Il virus è isolabile da linfociti circolanti a partire da circa 2 sett. p. i., poi da linfociti, monociti, macrofagi in organi (polmone, rene, intestino)

FIV – PATOGENESI

Nella fase iniziale il virus è presente in quantità maggiore nei linfociti CD4+ (T helper), poi nei linfociti B

Con la comparsa della risposta immunitaria la concentrazione di virus circolante diminuisce, per poi aumentare nuovamente nella fase terminale

Tipica è la diminuzione progressiva nel corso dell'infezione dei CD4+ (per lisi diretta da parte del virus, da parte del sistema immunitario, per ridotta produzione a livello del midollo osseo, per apoptosi indotta dall'infezione)

FIV – PATOGENESI

**Inversione del rapporto CD4+ / CD8+,
che però è di scarso valore prognostico
(contrariamente a infezione da HIV)**

**Nonostante siano bersaglio della
infezione, i linfociti B non calano di
numero**

FIV – PATOGENESI

L'infezione comporta altre alterazioni del sistema immunitario:

- ✓ **ridotta capacità proliferativa dei linfociti**
- ✓ **alterata espressione di molecole della superficie cellulare (CD4, antigeni del complesso maggiore di istocompatibilità II, di recettori per IL-2**
- ✓ **aumento della produzione di IL-1, IL-6, TNF**
- ✓ **ipergammaglobulinemia (soprattutto IgG), con conseguenti immunocomplessi in circolo**

FIV – PATOGENESI

Un altro sito di replicazione di FIV può essere il SNC, in particolare gli astrociti, con conseguenti alterazioni neurologiche

FIV - RISPOSTA IMMUNITARIA

In seguito all'infezione vi è una rilevante ma inefficace risposta immunitaria sia umorale che cellulare

Ab contro proteine dell'envelope e del capside a partire dalla 2^a sett. p. i., con diminuzione ma non eliminazione del virus

→ correlazione fra positività per Ab e stato di infezione

FIV – SINTOMI

- **Fase acuta (giorni – settimane):** febbre, malessere, neutropenia, ingrossamento linfonodale generalizzato
- **Fase asintomatica (anche anni):** la durata pare correlata all'età (+ lunga nei giovani) e al titolo viremico della fase acuta, oltre che alle condizioni di vita. Rimane alterato il rapporto CD4+ / CD8+

FIV – SINTOMI

- **Fase PGL/LAS/ARC (mesi – anni):** febbre ricorrente, linfadenopatia, stomatite cronica, perdita dell'appetito, anemia, leucopenia, comportamenti anomali
- **Fase AIDS (mesi):** infezioni opportunistiche, anemia, leucopenia, mieloproliferazione, tumori, sintomi neurologici



FIV – SINTOMI

Nel corso dell'infezione si possono registrare sintomi a carico di

- ✓ **sistema immunitario**
- ✓ **respiratorio, gastro-enterico, nervoso**
- ✓ **occhio**
- ✓ **rene**
- ✓ **cute**
- ✓ **alterazioni ematologiche**
- ✓ **aumentata incidenza di tumori (linfoidi e mieloidi in particolare)**

Fase acuta	Stadio iniziale	Febbre, linfadenopatia, neutropenia,	Giorni-settimane
Fase asintomatica	Assenza di sintomi	Assenza di sintomi	Anni
Fase di sintomatologia aspecifica	PGL/LAS/ARC	Linfadenopatia generalizzata; febbri ricorrenti; leucopenia, anemia, anoressia, stomatite cronica, perdita di peso	Mesi-anno
Fase terminale (AIDS)	AIDS	ARC, infezioni secondarie, neoplasie, sintomi neurologici	Mesi

PGL: linfadenopatia persistente generalizzata; LAS: sindrome linfadenopatica; ARC: AIDS-related syndrome

FIV – LESIONI

Iperplasia dei linfonodi, la cui architettura nella fase terminale è profondamente alterata. L'iperplasia può interessare anche milza e tessuto linfoide intestinale

Concentrazione di cellule linfoide anche a carico di timo, tiroide, rene, midollo osseo

Polmoniti linfoide interstiziali

Glomerulonefrite

Infiltrazione linfocitaria perivascolare nel SNC

FIV – diagnosi

ELISA, in grado di evidenziare Ab (nei confronti della p24 e della p41). Presenza Ab → infezione

Ab rilevabili compaiono in genere \pm 4 settimane p. i., vi sono casi però in cui Ab sono rilevabili solo dopo > 6 mesi

In gatti sieronegativi nei confronti dei quali vi sia sospetto: PCR, isolamento virus, invertito rapporto CD4+/CD8+

Anticorpi materni in cuccioli: test dopo 6 mesi di età

FIV – PROFILASSI

Prevenire l'esposizione → mantenere il gatto in ambienti a basso rischio, senza contatti con soggetti che conducono vita libera, di colonia (→ anche castrazione)

In allevamenti: mantenere gli animali isolati da gatti estranei, isolare e testare i nuovi soggetti introdotti, testare annualmente tutti i soggetti, escludere dalla riproduzione ed allontanare i soggetti sieropositivi

Non disponibili vaccini efficaci

FIV – TERAPIA

AZT (azidodeossitimidina): unica terapia specifica che offre qualche risultato: miglioramento delle condizioni cliniche, del rapporto CD4+/CD8+; della qualità della vita; aumento delle aspettative di vita

Doppio trattamento giornaliero (5 mg/ kg *per os* o *sc*).

Effetti collaterali: anemia

Selezione di stipti AZT resistenti

FIV – TERAPIA

Terapia rivolta alle frequenti complicazioni: infezioni secondarie da batteri, virus, funghi (evitare griseofulvina → neutropenia) e neoplasie

La vaccinazione contro altri patogeni (parvocalici- herpes- virus) di gatti infetti non è del tutto raccomandata. La risposta immunitaria specifica può essere buona (non nella fase terminale), ma è possibile che la stimolazione di linfociti infetti da FIV aumenti la produzione di FIV stesso

Feline immunodeficiency

What is feline immunodeficiency?

- First isolated in 1986, feline immunodeficiency virus (FIV) is a retrovirus closely related to HIV. Most felids are susceptible to FIV, but humans are not.
- FIV is endemic in domestic cat populations worldwide (subtypes A and B are most common in Europe).
- Seroprevalence of FIV varies greatly between regions.
- Sick adult cats, male cats and free-roaming cats are most likely to be infected.
- FIV loses infectivity quickly outside the host and is susceptible to all disinfectants including common soap.

Infection

- Most FIV infections are acquired by bites (fights, mating) from persistently infected cats. The risk of transmission is low in households with socially well-adapted cats.
- Transmission from mother to kittens may occur, especially if the queen is undergoing an acute infection.
- FIV infected cats are persistently infected in spite of their ability to mount antibody and cell-mediated immune responses.

Clinical signs

- FIV infection has a long latent or 'asymptomatic' phase. Infected cats generally remain free of clinical signs for several years, and some cats never develop disease.
- Most clinical signs are not caused by FIV, but are the consequence of immunodeficiency.
- Typical manifestations are:
 - Chronic gingivostomatitis
 - Chronic rhinitis
 - Lymphadenopathy
 - Weight loss
 - Renal failure associated with immune-mediated glomerulonephritis

Diagnosis

- Positive in-practice test results obtained in a low-prevalence or low-risk population should always be confirmed by a laboratory.
- Western blot is the 'gold standard' laboratory test for FIV serology.
- PCR-based assays (for proviral DNA) are variable in performance and may even be inferior to serological tests.
- Kittens from FIV infected queens may test seropositive due to persisting maternal antibodies, and should be retested at 16 weeks of age. Exceptionally, kittens may remain seropositive until 6 months of age.

Disease management

- Cats should never be euthanised only on the basis of an FIV positive test result. With appropriate care, FIV infected cats may live as long as uninfected cats.
- Neutering is recommended to reduce aggression and decrease biting incidents.
- FIV infected cats should receive regular (6 monthly) veterinary health checks including routine biochemistry, haematology and weight monitoring.
- Prompt and accurate diagnosis of any secondary illness is essential.
- FIV infected cats can be housed in the same ward as other patients, but should be kept in individual cages separate from cats with contagious conditions.
- In rescue shelters, cats should be housed individually to avoid cross-infection (at the very least, FIV positive cats should be segregated).
- AZT (azidothymidine) may be used, but side effects may occur.
- Surgery is well-tolerated by asymptomatic FIV infected cats, but perioperative antibiotic treatment should be used in all cases.
- Care must be taken to avoid iatrogenic virus transmission (e.g. by thorough decontamination of surgical instruments that have been used on seropositive cats).

Feline immunodeficiency

Vaccination recommendations

- At present there is no FIV vaccine commercially available in Europe.
- Vaccination against routine pathogens can be considered for healthy seropositive cats but is not recommended for sick, FIV infected cats.



Image courtesy of Stephanie Langone

- FIV positive cats (like this one) may live as long as uninfected cats



Image courtesy of Albert Loret

- Chronic faucitis is often associated with FIV infection

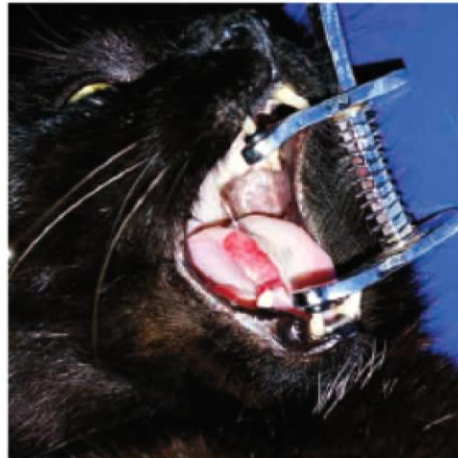


Image courtesy of M.L. Van De Weest, Université de Liège

- Chronic infections may arise due to FIV Infection



Image courtesy of Inaouds Frymus

- Weight loss and haemorrhagic enteritis in an FIV positive cat

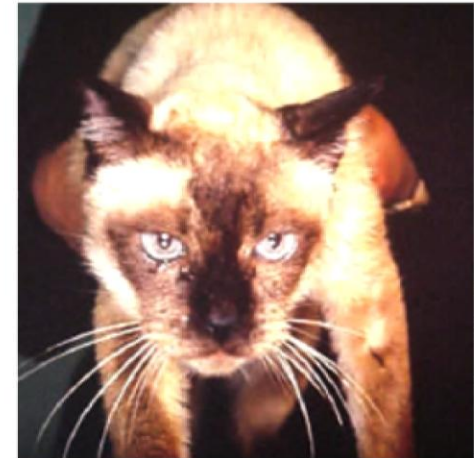


Image courtesy of Albert Loret

- Cats should never be euthanised on the basis of an FIV positive test alone