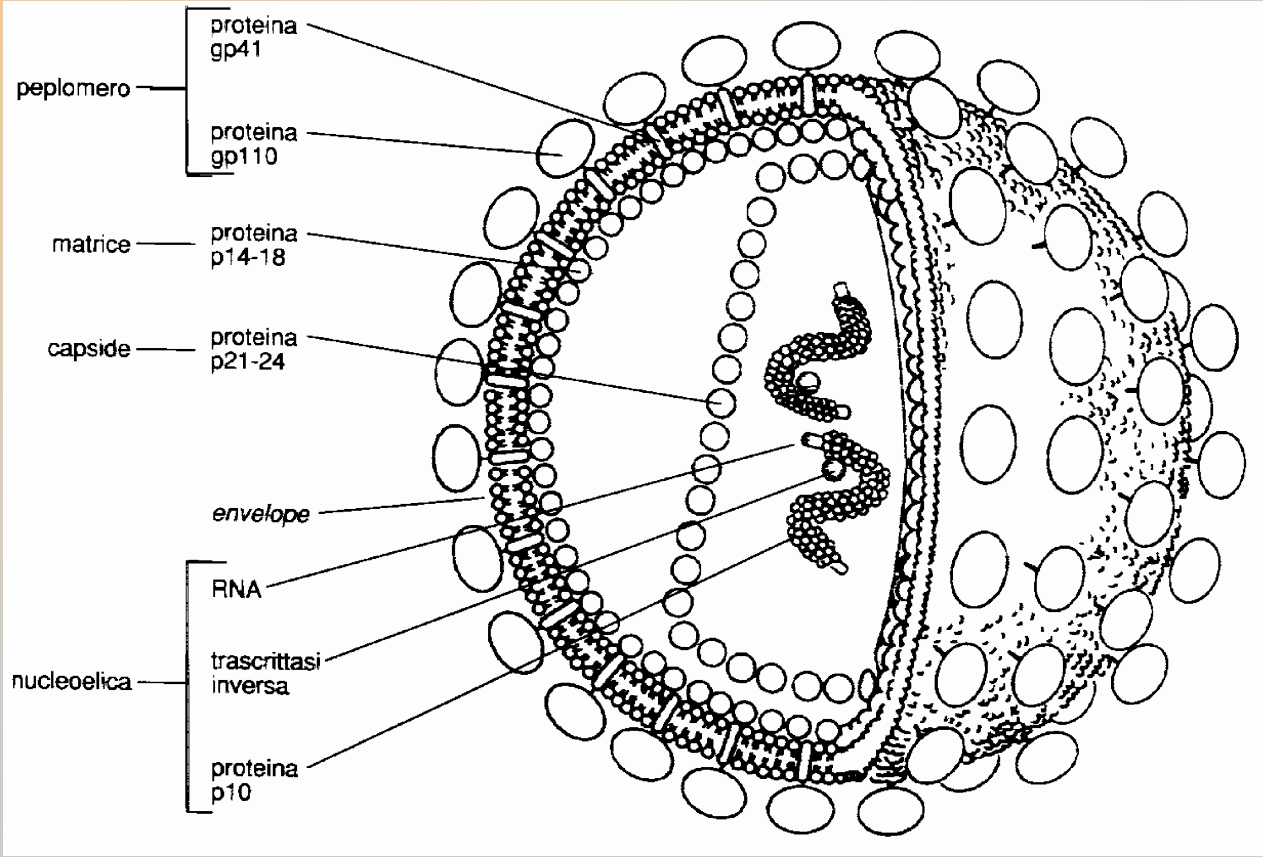
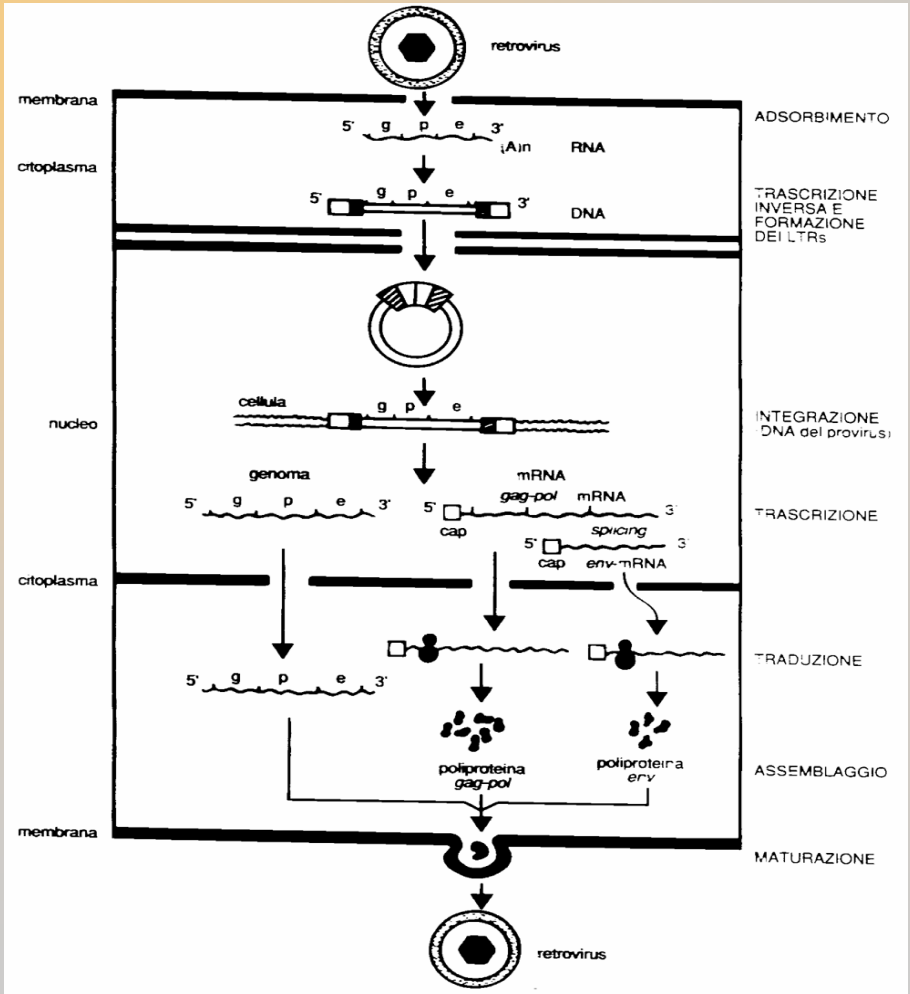
Leucemia ed Immunodeficienza felina

Prof. Vincenzo Cuteri
Dipartimento Scienze Veterinarie
Università di Camerino

Retrovirus

- 
peplomero
proteina gp41
proteina gp110
matrice
proteina p14-18
capside
proteina p21-24
envelope
nucleoelica
RNA
trascrittasi inversa
proteina p10

Ciclo replicativo di un Retrovirus



Classificazione Retrovirus

- Alpharetrovirus
  - Avian leukosis virus
- Betaretrovirus
  - Ovine pulmonary adenocarcinoma virus
    - (Jaagsiekte sheep retrovirus)
- Gammaretrovirus
  - Feline leukemia virus
  - Feline sarcoma virus
- Deltaretrovirus
- Bovine leukemia virus
- Epsilonretrovirus

Classificazione Retrovirus

- Lentivirus
  - Bovine immunodeficiency virus
  - Equine infectious anemia virus
  - Feline immunodeficiency virus
  - Caprine arthritis encephalitis virus
  - Visna/maedi virus
  - Human immunodeficiency virus (Uomo)
  - Simian immunodeficiency virus
- Spumavirus
  - Bovine foamy virus
  - Feline foamy virus

Caratteri del virus

- Inattivato rapidamente a 56°C ed essiccamento
- Antigenicità
  - 2 proteine dell'envelope
    - gp70 - antigene maggiore
    - p 15 E - antigene minore
  - 4 proteine interne
    - p10, p12, p15 e p27
      - Antigene comune del nucleocapside
  - Antigene **FOCMA** (Feline Oncovirus Cell Membrane Associated) presente sulla membrana di cellule trasformate

Epidemiologia

- Prevalenza di FeLV
  - Gatti domestici singoli 3%
  - Gatti randagi 11%
  - Gatti domestici multipli
  - Gatti con libera uscita 70%
  - Gatti che vivono in aree urbane 40%
  - Gatti che vivono in aree rurali 6%

Epidemiologia

- Recettività naturale
  - Gatto domestico e selvatico
  - Leopardo ?
- Recettività sperimentale
  - Gatto
- Spettro d'ospite in vitro
  - Colture cellulari di gatto (Sierotipo A)
  - Colture di diversa derivazione (Sierotipo B)
    - Uomo, cane, suino, bovino, scimmia
  - Spettro d'ospite intermedio (Sierotipo C)

Antigenicità

- Sulla base di gp70, principale antigene dell'envelope differenziabile in 3 sierotipi
  - Sierotipo A (FeLV-A)
    - presente in tutti i virus
  - Sierotipo B (FeLV-B)
    - presente nel 50% dei virus
  - Sierotipo C (FeLV-C)
    - presente nell'1% dei virus

Antigenicità

- La presenza di anticorpi anti gp70 è indice di pregressa infezione
- I soggetti provvisti di tali anticorpi sono resistenti alla reinfezione
- In corso di infezione persistente sono assenti gli anticorpi neutralizzanti
- Ruolo degli anticorpi anti p27 sconosciuto
- Antigene FOCMA presente sulle cellule infette e trasformate in cellule maligne

Caratteristiche di FeLV

- Modello animale per malattie umane
- Contagioso
- Causa diretta di malattia letale cancerosa o non cancerosa
- Rimane latente nel midollo osseo per lungo tempo
- Possibile vaccinazione
- Non trasmissibile all'uomo o ad altre specie animali

Caratteristiche di FeLV

- Virus labile nell'ambiente
- Non resiste all'azione di detergenti e disinfettanti
- Nessun pericolo di contagio negli ambulatori veterinari se non c'è contagio diretto con un gatto che elimina virus
- La trasmissione richiede intimo contatto
- Diffusione: circa 2-10% dei gatti saggiati

Epidemiologia

- Interessa prevalentemente gatti pregiati
- Maggiormente interessati i maschi
- Più predisposti all'infezione i giovani
- A maggiore rischio i gatti che vivono in collettività (allevamenti, gattili)
- Minore rischio per i gatti che vivono in casa e per i randagi

Trasmissione

- Contatto con saliva infetta
  - Cura, leccamento
  - Morso
  - Ciotole
  - Lettiera
- Trasfusioni sangue (screening donatori)
- Infezione dalla madre prima della nascita
  - Transplacentare
- Durante l'allattamento
- Insetti ematofagi responsabili di diffusione

Patogenesi

- Penetrazione per via oro-faringea
- Replicazione nei linfonodi regionali
- Viremia con diffusione negli organi linfoidi (milza, linfonodi, placche di Peyer)
  - Produzione di anticorpi neutralizzanti che bloccano il virus (*Regressor* - 40%)
  - Coinvolgimento del midollo osseo
    - matrice granulocitopoietica e megacariocitica
    - viremia di origine midollare
    - Animali *Progressor* con infezione persistente

Patogenesi

- Localizzazione del virus su diversi epiteli
  - apparato respiratorio
  - apparato digerente
  - apparato urinario
    - ***animali escretori di virus***
- Durata patogenesi fino alla insorgenza dell'infezione persistente 24-42 giorni
  - Tale forma interessa circa il 30% dei casi
- Nel 30% dei casi situazione intermedia con animali portatori asintomatici

Tipi d'infezione

- Efficace risposta immunitaria
  - Infezione non progredisce 30%
  - Immunità per periodo di tempo variabile
- Infezione persistente
  - Eliminazione virus con saliva 40%
- No risposta immunitaria / no inf. Persistente
  - Nascosto nel midollo osseo per 30 mesi 30%
  - Eliminazione del virus o infezione persistente
- Infezione latente o sequestro
  - Raramente contagiosi e non sviluppano malattia 5-10%
  - Sieronegativi

Sintomatologia

- Il quadro più frequente è FAIDS
  - correlato a immunodepressione sui linfociti T
  - frequente concomitanza con *Mycoplasma haemofelis* (già *Haemobartonella felis*)
- Sindromi anemiche di tipo ipo-aplasico
  - astenia
  - dimagramento
  - pallore mucose apparenti
  - predisposizione infezioni secondarie
  - predisposizione sindromi emorragiche

Sintomatologia

- Comparsa di atrofia timica
  - elevata mortalità nei giovani
  - preludio di forme linfosarcomatose
- Coinvolgimento apparato genitale
  - aborto
  - mortalità embrionale
  - cuccioli scarsamente vitali
  - endometriti

Sintomatologia

- Apparato urinario
  - insufficienza renale cronica
  - proteinuria
  - uremia
  - glomerulonefrite da immunocomplessi
- Iridociclite (o uveite anteriore, processo infiammatorio a carico dell'iride e dei corpi ciliari) da immunocomplessi
- Sindromi nervose
  - cecità, atassia, paresi
- Patologie neoplastiche midollari e linfatiche

Sintomatologia

- Leucosi linfatiche monocentriche
  - leucosi timica (compressione: disfagia, rigurgito)
  - leucosi alimentare con sede intestinale primaria
  - aumento volume reni
  - turbe circolatorie (edemi, versamenti pleurici e addominali)
- Insorgenza di neoplasie ematologiche in assenza di lesioni anatomiche
  - Leucemia vera con aumento delle cellule linfoidi circolanti (fino a 120.000mm^3)

Sintomatologia

- Leucosi linfatiche multicentriche
  - adenomegalia generalizzata sistemica
  - linfonodi di circa 2-3 cm
  - anoressia
  - dimagramento
  - interessamento rene e fegato
  - diarrea
  - ulcerazioni intestinali per infiltrazioni della parete

FeLV

- Nei gatti sotto i 4 mesi di età minore risposta immunitaria – maggiore suscettibilità
- Capacità di indurre malattie associate
  - Malattie degenerative: anemia, epatite, enterite, disturbi riproduttivi
  - Malattie cancerose: linfosarcoma – leucemia
- Immunosoppressione
  - Malattie collegate all'organo coinvolto:
    - Infezioni respiratorie croniche
    - Gengiviti e stomatiti croniche
    - Peritonite infettiva
    - Difficoltà di cicatrizzazione delle ferite
    - Ascessi
    - Infezioni croniche generalizzate

Linfonodi sottomandibolari

Linfonodi prescapolari

Linfonodi ascellari

Linfonodi inguinali

Linfonodi poplitei

Anisocoriasi sx

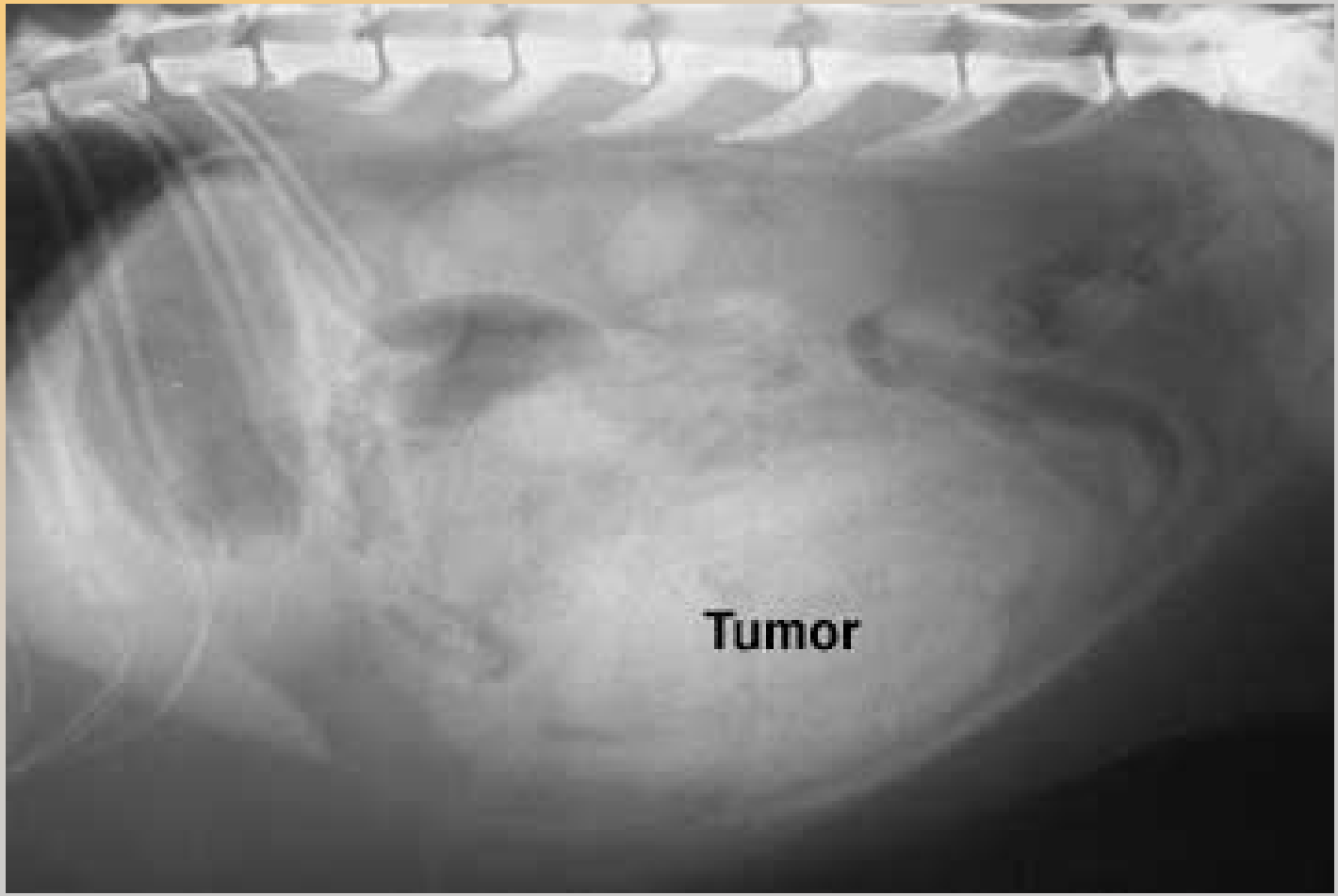
WBC e RBC in diminuzione

CBC COMPREHENSIVE				
WBC	1.7	(L)	5.5-19.5	THOUS./uL
RBC	2.27	(L)	6.0-10.0	MILLION/uL
HGB	5.5	(L)	9.5-15	g/dL
HCT	18.0	(L)	29-45	%
MCV	79	(H)	41-54	fL
MCH	24.2	(H)	13.3-17.5	pg
MCHC	30.5	(L)	31-36	g/dL
NEUTROPHIL SEG	64		35-75	%
LYMPHOCYTES	26		20-55	%
MONOCYTES	8	(H)	1-4	%
EOSINOPHIL	2		2-12	%
PLATELETS	DECREASED			THOUS./uL

Lesione cronica non cicatrizzata sulla zampa anteriore

Linfonodo popliteo: tumore maligno

Tumore del piccolo intestino



Diagnosi di FeLV

- ELISA – screening
- IFA – conferma
- La vaccinazione non interferisce – ricerca antigene non anticorpi
- Test su neonati – no interferenza con Ab materni
- ELISA eseguibile in ambulatorio su sangue
  - Lacrime o saliva non eseguibile (poco attendibile)

- ELISA + confermare con IFA in laboratorio
- Possibili discordanze fra i due tests

Diagnosi: ELISA test

Mix Ag + Sangue

Attivazione Test

Diagnosi: ELISA test

FeLV positivo

FeLV e FIV positivo

FIV positivo

Eutanasia o no ?

- Gatto + FeLV può vivere per mesi o anni
- Eutanasia va decisa dal veterinario. In molti casi buona qualità di vita se c'è accordo con il proprietario.
- Possibili fonti di contagio: proibire il contatto con altri gatti e la libera uscita
- Proteggere gli altri gatti anche da altre malattie correlate

Trattamento

- Proteggere il gatto da altre malattie
- Assicurare buona nutrizione
- Vaccinazioni regolari solo con vaccini spenti
- NO VACCINO PER LEUCEMIA
- Ridurre ogni stress
- Controllo dei parassiti
- Precoce e aggressivo trattamento di ogni sintomo
- NESSUNA CURA O TRATTAMENTO

Profilassi immunizzante

Da somministrare a 9 settimane, richiamo dopo 2-4 settimane, ulteriore richiamo dopo 4 settimane, richiamo annuale.

Terapia

- Farmaci anti-virali
  - AZT: efficace ma troppi effetti collaterali
- Farmaci che stimolano il sis. immunitario
  - Interferon per os senza effetti collaterali
  - Associare AZT e interferon o altri immunostimolanti
- Altri farmaci anti-AIDS
- Malattia cancerosa
  - Chemioterapia – sopravvivenza media 6 mesi

Terapia

- Antibiotici
  - Tetracicline se presente *Mycoplasma haemofelis*
- Immunostimolanti
- Cortisone
  - Prednisone favorisce diminuzione tumori
- Vitamine del gruppo B
- Fluidi reidratanti

Terapia

- Ormone eritropoietina anti anemia
  - possibile formazione anticorpi anti-eritropietina
- Trasfusione di sangue
- Stimolatori appetito
  - (Cyproheptadine)
- Steroidi anabolizzanti
  - antianemici, stimolatori appetito
- Mantenere un ambiente caldo

Immunodeficienza felina

- Primo caso nel 1986 in California con gatti che presentavano malattia simile all'AIDS
- Presenza di anticorpi in tutto il mondo
  - Italia inclusa
- Origine incerta
  - esclusa derivazione da altri *Lentivirus*
- Tasso d'infezione variabile dall'1% al 14% in Canada e USA
- Stretta associazione con FeLV
- Non trasmissibile all'uomo e HIV non trasmissibile al gatto

Eziologia

- Famiglia *Retroviridae*
  - Genere *Lentivirus*
    - *FIV - Feline Immunodeficiency Virus*
- Molto simile agli altri *Lentivirus*
- *Core* costituito da 3 proteine
  - p24, p15, p10
- *Envelope*, a doppio strato lipidico, formato da
  - proteina interna p18
  - glicoproteina transmembrana gp41
  - glicoproteina di superficie gp20
    - responsabile adsorbimento
- Trascrittasi inversa p54

FIV: spettro d'ospite

- Isolato esclusivamente da gatti domestici
- Riproduzione malattia in gatti domestici
- Anticorpi riscontrati in felidi selvatici
  - Leone, tigre, giaguaro, lince rossa ed altri
- Replica esclusivamente su
  - Linfociti T
  - Macrofagi
  - Cellule nervose di gatto
    - stimolate con mitogeni

FIV: antigenicità

- Nessuna correlazione con
  - FeLV
  - LEB
  - HIV
  - CAEV
  - Visna-Maedi
- Reazioni crociate con
  - FeSV
  - Virus Anemia Infettiva Equina
- Non è stata osservata “deriva antigenica” come in HIV
- Elude difese immunitarie
- Persiste in forma latente nei macrofagi

FIV: epidemiologia

- Maschi molto più suscettibili femmine
- Meno comune nei gatti domestici e in aree rurali con bassa densità
- Giappone – molti gatti liberi – 3 volte più diffuso che in USA
- Aumenta con l'età – 5-8 anni
- Infezione non evidente per molti anni
- Molti soggetti sieropositivi restano sani x anni
- Dopo 4/6 settimane declino globuli bianchi e aumento volume linfonodi

FIV: trasmissione

- Virus infettante nella saliva e nelle cellule infiammatorie di lesioni gengivali
- Trasmissione per inoculazione di sangue o saliva con il morso o con aghi non sterili
- Non dimostrata la trasmissione per via venerea, transplacetare o con il latte
- Gatti sieropositivi sono una riserva di virus per possibile viremia persistente

FIV: patogenesi

- Infezione cellule bersaglio
  - Linfociti T
  - Macrofagi peritoneali
  - Macrofagi del liquido cerebrospinale
  - Astrociti
    - in tali cellule si integra al DNA come provirus
- Infezione prevalente nei Linfociti T con antigene di membrana CD4+ e CD8+
- Linfociti B non subiscono alterazioni

FIV: patogenesi

- Diminuzione progressiva dei CD4+ e CD8+
- Alterazione meccanismo di attivazione e regolazione del sistema immunitario
- Comparsa di immunodeficienza
- Gli anticorpi compaiono dopo 2-4 settimane
  - in alcuni casi dopo 1 anno
- Persistono a titoli elevati fino alla fase di immunodeficienza (circa 7 anni)
- Coesistenza di anticorpi e virus
- Caduta delle difese immunitarie
- Infezioni secondarie  Morte

FIV: sintomatologia

- Distinzione in 5 stadi clinici
  - acuto
  - asintomatico
  - linfoadenopatia persistente generalizzata LPG
  - complesso AIDS-correlato ARC
  - FAIDS

  - disturbi patologici FIV-correlati ??

FIV: I stadio acuto

- Alcuni animali presentano in questo stadio iniziale
  - Febbre di lieve entità
  - Neutropenia e lieve leucopenia persistente x 2-4 settimane
  - Linadenopatia generalizzata protratta x 2-9 mesi
  - Anemia
  - Diarrea
- Remissione della fase clinica
  - Leucopenia assoluta
- Mortalità bassa
- Guarigione apparente
  - Animali portatori per tutta la vita

FIV: II stadio asintomatico

- Lungo periodo clinicamente silente
  - possibile isolamento del virus dal sangue
- Durata estremamente variabile
- Alterazioni immunologiche
  - riduzione assoluta e relativa di CD4+ circolanti
  - diminuzione rapporto CD4+/CD8+
  - soppressione risposta anticorpale T-dipendente
  - ipergammaglobulinemia
- Comparsa di tali alterazioni entro 18-24 mesi

FIV: III stadio LPG

- Caratterizzato da sintomi vaghi di malattia
  - febbre ricorrente
  - leucopenia
  - linfadenopatia
  - anemia
  - depressione del sensorio
  - anoressia, perdita peso e alterazioni comportamento
- Insorgenza infezioni secondarie e opportuniste
- 40% dei soggetti è sottoposto a visita veterinaria

FIV: IV stadio *ARC*

- Interessa circa il 50% dei soggetti con FIV
- Infezioni secondarie in 1 o più organi
- Dimagramento (20%)
- Alterazione crasi ematica (30%)
- Linfadenopatia generalizzata
- Infezioni croniche progressive cavo orale
  - gengiviti, periodontiti, stomatiti, ulcere

FIV: IV stadio *ARC*

Gengivite

FIV: IV stadio *ARC*

- Vestibolite
- Polmonite
- Congiuntivite
- Disturbi gastro-enterici
  - dolori addominali
  - diarrea cronica intermittente
  - enterite cronica
- Infezioni batteriche tratto urinario

FIV: IV stadio *ARC*

- Lesioni cutanee
  - dermatiti batteriche
  - ascessi cronici
    - complicate da rogna demodettica o notoedrica
- Disturbi neurologici
- Disturbi oculari
- Alterata reattività immunitaria
- Neoplasie

FIV: IV stadio *ARC*

- Età media dei soggetti colpiti
  - 10 anni
- Stadio generale di malattia peggiora nell'arco di mesi o anni
- Mortalità variabile dal 15 al 50%
- Sopravvivenza non correlata all'età

FIV: V stadio *FAIDS*

- Interessa circa il 10% dei soggetti
- Perdita di peso
- Anemia
- Leucopenia
- Infezioni multiple
  - *Calicivirus*, *FeLV*, *Herpesvirus*, Toxoplasma, Candida, *Mycobacterium*, *Mycoplasma haemofelis* , *Streptococcus*, ecc.
- Periodo di sopravvivenza 1-6 mesi

FIV: diagnosi clinica sospetto

- Infiammazione cronica della bocca e dei denti
- Anemia e leucopenia
- Diarrea cronica
- Polmoniti
- Malattie cutanee
- Infezione dei seni nasali e degli occhi
- Problemi neurologici

FIV - diagnosi

- Ricerca degli anticorpi nel sangue E.L.I.S.A. test
- Presenza anticorpi = presenza virus
- Risultati negativi in fase precoce d'infezione
- Eseguire test prima di introdurre un gatto in casa
- Gattini sotto i 6 mesi di età possono presentare anticorpi materni senza essere infetti
- Eseguire il test nuovamente dopo 6 mesi
- Polymerase Chain Reaction
- Isolamento del virus dal sangue (1, 4, 5 stadio)

FIV: terapia

- Antibiotici ad ampio spettro
- Terapia reidratante e nutritiva
- Corticosteroidi per complicanze di natura autoimmuni (trombocitopenia, poliartrite)
- Applicazione topica di lattoferrina bovina per le stomatiti resistenti ad antibiotici
- Farmaci antivirali
- Gatti in fase terminale: soppressione

FIV: profilassi

- Riduzione dei randagi
- Castrazione maschi
- Isolare gli animali infetti
- Esecuzione programmi di vaccinazione
- Alimenti di elevata qualità
- Riduzione stress