

Virus della Leucemia Felina

Una guida ragionata per Volontari e Adottanti

A cura di Chiara Blandino e Anna Katharina Rieve

Presentazione

“So di non sapere” [Socrate]

“Immaginate un labirinto che avete percorso cento volte, ne avete imparato a memoria i percorsi e ne potreste uscire a occhi bendati: e se la centunesima volta restaste intrappolati?”

Il Virus della Leucemia Felina (FeLV) è diffuso in tutto il mondo ed è una delle principali cause di malattia di origine infettiva nei gatti. L'evoluzione a seguito del contagio è variabile e dipende da molteplici fattori, in parte non ancora del tutto chiariti. Fondamentalmente, è il risultato di un bilancio fra carica virale di esposizione ed efficienza del sistema immunitario del gatto colpito, due aspetti che molto dipendono dalle condizioni di vita dell'animale.

Le conseguenze dell'infezione possono avere un forte impatto sulla qualità e la durata della vita, e tutti gli sforzi dovrebbero essere impiegati nel prevenire la diffusione del contagio. Per questo è di vitale importanza da un lato vaccinare contro il FeLV i gatti sani esposti a rischio e dall'altro individuare tempestivamente i gatti infetti.

La diagnosi di infezione da FeLV è resa complessa dal fatto che, nel momento in cui viene testato, il gatto può trovarsi in una fase variabile a seguito dell'esposizione al virus. Per questa ragione, nessun singolo test effettuato in un solo determinato momento può garantire certezze diagnostiche assolute. Le decisioni sul destino di un gatto non possono e non devono basarsi sulla fiducia incondizionata in un determinato test, come spesso invece si legge negli appelli per le adozioni e nei gruppi dedicati ai gatti sui social media (“testato FeLV-negativo” oppure “la PCR da certezza assoluta che ...”).

L'evoluzione della malattia non è necessariamente infausta, e il corretto inquadramento diagnostico di un gatto con infezione da FeLV consente di predire la sua possibilità di una vita di buona qualità e durata, con le appropriate attenzioni, e pertanto di incoraggiarne l'adozione, ma anche di supportare chi si trova a prendersi cura- per scelta, per caso o per errore- di un gatto FeLV positivo.

Comprendere questa complessità e prendere atto dell'esistenza di “zone grigie” in materia di FeLV è di fondamentale importanza per scelte prudenti e consapevoli da parte di volontari e adottanti, e questa guida a loro destinata si propone di fornire informazioni essenziali e aggiornate per una buona gestione delle adozioni, che però non deve e non può prescindere dalle indicazioni e dal supporto dei Veterinari.

Glossario

Gene – E' l'unità ereditaria fondamentale degli organismi viventi. E' costituita da una sequenza di DNA.

Genoma – Complesso dei geni di una cellula o di un organismo. Costituisce il cosiddetto "patrimonio genetico" di un individuo.

DNA [Acido Desossiribonucleico] – E' la struttura che all'interno dei cromosomi contiene le informazioni genetiche necessarie alla sintesi di RNA e proteine, indispensabili allo sviluppo e corretto funzionamento della maggior parte degli organismi viventi. E' costituito da un doppio filamento avvolto su se stesso e formato da due lunghi polimeri. Ogni filamento è costituito da unità ripetute di nucleotidi. Ogni nucleotide, chimicamente, è formato da tre parti: uno zucchero, il **desossiribosio**, una molecola di acido fosforico e da un composto chimico chiamato base azotata. Le quattro basi azotate sono: **Adenina** (A) la **Guanina** (G) **Citosina** (C) e **Timina** (T). I due filamenti del DNA sono accoppiati secondo un preciso schema determinato dalle quattro basi.

RNA [Acido Ribonucleico] - E' una molecola a singolo filamento i cui nucleotidi contengono **ribosio**, implicata in vari ruoli di codifica, decodifica ed espressione dei geni. L'informazione contenuta nel DNA diventa utilizzabile quando viene "espressa" sotto forma di RNA. Gli organismi cellulari utilizzano RNA messaggero (m-RNA) per trasmettere le informazioni genetiche a siti cellulari dove avviene la sintesi proteica, ma tutte le molecole di RNA prodotte con la trascrizione partecipano ai processi di espressione genica.

Trascrizione – Trasferimento dell'informazione genetica del DNA all'RNA, processo mediante il quale le informazioni contenute nel doppio filamento di DNA vengono trascritte mediante un enzima, la **transcriptasi** (DNA-polimerasi), in una molecola complementare di RNA.

Trascrizione inversa – Processo di sintesi di una molecola di DNA a partire da una molecola di RNA. L'enzima implicato è la **transcriptasi inversa**, denominata anche DNA-polimerasi RNA-dipendente. È presente nel genoma dei **retrovirus** (ai quali appartiene il FeLV). Questi virus la utilizzano per copiare il loro genoma costituito da RNA a singolo filamento in una molecola di DNA a doppio filamento, che può così integrarsi nel genoma della cellula ospite. Il genoma virale tradotto in DNA e inserito nel genoma della cellula ospite è chiamato **provirus**. Il provirus può rimanere latente per un periodo variabile all'interno delle cellule dell'ospite, ma può "attivarsi" ed essere trascritto e dar luogo alla formazione di proteine virali e alla replicazione del genoma virale stesso.

Virus – Entità biologica con caratteristiche di "parassita obbligato", cioè che può replicarsi soltanto all'interno delle cellule di un organismo. Può infettare tutte le forme di vita (animali o vegetali), compresi i batteri.

Provirus – Genoma virale che si è integrato nel genoma della cellula ospite e può replicarsi trasmettendosi alle cellule figlie.

Transcriptasi inversa [DNA polimerasi RNA-dipendente] – Enzima codificato dai virus a RNA, in grado di generare una catena di DNA complementare al filamento di RNA originario, generando il provirus, che s'insertisce nel DNA dell'ospite.

Retrovirus – Virus che utilizzano la transcriptasi inversa per convertire il proprio genoma da RNA a DNA.

Virione – Singola particella virale. In questa forma il virus è inattivo e fisicamente isolabile. Infettando una singola cellula dell'ospite e integrandosi nel suo DNA, può produrre migliaia di copie di se stesso.

Capside – Involucro proteico che racchiude il core del virus costituito dall'acido ribonucleico, la matrice in cui è immerso e altre proteine con funzione enzimatica, tra cui la transcriptasi inversa nel caso dei virus a RNA. Le proteine di superficie del capsido si raggruppano in complessi proteici che costituiscono i capsomeri e determinano la struttura tridimensionale del capsido. Spesso il termine capsido è utilizzato per indicare l'involucro con il suo contenuto, l'acido ribonucleico, ed è più correttamente detto **nucleocapside**.

Pericapside [envelope] – Rivestimento esterno del virus, costituito da un doppio strato lipidico derivante dalle membrane cellulari dell'organismo ospite modificate durante l'infezione con l'inserimento di glicoproteine virali. Le glicoproteine che si proiettano verso l'esterno (spike) sono la principale struttura antigenica dei virus dotati di envelope. Gli spike sono in grado di riconoscere e legarsi ai recettori cellulari attraverso i quali penetrano nelle cellule dell'organismo ospite.

Antigene – Struttura proteica o glicoproteica che, riconosciuta come estranea dal sistema immunitario, lo attiva determinando la produzione di anticorpi.

Anticorpo – Proteina prodotta nel plasma o nei tessuti del sistema immunitario in risposta all'ingresso nell'organismo dell'antigene.

Linfociti – Cellule del sangue prodotte dal midollo osseo e negli organi linfoidi secondari (milza e linfonodi). Insieme ai polimorfonucleati e ai monociti costituiscono l'insieme dei leucociti (globuli bianchi). Circolano nei vasi sanguigni e linfatici e hanno un ruolo centrale nella risposta immunitaria. Funzionalmente, si distinguono in:

- **Linfociti B**, che come **cellule presentanti l'antigene** (APC) innescano la risposta immunitaria. Dopo essere stati attivati dall'antigene, maturano e proliferano, trasformandosi in **plasmacellule** capaci di produrre anticorpi e in **linfociti memoria**, i quali dopo aver riconosciuto una prima volta un antigene sono in grado di dare luogo a una risposta immunitaria secondaria rapida e intensa quando vengono nuovamente a contatto con lo stesso antigene. Questa capacità di riconoscere l'antigene è alla base della lotta alle malattie infettive attraverso la vaccinazione.
- **Linfociti T** che maturano nel **timo** (e in parte anche nelle tonsille) e che sono protagonisti dell'**immunità cellulo-mediata**. Sono caratterizzati da uno specifico recettore sulla loro superficie e si suddividono in **linfociti T effettori** che comprendono i *T helper* (CD4+), *citotossici* (CD8+) e *suppressor/regulator* (Treg), **linfociti T della memoria** [che comprendono i T della *memoria centrale* (TCM), *della memoria effettori* (TEM e TEMRA), *residenti nei tessuti* (TRM), *della memoria virtuali*], i **linfociti Natural Killer** (NTK) e **linfociti T gamma-delta**. I linfociti T helper, sono in grado di riconoscere un antigene solo se "presentato" sulla superficie di una cellula APC e vengono attivati dalle citochine prodotte dalle APC, producendo a loro volta citochine e quindi si attivano in collaborazione con i linfociti B e hanno la funzione di **amplificare sia la risposta immunitaria innata sia quella adattativa**. I linfociti T citotossici agiscono invece in maniera diretta causando la morte di cellule infettate da microorganismi.

Citochine – sono proteine a basso peso molecolare che fungono da mediatori, non specifici per un determinato antigene, della comunicazione fra le cellule del sistema immunitario fra loro e con le cellule di numerosi tessuti. Le citochine specificamente prodotte da cellule del sistema immunitario sono dette linfocine o interleuchine. Contribuiscono alla chemiotassi, migrazione attiva di cellule del sistema

immunitario verso il sito d'incontro fra antigene anticorpo, e modulano l'infiammazione, la risposta immunitaria, la crescita e il differenziamento cellulare.

Infezione – Penetrazione di un microorganismo (batterio, virus, protozoo, miceto) in un essere vivente e sviluppo da parte di questo di una reazione patologica. Nel caso del FeLV, il virus a RNA può integrarsi nel DNA del genoma cellulare dell'ospite.

Prevalenza di malattia – insieme di tutti i casi esistenti in un determinato momento e in una determinata popolazione

Validità di un test diagnostico – E' la capacità di un test di distinguere fra soggetti sani e soggetti malati. Un test ideale consente di individuare tutti i soggetti affetti da una malattia e contemporaneamente classificare come sani i soggetti non affetti da quella malattia. La valutazione della validità di un test si basa su in insieme di parametri:

- **Accuratezza** – grado di concordanza fra il risultato di una misurazione e lo stato reale del soggetto sottoposto a test
- **Precisione e affidabilità** – grado di concordanza fra più misurazioni nello stesso soggetto. Può essere influenzata dalla variabilità biologica nel tempo del soggetto testato, dall'affidabilità degli strumenti impiegati, dall'osservatore e da differenze fra osservatori.
- **Sensibilità** – capacità di un test di individuare correttamente in una popolazione i soggetti affetti da una data patologia. È espressa in percentuale come proporzione veri positivi/somma dei veri positivi e falsi negativi.
- **Specificità** - capacità di individuare correttamente come negativi i soggetti che non hanno una data patologia. È espressa in percentuale come proporzione veri negativi/somma dei veri negativi e falsi positivi.
- **Valore predittivo positivo** – percentuale di soggetti positivi al test che sono realmente affetti da una patologia. Il valore predittivo positivo è maggiore quanto più alta è la prevalenza della patologia indagata nella popolazione testata.
- **Valore predittivo negativo** – percentuale di soggetti negativi al test che realmente non hanno una data patologia. E' meno influenzata dalla prevalenza della patologia nella popolazione testata.
- **Valore soglia** – Per distinguere i valori normali da quelli patologici, occorre stabilire un valore soglia, definendo il quale si creano quattro potenziali categorie i soggetti in base all'esito del test: veri positivi, falsi negativi, veri negativi, falsi positivi. Spostare i valori soglia verso il basso può aumentare la sensibilità' (più veri positivi, meno falsi negativi) di un test, ma ridurne la specificità, con possibile aumento della quota di falsi positivi e riduzione dei veri negativi. Scegliendo di spostare la soglia verso l'alto si può ottenere un aumento della specificità (più veri negativi, meno falsi positivi), ma si diminuisce la sensibilità (meno veri positivi, più falsi negativi).

Conoscere sensibilità e specificità di un test è importante nella decisione di utilizzare un test, invece il calcolo del valore predittivo viene effettuato dopo l'applicazione di un test a una popolazione nell'interpretarne il risultato.

Struttura del FeLV [Figure 1 - 2]

Il FeLV appartiene alla famiglia dei retrovirus, che sono virus a singolo filamento di RNA incapsulati caratterizzati dalla presenza al loro interno della transcriptasi inversa. Questo enzima è in grado di trascrivere l'RNA virale in DNA che può venire integrato permanentemente in forma di provirus nel genoma della cellula ospite.

Il virus è costituito da un core – matrice proteica che racchiude l'RNA del genoma virale – e un pericapside a struttura icosaedrica.

Il genoma del FeLV contiene tre geni che codificano le proteine strutturali del virus

- **gene dell'antigene gruppo specifico (gag)**, che codifica alcuni antigeni, fra cui il **p27**
- **gene delle polimerasi**, che codifica gli enzimi **transcriptasi inversa** (DNA polimerasi RNA-dipendente), proteasi e integrasi
- **gene dell'envelope (env)** che codifica la glicoproteina **gp70** e la proteina transmembrana **p15e**

Alcune di questi elementi strutturali del virione hanno importanti implicazioni cliniche, e in particolare:

- **Proteina capsidica (p27)** che è un antigene FeLV gruppo-specifico
- **Proteina transmembrana (p15E)** che è un mediatore dell'immunodeficienza correlata alla FeLV (antigene minore)
- **Glicoproteine di superficie (gp70)** che definiscono i sottogruppi A, B, C della FeLV o combinazioni di questi. Sono responsabili del legame del virione con i recettori di superficie di membrana della cellula ospite. Stimolano la risposta anticorpale protettiva dell'ospite dopo infezione naturale o vaccinazione (antigene maggiore) e determinando l'infettività, la specificità verso l'ospite e la patogenicità. La presenza di anticorpi anti gp70 è indice di precedente infezione e i soggetti provvisti di questi anticorpi sono resistenti alla reinfezione.
- **Antigene FOCMA (Feline Oncovirus Cell Membrane Associated)** che è presente sulla membrana di cellule trasformate dal virus in cellule maligne

Sulla base delle gp70, principale antigene dell'envelope, si riconoscono tre sierotipi:

- **FeLV- A** – E' il ceppo predominante, il solo infettante, che si trasmette cioè in modo naturale da gatto a gatto. E' ubiquitario e presente un tutti gatti infetti. Geneticamente stabile, è il meno patogeno.
- **FeLV-B** – Si forma dalla combinazione di FeLV-A con sequenze retrovirali endogene "antiche" (enFeLV) integrate nel genoma felino normalmente non espresse (quindi in se' non patogene) e trasmesse geneticamente. E' presente nel 30-40% dei gatti e ha tendenza a indurre la formazione di tumori come linfomi o altre malattie mieloproliferative.

- **FeLV-C** – Si forma in seguito a una mutazione del gene env che codifica per l'envelope virale, è presente nell'1% dei gatti. È molto patogeno e può causare ipoplasia midollare e immunosoppressione.

FeLV-B e FeLV-C sono presenti solo in gatti infetti con FeLV-A. hanno un elevato grado di variabilità genetica e replicano difficilmente (virus difettivi) e solo in presenza del FeLV-A. La presenza simultanea dei diversi sierotipi in varia combinazione spiega la grande varietà di patologie associate all'infezione.

Figura 1 - Struttura del FeLV (Feline Leukemia Virus)

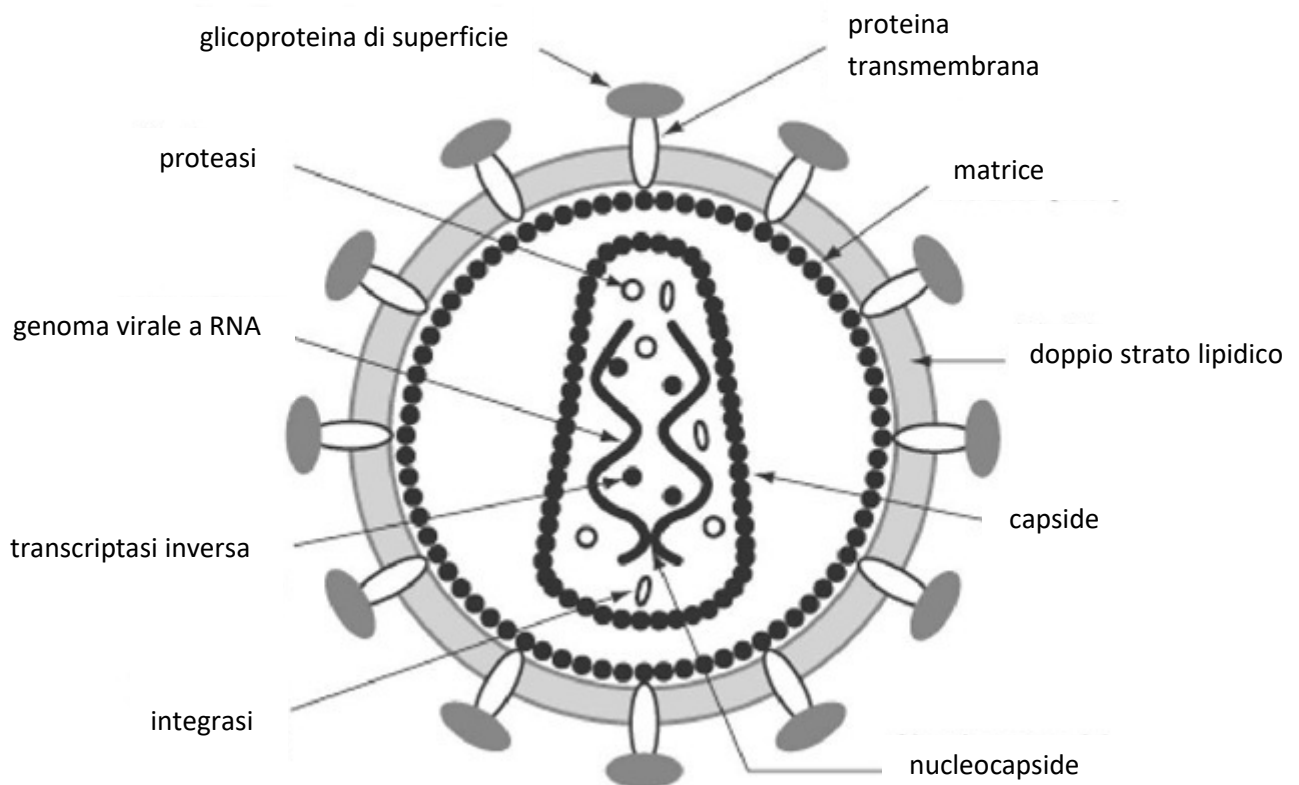
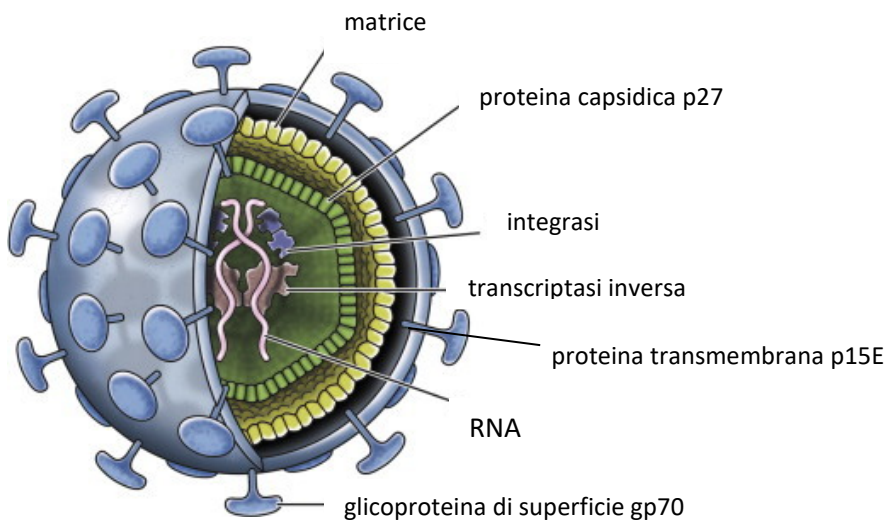


Figura 2 – Componenti strutturali del FeLV



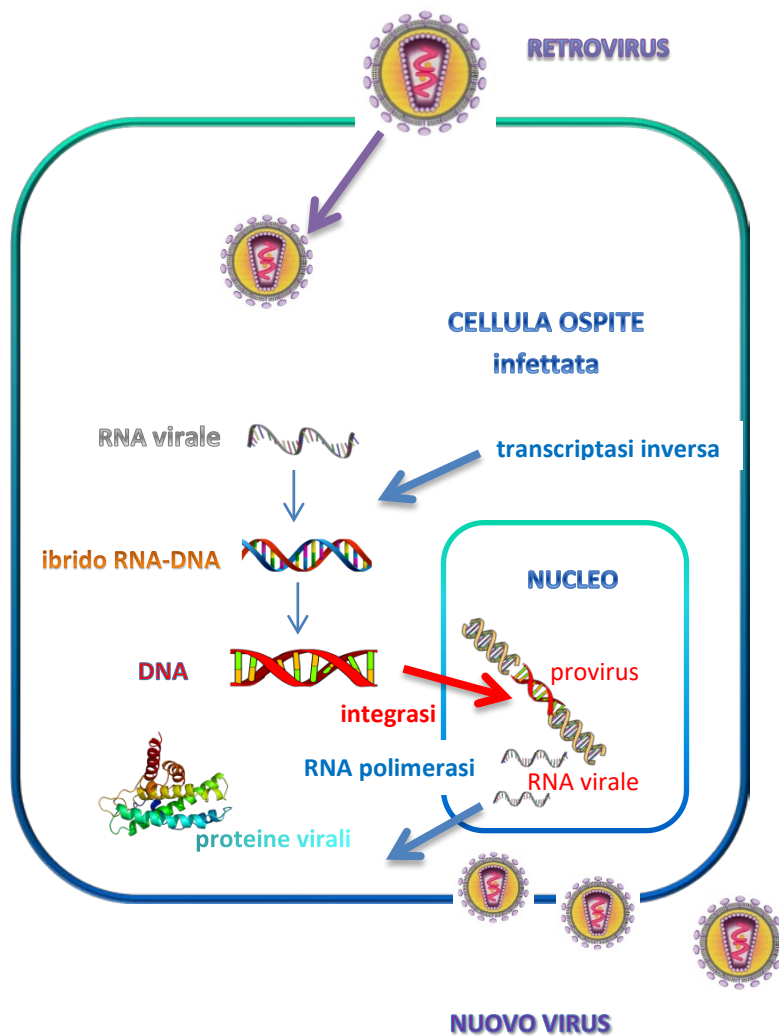
Infezione e replicazione virale [Figura 3]

I retrovirus utilizzano la trascrizione inversa per creare una copia di DNA a doppio filamento (provirus) del loro genoma RNA, che poi si inserisce nel genoma della cellula infettata. La trascrizione è catalizzata dall'enzima **transcriptasi inversa**, che il virus porta con sé all'interno del suo capsid.

Una volta che con l'intervento dell'enzima **integrasi** il provirus si è integrato nel DNA della cellula ospite, viene trascritto ad opera della RNA polimerasi cellulare, secondo i normali meccanismi cellulari, per produrre proteine del virus e il suo materiale genetico. Se la cellula infettata appartiene alla linea germinale, il provirus, una volta integratosi, può stabilirsi come un retrovirus endogeno che sarà poi trasmesso alle cellule "figlie" generate dalla cellula infettata. Nell'infezione latente, l'RNA o il DNA virale restano nella cellula ospite senza replicarsi e senza causare la patologia e possono permanere in tale stato per molto tempo, a volte anche per anni, ma l'immunodepressione può provocare in qualsiasi momento la sua riattivazione.

La trascrizione dell'RNA non comporta gli stessi meccanismi di controllo degli errori presenti durante la trascrizione del DNA, e per questo motivo i virus a RNA e in special modo i retrovirus, sono particolarmente predisposti alle mutazioni. Queste mutazioni possono rendere il virus meno o più patogeno e meno riconoscibile dal sistema immunitario.

Figura 3 – Modalità di replicazione dei Retrovirus



Prevalenza

Il FeLV è diffuso in tutto il mondo. In uno studio recente europeo la prevalenza generale in Europa fra gatti visitati in ambulatori veterinari (dei quali però solo 10% erano gatti recuperati in strada o provenienti da rifugi) era del 2,3%, con le prevalenze più elevate riscontrate in Portogallo, Ungheria e Italia (5,7-8,8%). Valutando diverse variabili, sono stati individuati sette fattori legati a una più elevata probabilità che un gatto sia portatore di infezione da FeLV e fattori che riducono questa probabilità:

Fattori che determinano una più alta probabilità che un gatto sia infetto:

- provenienza dall'Europa meridionale
- maschio intero
- età compresa fra 1 e 6 anni
- vita dentro-fuori o solo fuori
- convivenza con 5 o più gatti
- stato di malattia

Fattori che riducono la probabilità che un gatto sia infetto

- provenienza dall'Europa settentrionale
- provenienza dall'Europa Occidentale
- pedigree

La prevalenza negli Stati Uniti è stimata del 2-3%, con un trend in calo, verosimilmente legato a una più attenta diagnostica con isolamento dei gatti infetti, alle vaccinazioni e alla vita domestica con minore esposizione al rischio di contagio.

In alcune aree del mondo la prevalenza è molto maggiore, potendo toccare il 25% dei gatti testati, come si è osservato in Thailandia.

Conoscere la prevalenza dell'infezione da FeLV nel territorio di origine di un gatto è importante per una corretta interpretazione dei test diagnostici, poiché la probabilità di avere dei falsi positivi è più elevata in zone a bassa prevalenza della malattia.

Trasmissione

La fonte di infezione sono i gatti viremici. Il virus è escreto nella saliva e in misura minore nelle secrezioni nasali, nelle feci, nelle secrezioni lacrimali e nel latte. I fattori di rischio per il contagio sono la giovane età, l'elevata densità popolazione e la scarsa igiene.

- **Saliva** – La concentrazione dei virioni è elevata nella saliva, e per questo la principale modalità di trasmissione è legata al contatto orale e nasale con la saliva infetta in corso di **grooming** (pulizie reciproche e leccamento). La condivisione simultanea di ciotole e **l'inoculazione di saliva infetta attraverso morsi profondi** sono altre possibili modalità di trasmissione, anche se meno frequenti. Anche **l'accudimento** di gattini da parte di una madre infetta è una possibile modalità di contagio.
- **Passaggio transplacentare** – Una gatta gravida viremica ha un elevato tasso di abortività ed è frequente anche la morte perinatale dei cuccioli, ma è possibile la trasmissione transplacentare del virus a gattini vitali. Solo il 20% circa dei gattini contagiati verticalmente (cioè da madre a figli) sopravvive e arriva all'età adulta, generalmente presentando un andamento progressivo della malattia.
- **Allattamento** – Il virus è escreto nel latte e può essere trasmesso ai gattini in fase di allattamento. Nelle madri con infezione regressiva generalmente il passaggio del virus non avviene durante la gravidanza. Può tuttavia accadere, sebbene raramente, che alcuni (ma non necessariamente tutti) i gattini di una cucciolata diventino viremici dopo la nascita: in questi casi la trasmissione avviene attraverso singole ghiandole mammarie nelle quali il virus è rimasto latente fino allo sviluppo mammario nell'ultima fase di gestazione.
- **Iatrogena** – La trasmissione può avvenire attraverso trasfusioni con sangue infetto, aghi e strumenti contaminati. Generalmente il virus della FeLV può sopravvivere una-due ore nell'ambiente, ma il calore, la disidratazione, i detergenti e i comuni disinfettanti lo distruggono rapidamente.

Tendenzialmente i gatti giovani (soprattutto fino agli otto mesi di età) sono più suscettibili al contagio, e i gattini contagiati in età inferiore a sedici settimane sono quelli che hanno maggiore probabilità di sviluppare un'infezione progressiva dopo l'esposizione al virus. Tuttavia anche i gatti adulti sono soggetti a rischio di infezione in caso di esposizione protratta nel tempo. La probabilità di contagio dipende anche dalla carica virale alla quale è esposto il gatto nell'ambiente in cui vive, a sua volta legata alla densità della popolazione e alle condizioni igieniche. I gatti anziani sono a minor rischio, probabilmente perché vanno incontro a una progressiva naturale riduzione dei recettori cellulari che consentono l'ingresso del virus nell'organismo ospite.

Il FeLV non si diffonde per aerosol o contatto indiretto. Non occorrono pertanto particolari accorgimenti di disinfezione di indumenti personali o scarpe. Per lo stesso motivo non sono necessarie particolari misure di isolamento del gatto FeLV positivo, se non una ragionevole gestione di spazi separati e non è necessario un periodo di attesa prima di introdurre un nuovo gatto in una casa dove sia prima vissuto un gatto FeLV positivo.

Patogenesi e possibili esiti dell'infezione [Figura4]

Alla penetrazione del virus nell'organismo dell'ospite, l'infezione si sviluppa attraverso sei passaggi:

Stadio 1 (inizia 1-4 giorni dall'esposizione) – Il virus si replica nei tessuti linfatici attorno alla porta di ingresso (per es. tonsille, linfonodi faringei in caso di esposizione oronasale)

Stadio 2 (inizia 2-14 giorni dall'esposizione) – Vengono infettati piccoli numeri di linfociti B circolanti e macrofagi, e il virus si replica in periferia, viremia primaria

Stadio 3 (inizia 3-21 giorni dall'esposizione) – La replicazione virale è amplificata nella milza, nei linfonodi, nel tessuto linfatico intestinale, nelle cellule delle cripte epiteliali intestinali e nei precursori del midollo osseo

Stadio 4 (inizia 14-21 giorni dall'esposizione) – Il virus è incorporato in precursori di piastrine e neutrofili a livello midollare

Stadio 5 (inizia 21-28 giorni dall'esposizione) – Piastrine e neutrofili portano il virus nel sangue periferico, viremia secondaria o midollare

Stadio 6 (inizia 28-56 giorni dall'esposizione) – L'infezione diffusa epiteliale e ghiandolare determina escrezione del virus nella saliva e nelle urine

I tempi riportati sono delle medie indicative, e nei diversi studi si sono osservati ampi discostamenti, e questo non consente di stabilire in termini assoluti il timing ottimale per eseguire un determinato test, e può giustificare un margine d'incertezza nell'interpretazione dei risultati (Tabella 1)

Evoluzione dell'infezione e aspetti clinici [Figure 4-5-6]

Non tutti i gatti esposti al virus attraversano tutti gli stadi del contagio. L'evoluzione dell'infezione da FeLV varia a seconda della risposta immunitaria dell'ospite e della carica virale. L'impiego della diagnostica molecolare ha consentito di ridefinire le possibili modalità di evoluzione dopo l'esposizione al FeLV.

Attualmente, gli esiti dell'infezione sono classificati in

- **Infezione abortiva** (paragonabile a quella che in precedenza era definita condizione di gatto "regressor") – Il gatto è entrato in contatto con il virus, ma la replicazione virale è stata efficacemente contrastata dal sistema immunitario a livello dei linfociti locali e il virus completamente eliminato. L'unico indicatore che rivela l'avvenuta esposizione è la presenza di anticorpi, che dura anni o tutta la vita. E' incerta l'efficacia, per intensità e durata, dell'azione protettiva di questi anticorpi in caso di una nuova esposizione. dall'infezione, principalmente per anemia aplastica, linfoma, leucemia o altre malattie mieloproliferative.

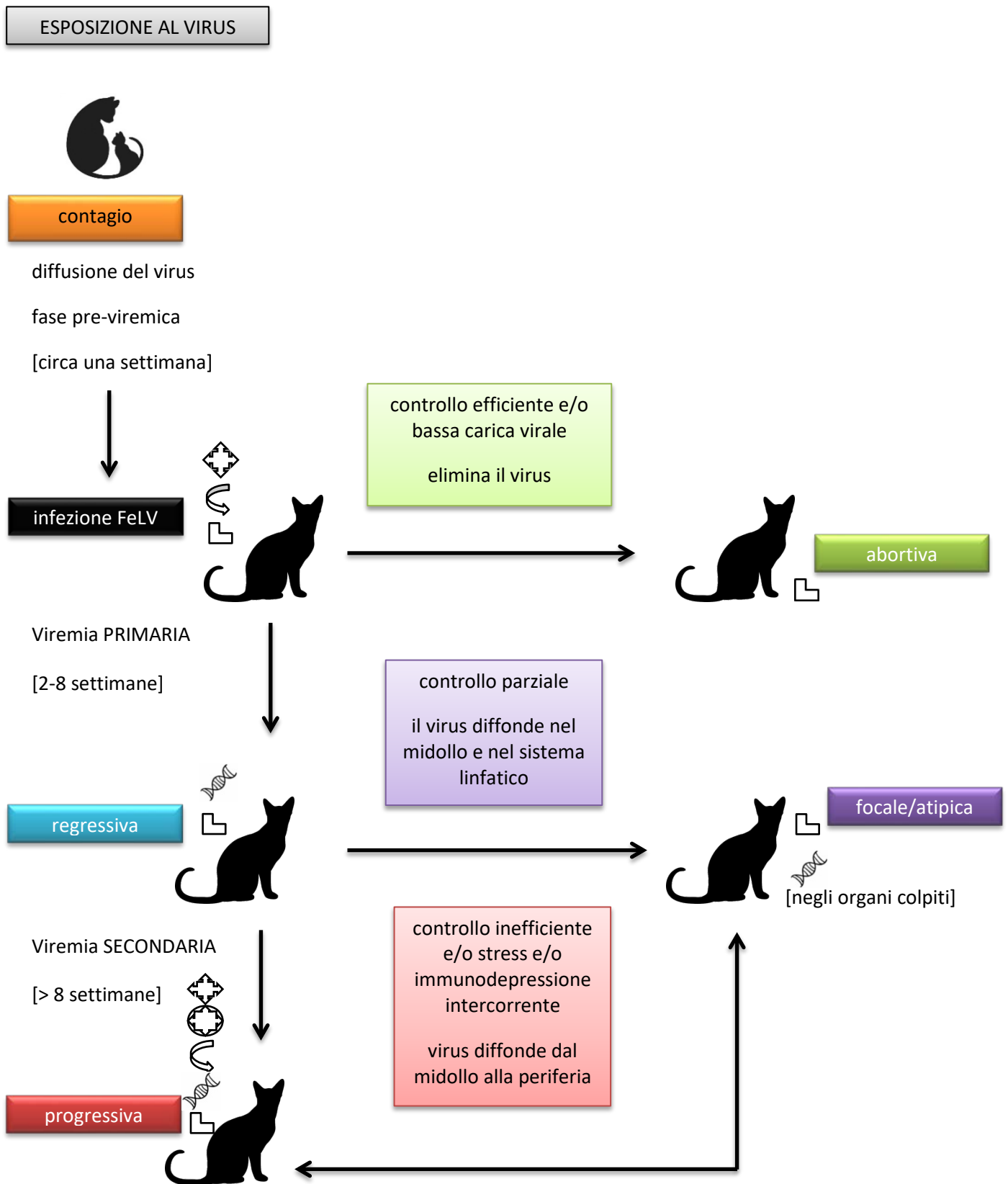
In passato si stimava che il contagio da FeLV esitasse in un'infezione abortiva in un terzo scarso dei casi e nei restanti casi in pari misura nelle forme forma regressiva e progressiva. Recenti studi su ampie casistiche basati sulla ricerca simultanea dell'antigene p27, dell'RNA virale e degli anticorpi neutralizzanti (diversi dall'anticorpo anti 15E usato nei nuovi test rapidi, ma con analogo significato) suggeriscono che in condizioni comuni l'esito abortivo è il più frequente. Invece fra gatti tenuti in rifugi, senza separazione fra soggetti clinicamente malati e individui sani, una percentuale più bassa ha esito abortivo, e questo conferma l'idea che la resistenza all'infezione può essere compromessa da una carica infettiva elevata, malattie concomitanti e stress ambientale. L'esito abortivo dell'infezione è caratterizzato dall'assenza di antigene circolante, presenza generalmente persistente degli anticorpi e negatività delle PCR sia per RNA sia per DNA provirale.

- **Infezione regressiva** (paragonabile a quella che in precedenza era definita “infezione latente” con o senza “viremia transitoria”) – In questa situazione, il sistema immunitario è solo parzialmente efficace: riesce a eliminare la viremia ma non a impedire l’integrazione del genoma virale come provirus nel DNA dell’organismo ospite. Il gatto in questa fase non trasmette il virus e ha un certo grado di immunità verso nuovi contagi. I test antigenici danno risultati negativi come anche la ricerca dell’RNA virale nel plasma, mentre l’infezione è testimoniata dalla presenza degli anticorpi e dalla positività della PCR per il DNA provirale. Da una condizione regressiva il virus potrà tuttavia riattivarsi e dar luogo a viremia a seguito di un evento che alteri il precario equilibrio del sistema immunitario dell’ospite, come ad esempio una terapia (soprattutto corticosteriodea), la gravidanza (effetto immunodepressivo del progesterone) o una condizione di stress emotivo o ambientale (liberazione di steroidi immunodepressivi endogeni). La probabilità di questa riattivazione viremica dalla fase latente è più alta nei primi tempi dopo l’infezione ed è rara, ma non può essere esclusa, dopo un periodo di latenza pari o superiore ai due anni. Benché il ruolo dell’infezione regressiva nel determinare malattie non sia ben chiaro, è stata evidenziata una possibile associazione fra infezioni regressive e linfomi.

- **Infezione focale o atipica** - E’ una variante dell’infezione regressiva: il virus non viene debellato completamente dal sistema immunitario ma rimane attivo nei tessuti linfatici di particolari organi quali milza e intestino, dove provoca una reazione infiammatoria. In questi casi i test diagnostici danno risultati variabili e spesso discordanti.

- **Infezione progressiva** (in precedenza definita “viremia persistente”) – Il sistema immunitario dell’ospite non è in grado di debellare il virus. La viremia è persistente, e il virus si inserisce nel DNA in forma di provirus. Risulteranno quindi positivi i test antigenici, la ricerca degli anticorpi e i test molecolari sia per la ricerca dell’RNA virale circolante sia per il DNA provirale. Questa è l’evoluzione più sfavorevole con una mortalità che raggiunge il 90% entro tre anni

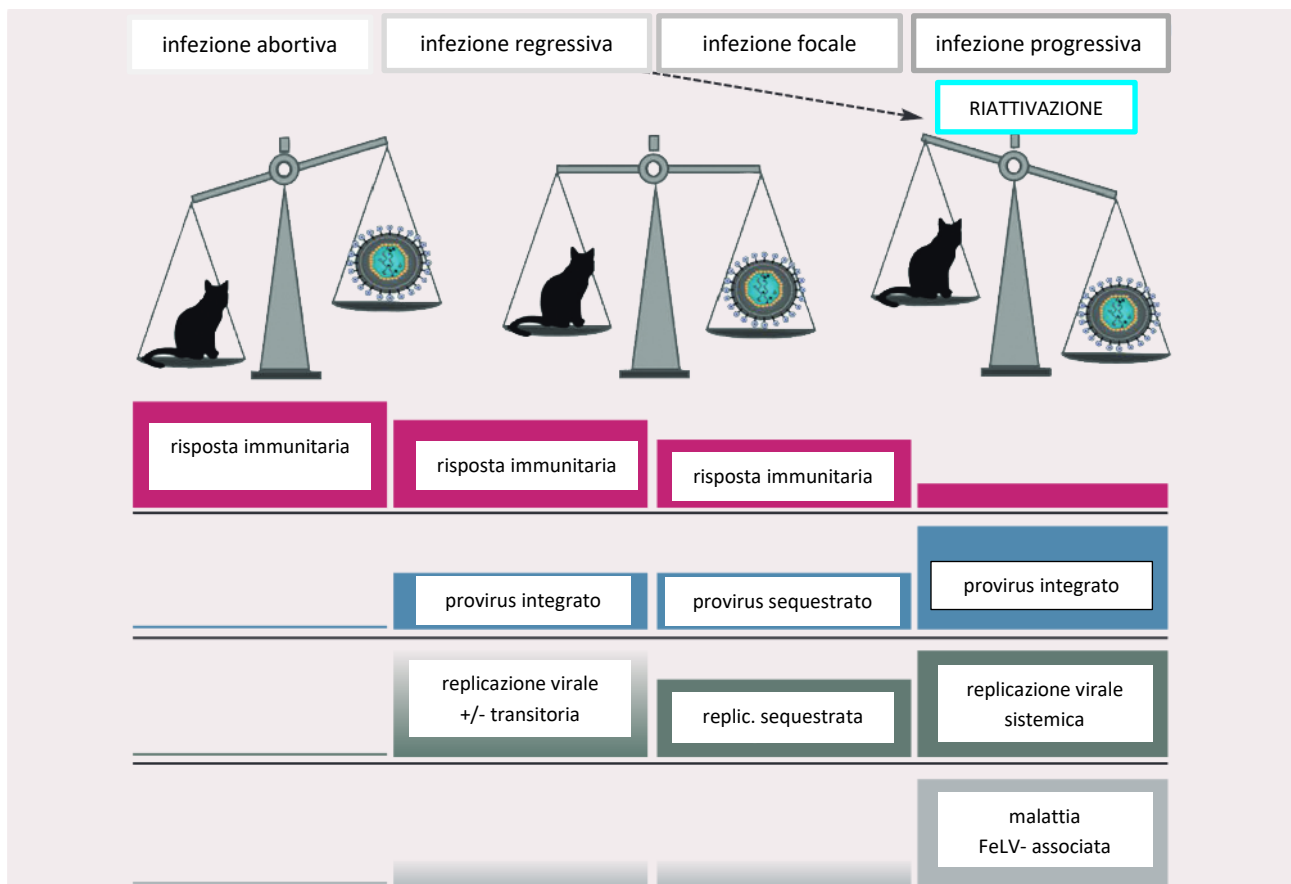
Figura 4 - Fasi evolutive dell'infezione da FeLV



Ag p27 libero
 Ag p27 intracellulare
 anticorpi anti-15E
 RNA virale
 DNA provirale

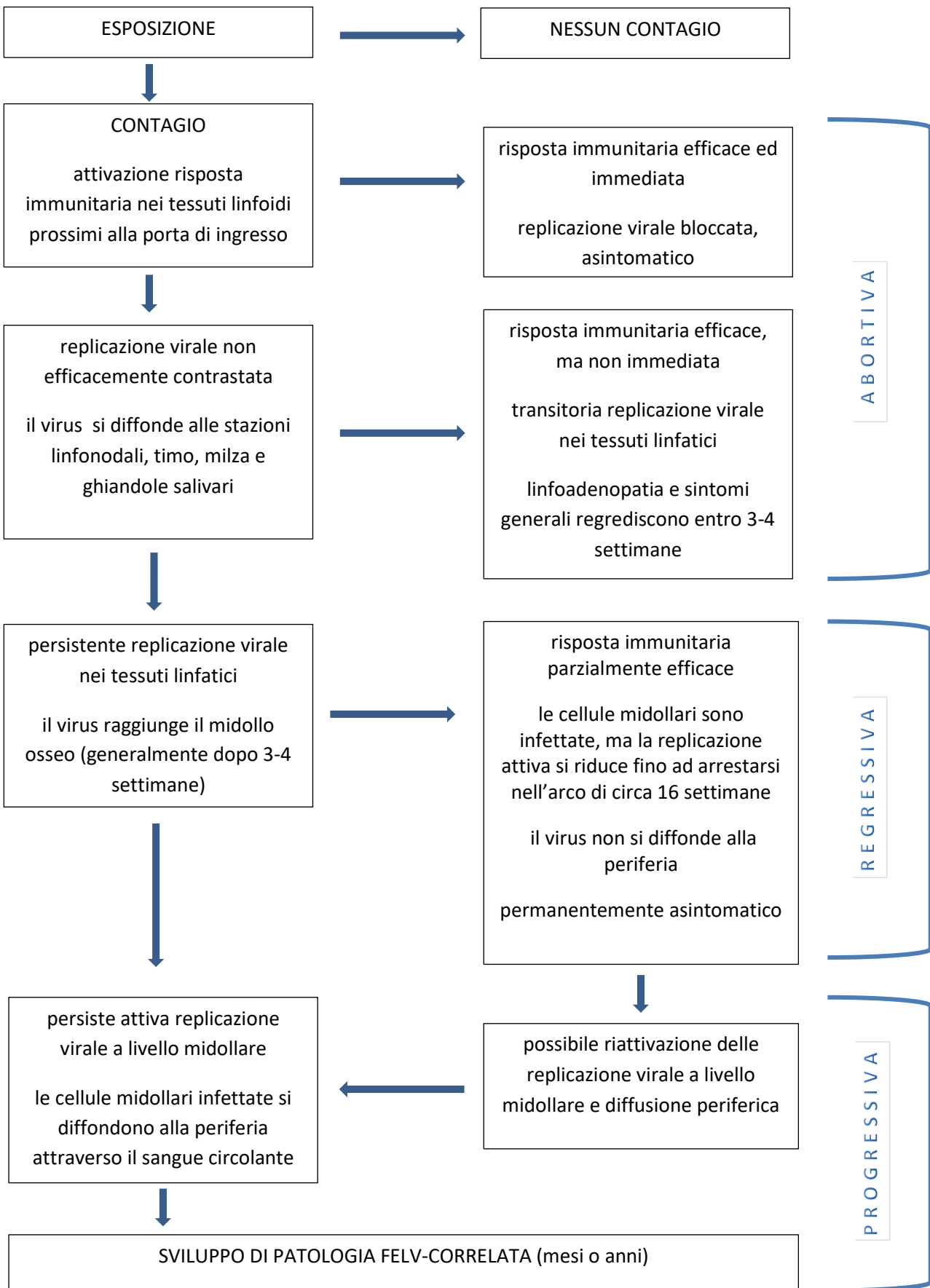
La probabilità che un gatto vada incontro a un'evoluzione piuttosto che un'altra dipende non solo dalla carica virale infettante e dalla condizione immunitaria del gatto contagiato ma anche da malattie associate e da stress ambientali. La resistenza all'infezione può essere compromessa in caso di elevata pressione infettante, di malattie associate e di coabitazione in ambiente stressante. A conferma di questo, studi condotti su rifugi dove gatti infetti e gatti non infetti vivono in situazione di affollamento dimostrano che l'evoluzione abortiva è meno frequente che nella popolazione generale.

Figura 5 – Influenza dell'equilibrio ospite-virus nel determinare l'esito dell'infezione da FeLV



L'esito dell'esposizione al FeLV può essere considerato come il risultato di un bilancio fra risposta immunitaria del gatto (influenzata anche dallo stress) e carica virale alla quale è esposto (influenzata anche dal numero di gatti che coabitano). Un sistema immunitario pienamente efficiente riesce a debellare il virus. All'opposto, se il sistema immunitario è inefficiente, il virus prende il sopravvento, si integra nel DNA e si replica attivamente. Nelle forme regressive e focali, il sistema immunitario è parzialmente efficiente e il virus, in forma di provirus, è integrato diffusamente nel DNA dell'ospite oppure (evenienza rara) "sequestrato" in determinati tessuti o organi. In questi casi, la replicazione virale è molto modesta. Questo stato di equilibrio può mantenersi a vita o sbilanciarsi a favore del virus in caso di eventi o trattamenti che riducono le difese immunitarie, e il gatto andrà incontro a una forma progressiva, con attiva replicazione virale.

Figura 6 – Fasi dell'infezione da FeLV e aspetti clinici



Esami diagnostici [Tabelle 1-2, Figura 6]

Il corretto inquadramento diagnostico delle diverse possibilità di evoluzione del contagio è importante non solo per accertare l'infezione da FeLV al fine di prevenire la diffusione della malattia e favorire la corretta gestione delle adozioni ma anche per un'accurata valutazione prognostica che guidi la gestione clinica nel singolo gatto.

La patogenesi e il variabile decorso dell'infezione fanno sì che raramente sia possibile fare affidamento su un singolo test per accertare o escludere la presenza d'infezione o inquadrare lo stadio della malattia. I gatti vengono testati in circostanze diverse e per ragioni diverse, per cui è difficile stilare un unico protocollo diagnostico applicabile a tutti i gatti e fare riferimento a un "gold standard". Per questo motivo, nell'approccio alla diagnosi di infezione e di stadio della malattia è fondamentale avere nozione non solo del significato e dei limiti dei singoli test diagnostici disponibili, ma anche del loro impiego ragionato in combinazione. La scelta e l'impiego di un test diagnostico, soprattutto se applicato a una popolazione numerosa (gattili, rifugi), deve tenere conto della validità del test, della facilità di esecuzione, della facilità di prelievo dei campioni, del costo e della possibilità di standardizzazione dei metodi e dei risultati e della prevalenza della condizione da diagnosticare in un dato gruppo di gatti e in una data area geografica.

Se si considerano i diversi possibili stadi evolutivi dell'infezione e il possibile passaggio, in un tempo variabile, da una condizione all'altra, appare evidente che un solo test diagnostico praticato in un determinato momento non consente un inquadramento certo dello stato infettivo del gatto, soprattutto se non si conoscono le sue precedenti condizioni di vita e le circostanze e i tempi della possibile esposizione al contagio (Figura 4).

Al momento del primo test eseguito- generalmente un test antigenico ELISA rapido che ricerca l'antigene p27 solubile- il gatto potrebbe essere stato esposto al virus un giorno, una settimana, un mese, sei mesi o anni prima, e questo condiziona l'interpretazione del risultato dell'indagine. Ugualmente, l'esito degli altri test, che ricercano gli anticorpi anti-15E mediante (test rapido) e l'antigene p27 intracellulare su striscio di sangue periferico (IFA), frammenti di RNA circolante (RNA RT-PCR) e DNA provirale inserito nel genoma dell'ospite mediante (DNA-PCR) dipende dal tempo intercorso fra l'esposizione al virus e l'esecuzione dell'esame, informazione che molte volte non è data. Inoltre possono essere indicati solo tempi medi (su base statistica) per la positivizzazione oppure la negativizzazione di un determinato test, con una grande variabilità possibile da un caso all'altro. E' quindi fondamentale mettere in relazione le informazioni anamnestiche e cliniche del gatto con i risultati di esami con diverso target e/o eseguiti in diversi tempi.

L'RNA virale è solitamente rilevabile nel plasma entro una settimana dall'esposizione al virus, il DNA provirale entro due-quattro settimane e l'antigene p27 entro quattro settimane dall'esposizione. Occorre considerare questi come tempi medi, tenendo presente che l'intervallo fra esposizione e positivizzazione dei marcatori di infezione può essere molto variabile. Il rilevamento di RNA virale nella saliva può rappresentare un indicatore affidabile di viremia, e il prelievo per tampone orale è meno stressante per il gatto rispetto al prelievo ematico e non richiede l'intervento di personale formato ad hoc. I gatti infettati regressivamente possono presentare livelli di DNA provirale e di RNA virale nel plasma inizialmente paragonabili a quelli dei gatti con infezione progressiva, ma la loro carica virale andrà scemando col tempo. L'infezione regressiva è caratterizzata da una risposta immunitaria che limita la replicazione virale, ma non riesce ad annullarla. Dopo la prima fase viremica, l'escrezione del virus cessa, e non si ritroverà più nel plasma l'antigene, mentre continueranno a essere presenti gli anticorpi, la ricerca dell'RNA virale su plasma

su sangue intero o saliva darà esito negativo, e il DNA provirale potrà essere rilevato da sangue intero periferico o midollare.

Nella forma progressiva, il sistema immunitario non riesce a contenere l'infezione durante le prime fasi. Una cospicua replicazione virale avviene nelle stazioni linfonodali locali (in prossimità della porta d'ingresso del virus, generalmente la cavità oronasale). Attraverso i linfociti e i monociti attivati, il virus è trasferito al midollo, dove infetta i precursori dei globuli bianchi polimorfonucleati e delle piastrine, che a loro volta veicoleranno nuovamente il virus alla periferia, alle mucose e alle ghiandole dei tessuti epiteliali, da dove sarà escreto. Questa fase di viremia secondaria è caratterizzata da presenza dell'antigene circolante nel plasma, dell'antigene intracellulare nei neutrofili e nelle piastrine, rilevabile mediante IFA su striscio di sangue periferico, degli anticorpi plasmatici, dell'RNA libero nel plasma e del DNA provirale.

Test antigenici

Nella pratica ambulatoriale è molto diffuso l'impiego di test rapidi che si basano su tecniche ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) o immunocromatografiche, che generalmente testano simultaneamente per FeLV e FIV. Questi test di norma utilizzano sangue intero, e in particolare per FeLV la sensibilità del test è maggiore se eseguito su sangue intero. Test ELISA eseguiti su lacrime o saliva sono di scarsa utilità pratica, perché si positivizzano solo nello stadio sei dell'infezione, quando il virus interessa diffusamente i tessuti epiteliali e ghiandolari (Tabella 1).

A differenza dei test sierologici per FIV, che ricercano nel sangue gli anticorpi antivirali, i test per FeLV si basano sulla ricerca dell'antigene, e questo perché nei gatti con infezione progressiva la carica virale circolante è generalmente alta, ma la risposta anticorpale può essere incostante.

La tecnica ELISA diretta utilizza un singolo anticorpo monoclonale contro un epitopo (A) dell'antigene p27 fissato su una base solida. Il campione di sangue da testare viene miscelato con uno o due altri anticorpi specifici per gli epitopi B e C del p27 coniugati con enzimi, e la miscela viene aggiunta alla fase solida. La presenza di del p27 nel campione determina l'insolubilizzazione degli anticorpi coniugati all'enzima e ne risulta un cambiamento di colore della piastra che indica la presenza dell'antigene p27.

La proteina p27 del capsido è prodotta nelle cellule infette in quantità maggiore rispetto a quanto necessario per l'assemblaggio dei nuovi virioni e si trova in abbondanza libera nel citoplasma, da dove viene rilasciata nel plasma e nella saliva. I comuni test ELISA ricercano l'antigene libero, mentre i test basati su tecniche di immunofluorescenza ricercano l'antigene intracellulare. I soggetti infetti risultano positivi mediamente dopo quattro settimane dall'esposizione all'infezione. I gattini inferiori ai sei mesi possono essere testati poiché gli eventuali anticorpi materni non interferiscono con il test Elisa, ma i gattini nati da madri infette possono risultare falsamente negativi fino ai sei mesi di età, e quindi dovrebbero essere nuovamente testati a quell'età. In caso di infezione regressiva, i soggetti infetti non sono viremici, risultano negativi al test ELISA e non sono eliminatori di virus. In questo caso, la negativizzazione del test per l'antigene p27 avviene entro qualche settimana o mese (mediamente 4-6 settimane). È quindi raccomandabile, in seguito ad un risultato positivo a questo tipo di test, ripetere l'esame dopo almeno 6, meglio 6-8 settimane.

Raramente il test ELISA dà origine a falsi negativi, mentre possono esserci falsi positivi, causati dalla presenza di anticorpi anti-immunoglobuline di topo che interferiscono con la corretta lettura del test (anche se pure questa evenienza è piuttosto rara).

La probabilità che un test dia un risultato falsamente positivo è inversamente proporzionale alla prevalenza della malattia in un determinato territorio, in altre parole: se il gatto testato proviene da un'area a bassa prevalenza della malattia, e il risultato è positivo, occorre ipotizzare che possa trattarsi di un falso positivo e confermare la diagnosi mediante altri test.

Un risultato negativo del test dimostra che il gatto non ha particelle virali circolanti nel sangue, ma non può escludere la presenza di un'infezione latente (stadio regressivo). Recentemente, è stato dimostrato che trasfusioni di sangue da gatti con infezione regressiva, dunque non viremici, possono causare infezione progressiva in gatti FeLV negativi. Per questa ragione è necessario testare i potenziali donatori con test PCR per il DNA provirale anziché affidarsi al solo test antigenico.

Un recente studio su gatti di proprietà ha messo in evidenza una forte correlazione positiva, statisticamente significativa, fra concentrazione dell'antigene p27 determinata mediante test ELISA e numero di copie di DNA provirale determinato mediante PCR.

Immunofluorescenza

A differenza dei test ELISA, che evidenziano la presenza di proteina virale p27 circolante libera nel sangue, i test basati sull'immunofluorescenza evidenziano invece l'antigene presente all'interno del citoplasma dei leucociti e delle piastrine (che sono di origine midollare).

In caso di positività del test ELISA, il test IFA è raccomandato come test di conferma, ma risulta positivo solo dopo almeno tre settimane dal contagio (ma più comunemente a 45-60 giorni), quando si è verificata viremia secondaria. Raramente, soprattutto in caso di citopenia (leucopenia e piastrinopenia) periferica legata all'invasione midollare, il test può dare esito falsamente negativo.

I tempi di positivizzazione rendono il test più adatto a confermare un'infezione progressiva, ma poco utile per lo screening, quando è importante individuare precocemente i soggetti infetti e contagiosi. L'esecuzione di questo test richiede, inoltre, laboratori e personale specializzati oltre che una corretta preparazione dei campioni (striscio di sangue periferico).

A causa di questa differenza è possibile ottenere risultati diversi eseguendo entrambi i test allo stesso gatto. La positività al test ELISA indica la presenza del virus libero nel sangue, in maniera transitoria o permanente, mentre una positività all'IFA indica che il midollo è stato ormai colonizzato dal virus. In quest'ultimo caso la maggior parte dei gatti rimane infetta per tutta la vita.

Tabella 1 – Riscontro dell'antigene p27 in funzione dello stadio dell'infezione da FeLV

Stadio	Localizzazione	ELISA sangue periferico	IFA striscio cellulare	ELISA Lacrime/saliva
1	orofaringe	negativo	negativo	negativo
2	viremia primaria	positivo	negativo	negativo
3	tessuto linfatico	positivo	negativo	negativo
4	midollo osseo	positivo	negativo/positivo	negativo
5	viremia secondaria	positivo	positivo	negativo
6	tessuti epiteliali	positivo	positivo	Positivo

Test anticorpali

Recentemente sono stati commercializzati in Europa dei test anticorpali anche per la diagnosi di FeLV.

In uno studio pre-registrazione del test, nell'infezione sperimentale la sensibilità del test basato sulla rilevazione dell'antigene p15E era del 95,7% e la specificità del 100%, mentre nell'infezione acquisita naturalmente del 77,1% e 85,6% rispettivamente. La sensibilità e la specificità indicate nella scheda tecnica del test commerciale sono del 94,44% e del 99,9% rispettivamente.

I gatti che sono stati esposti al FeLV e che vanno incontro ad un'evoluzione abortiva, regressiva/atipica o progressiva sviluppano anticorpi contro l'antigene p15E. Questi anticorpi sono l'unico segno costante di un'infezione e quindi utili per rilevare l'infezione da FeLV, in particolar modo nelle forme latenti, ma soprattutto **per escludere l'avvenuto contagio**.

La rilevazione dell'anticorpo anti-p15E non è in grado di distinguere fra gatti viremici e gatti immuni. Tendenzialmente, i titoli anticorpali sono più alti nei gatti con infezione regressiva o atipica e variabili nell'infezione abortiva. Nei gatti con infezione progressiva invece i titoli anticorpali possono essere bassi o gli anticorpi essere addirittura assenti (proprio perché in questo caso la risposta immunitaria è debole), pur in presenza di elevati titoli di antigene p27 circolante, espressione di viremia e di attiva replicazione virale.

Pertanto, per una corretta diagnosi è necessario testare contemporaneamente anche la presenza dell'antigene p27, e l'interpretazione del risultato dovrebbe sempre basarsi sulla combinazione del risultato di entrambi. I test rapidi disponibili in commercio, in effetti, rilevano contemporaneamente, insieme gli anticorpi FIV, anche gli antigeni FeLV p27 e gli anticorpi FeLV p15E.

I gatti vaccinati presentano generalmente livelli minimi di anti-15E (inferiori alla soglia di rilevamento del test rapido), e questo fa sì che il test sia di scarsa utilità per accertare l'avvenuta vaccinazione, mentre la sua positività è indicativa di avvenuto contagio. L'analisi anticorpale anti-15E potrebbe essere più sensibile della DNA-PCR. I gatti infetti possono avere, infatti, quantità così basse di DNA virale all'interno del loro genoma che la PCR può dare esito negativo. Invece questi stessi gatti hanno un'elevata probabilità di sviluppare l'anticorpo anti-p15E, e per questo il test anticorpale, più economico e più rapido, potrebbe in molti casi sostituire la PCR, soprattutto quando è necessario escludere in breve tempo l'avvenuto contagio.

I risultati possono essere interpretati nel seguente modo:

- **antigene negativo e anticorpo negativo:** il gatto non è mai entrato in contatto con il virus, quindi può essere ritenuto non contagioso. Unica eccezione: se il gatto è testato nel corso del primo mese dall'eventuale contagio, quando ancora non si rilevano antigeni né anticorpi circolanti.
- **antigene positivo e anticorpo negativo:** Evenienza molto rara, potrebbe in teoria verificarsi nei primissimi giorni dal contagio, quando non si sono ancora sviluppati anticorpi.
- **antigene positivo e anticorpo positivo:** il gatto è viremico (prima fase dell'infezione o infezione progressiva). In entrambe le evenienze, il gatto è contagioso e deve essere isolato dai gatti sani.
- **antigene negativo e anticorpo positivo:** il gatto non è viremico, ma è entrato in contatto con il virus. Questo avviene nell'infezione abortiva oppure regressiva/atipica. Il gatto non è al momento contagioso, ma potrebbe diventarlo nuovamente in qualsiasi momento.

Test di biologia molecolare

Occorre fare attenzione a non confondere PCR per RNA e PCR per DNA. Infatti le diverse nomenclature adottate dai laboratori potrebbero generare un equivoco: "RT" può stare per "reverse transcriptase" (amplificazione dell'RNA) ma anche per "real time" (PCR quantitativa, può valere per RNA come per DNA). Più correttamente, per designare la PCR quantitativa sarebbe opportuno anteporre la lettera "q", quindi q-RT-PCR per RNA e q-PCR per DNA.

PCR per RNA virale

È una metodica di laboratorio che impiega una transcriptasi inversa (analoga a quella virale) che genera un doppio filamento di DNA partendo da un segmento del singolo filamento di RNA virale.

Il campione può venire prelevato da tampone orale o dal plasma o da sangue intero, in maniera dunque poco invasiva. Nel caso degli allevamenti o dei rifugi più campioni di saliva (fino a 30) possono essere raggruppati in un unico test allo scopo di escludere la presenza di gatti infetti, con notevole riduzione della spesa in caso di negatività.

Il riscontro di RNA virale in campioni di **saliva** è un parametro che rispecchia la presenza di **viremia persistente** in quanto corrisponde alla **fase più avanzata dell'infezione**. In questo caso, alla positività della RNA PCR si associano elevati livelli di provirus alla DNA PCR (pari o superiori a un milione di copie per millilitro per esempio nel test commerciale FeLV Quant) e di antigene p27 e si configura un quadro di malattia progressiva (Figura 6).

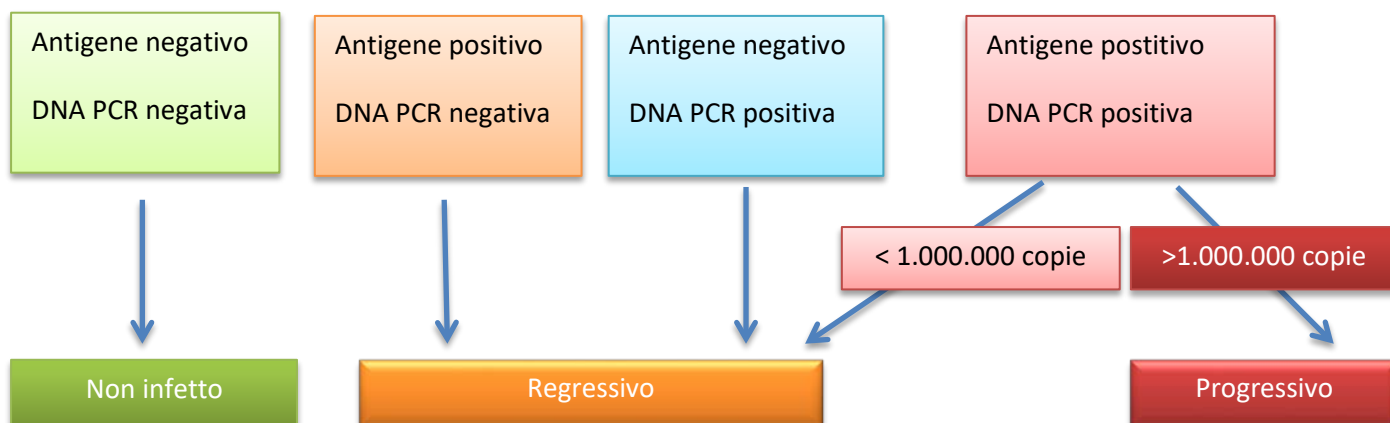
L'RNA PCR su sangue o plasma invece riesce a evidenziare la presenza del virus circolante e in fase di attiva replicazione molto precocemente, già nel corso della prima settimana dal contagio, quando l'antigene p27 non è ancora circolante e rilevabile con i test ELISA (periodo finestra). Solitamente si esegue questa indagine per confermare positività ottenute con un test antigenico rapido ELISA o d'immunomigrazione. Data la precoce positivizzazione dopo l'infezione, la RNA PCR può essere però anche molto utile quando si vuole avere precocemente certezza della negatività in un gatto che s'ipotizza essersi infettato meno di un mese prima.

Per contro, in caso di positività per l'RNA virale, se il gatto non presenta sintomatologia clinica, il test deve essere ripetuto dopo sei settimane e, in caso di nuova positività, deve essere ripetuto dopo ulteriori dieci settimane. Solo se ancora positivo (all'RNA o a un test rapido) a sedici settimane il gatto può essere considerato infetto in maniera persistente, anche se sono descritti casi-limite di negativizzazione anche a un anno.

PCR per DNA provirale

Il test ricerca il DNA corrispondente al virus che si riproduce all'interno delle cellule infettate per azione della transcriptasi inversa e si integra permanentemente nel genoma della cellula ospite. L'utilità di questo test è quella di individuare le forme regressive (precedentemente denominate "forme latenti"), che si verificano dopo la viremia primaria, quando i test antigenici e la RNA PCR sono negativi. Normalmente è effettuata su sangue periferico, ma viene fatta su aspirato midollare in caso di patologie midollari che necessitano di inquadramento diagnostico.

Figura 6 - Interpretazione diagnostica e prognostica dei test antigenico e molecolare per DNA provirale in combinazione



Il DNA provirale resterà sempre integrato nei leucociti, anche quando il gatto non sviluppa nessuna forma clinica di FELV. Per questa ragione, un test per DNA provirale positivo deve sempre essere interpretato alla luce della sintomatologia clinica e delle eventuali alterazioni nei parametri ematochimici del gatto. Se il gatto sviluppa sintomi clinici, è raccomandato ritestare con PCR quantitativa per distinguere fra una condizione di progressione dall'eventuale concomitanza di una malattia di altra natura (Figura 6).

Poiché lo stato di infezione da FeLV è in ogni momento un bilancio fluido fra l'aggressione virale e le difese immunitarie dell'ospite, le attuali definizioni di "progressivo" e "regressivo" probabilmente non descrivono in maniera adeguata l'intero spettro degli esiti diagnostici. Per questo non è possibile definire la reale condizione di infezione da FeLV di un gatto con un singolo esame effettuato in un singolo momento della sua storia.

Condizioni particolari

Gatte gravide e gattini

La possibilità di trasmissione materna del FeLV pone diverse importanti questioni diagnostiche che implicano altrettanto importanti conseguenze prognostiche:

- Una gatta viremica può trasmettere il virus ai gattini **per via transplacentare**. L'infezione esita comunemente in aborto, morte in utero o morte neonatale. I piccoli che sopravvivono alla trasmissione transplacentare sono generalmente infetti a permanenza e avranno test antigenici positivi fin dalla nascita.
- Una gatta con infezione atipica a sede mammaria potrebbe presentare test antigenico negativo e trasmettere il virus ai gattini **attraverso l'allattamento**. In questo caso e i gattini, al contrario della madre, potranno risultare positivi ai test antigenici.
- I gattini neonati possono essere infettati **attraverso il grooming**. In questo caso i gattini possono essere precocemente positivi ai test antigenici, ma potrebbero debellare il virus e negativizzarsi nel giro di alcune settimane. Viceversa, gattini testati prima della fase replicativa del virus potrebbero risultare negativi ai test antigenici e positivizzarsi dopo i tre mesi di età

- I test antigenici non risentono della presenza di anticorpi circolanti di origine materna e i gattini possono quindi essere testati per la prima volta a qualsiasi età.

Da queste considerazioni consegue che se un gattino viene testato prima dei sei mesi di età, è sempre opportuno ritestarlo a varia distanza di tempo. In caso di test positivo, i gattini vanno ritestati a distanza di 8-16 settimane, perché potrebbero debellare il virus e negativizzarsi. In caso di test negativo, dovrebbero essere ritestati dopo 4-6 settimane. Questi tempi vanno calcolati dal momento della separazione dalla madre, perché il contagio dei gattini (al di fuori dalla gestazione) in teoria potrebbe avvenire al momento dell'ultimo contatto con la madre.

I gatti "discordanti"

Per gatto discordante si intende un gatto che presenti esito positivo a un test e negativo a un altro. La discordanza dei risultati più comunemente si osserva fra test antigenico rapido e IFA, che entrambi ricercano l'antigene p27 (il primo nel plasma circolante e il secondo all'interno dei globuli bianchi). La discordanza può però verificarsi anche fra altri test e può osservarsi in diversi tempi. I risultati discordanti possono essere legati allo stadio dell'infezione, alla variabilità di risposta dell'ospite al contagio o a problemi tecnici e possono rappresentare una vera e propria sfida interpretativa. Molte volte, l'applicazione razionale di algoritmi diagnostici che prevedano anche la ripetizione dei test nel tempo riesce a dirimere la questione. A volte la discordanza fra test antigenico ELISA su sangue e IFA si spiega con l'immissione in circolo di particelle virali da sedi d'infezione focale. Questi gatti devono essere considerati contagiosi. In un numero non trascurabile di casi però la discordanza si conferma in esami ripetuti nel tempo, e questo pone non indifferenti problemi per la sistemazione del gatto. Infatti, un gatto discordante che sia veramente positivo per il FeLV espone a rischio altri gatti con cui venga a contatto e, al contrario, un gatto falsamente positivo che è messo a vivere con gatti positivi rischia di infettarsi. In questi casi sarebbe auspicabile che il gatto vivesse da solo.

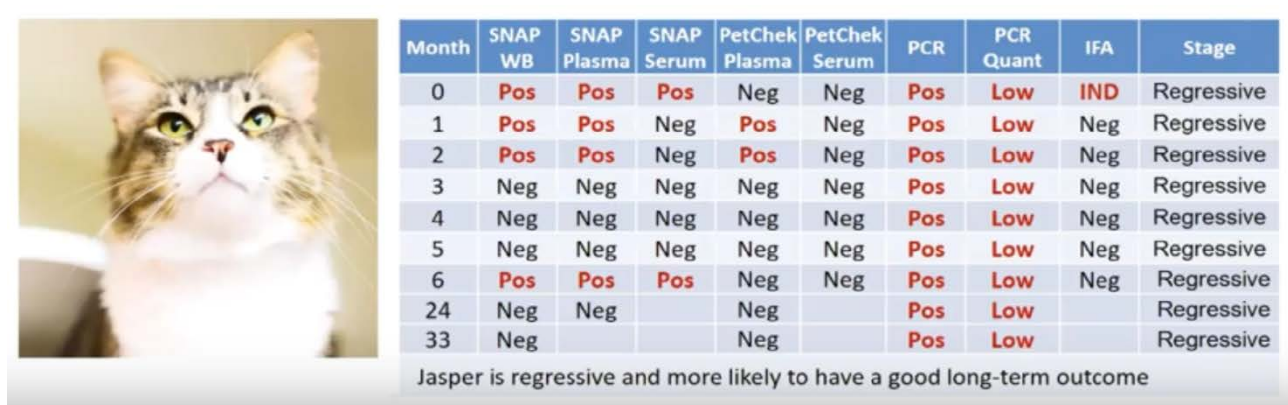


Figura 7 – Jasper, il più famoso gatto discordante [tratto da: Austin Pets Alive “New AAFP Guidelines for FeLV and FIV: 5 critical take-aways” – webcast]. Commento: “Jasper è regressivo e con ogni probabilità avrà un esito favorevole a lungo termine.”

Tabella 2 – Esito di test diagnostici in funzione del tempo e della fase evolutiva dopo esposizione a FeLV

Nessun contagio:

- p27 negativo
- 15E negativo
- RNA negativo
- DNA PCR (provirus) negativo

Fase pre-viremica (durante la prima settimana dall'esposizione)

- p27 negativo
- 15E negativo
- RNA PCR positivo o negativo (si positivizza precocemente)
- DNA PCR (provirus) negativo

Viremia primaria (mediamente dura 2-8 settimane)

- p27 pos
- 15E pos
- IFA neg
- RNA PCR pos
- DNA PCR (provirus) neg

Forma abortiva (verificabile mediamente dopo 8 settimane dall'esposizione)

- p27 negativo
- 15E positivo
- RNA PCR negativo
- DNA PCR (provirus) negativo

Forma regressiva (verificabile mediamente dopo 8 settimane dall'esposizione)

- p27 neg
- 15E pos
- RNA PCR negativo *
- DNA PCR (provirus) positivo, basso numero di copie alla real-time PCR**

Forma focale/atipica (persistenza oltre 8 settimane dall'esposizione)

- p27 negativo
- 15E positivo
- RNA PCR negativo
- DNA PCR (provirus) positivo su campioni di tessuto interessato dall'infezione

Forma progressiva (persistenza oltre 8 settimane dall'esposizione)

- p27 positivo
- 15E positivo
- IFA positivo
- RNA PCR positivo
- DNA PCR (provirus) positivo, alto numero di copie alla real-time PCR

*In alcuni casi regressivi RNA-PCR può essere positiva

**In alcuni casi regressivi DNA-PCR può essere negativa

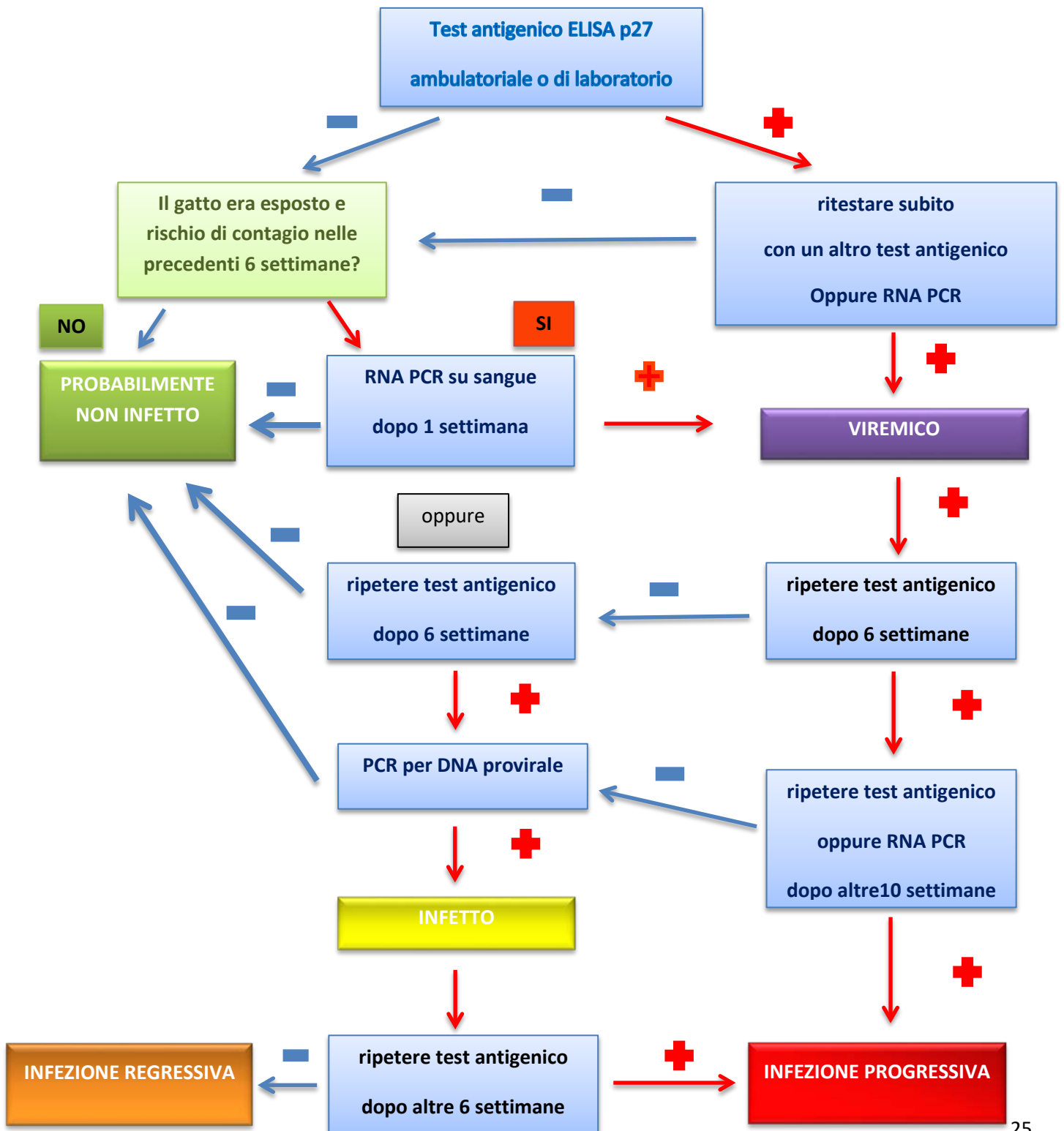
CONDIZIONE /TEST	INFEZIONE PROGRESSIVA	REGRESSIVA	FOCALE/ATIPICA	ABORTIVA	NON INFETTO
VIREMIA	PERSISTENTE	NON RILEVABILE O TRANSITORIA	ASSENTE	ASSENTE	ASSENTE
RNA-PCR su sangue periferico	positivo	negativo <i>eventualmente positivo solo in corso di viremia primaria transitoria</i>	negativo	negativo	negativo
FelV p27 libero sangue periferico	positivo [3-6 settimane dall'infezione]	negativo <i>eventualmente positiva solo in corso di viremia primaria transitoria</i>	alternante o debolmente positivo	negativo	negativo
FelV p27 intracellulare IFA striscio periferico	positivo [circa 3 settimane dopo p27 libero]	negativo <i>eventualmente positivo solo in corso di viremia primaria transitoria</i>	negativo o alternante	negativo	negativo
PROVIRUS INTEGRATO	SI	SI (diffusa)	SI (localizzata)	NO	NO
PCR su sangue intero	positivo	positivo	negativo o debolmente positivo	negativo	negativo
RISP. IMMUNITARIA	SCARSA	BUONA	BUONA	OTTIMA	NESSUNA
anti-15E su siero/plasma	negativo o positivo a basso titolo	positivo ad alto titolo	positivo ad alto titolo	positivo a titolo variabile	negativo
ESCREZIONE VIRUS	SI (continua)	NO <i>(eccetto durante viremia primaria transitoria)</i>	SOLITAMENTE NO <i>(eccezione allattamento?)</i>	NO	NO
RT-PCR per RNA su saliva	positivo	negativo	negativo	negativo	negativo

Nota: Poiché, nella maggior parte dei casi, al momento di un primo test positivo per la ricerca dell'antigene p27 non è possibile stabilire se il gatto si trovi in fase di prima viremia oppure di viremia secondaria, per valutare se l'infezione è progressiva o regressiva occorre ripetere il test nel tempo.

Iter diagnostici

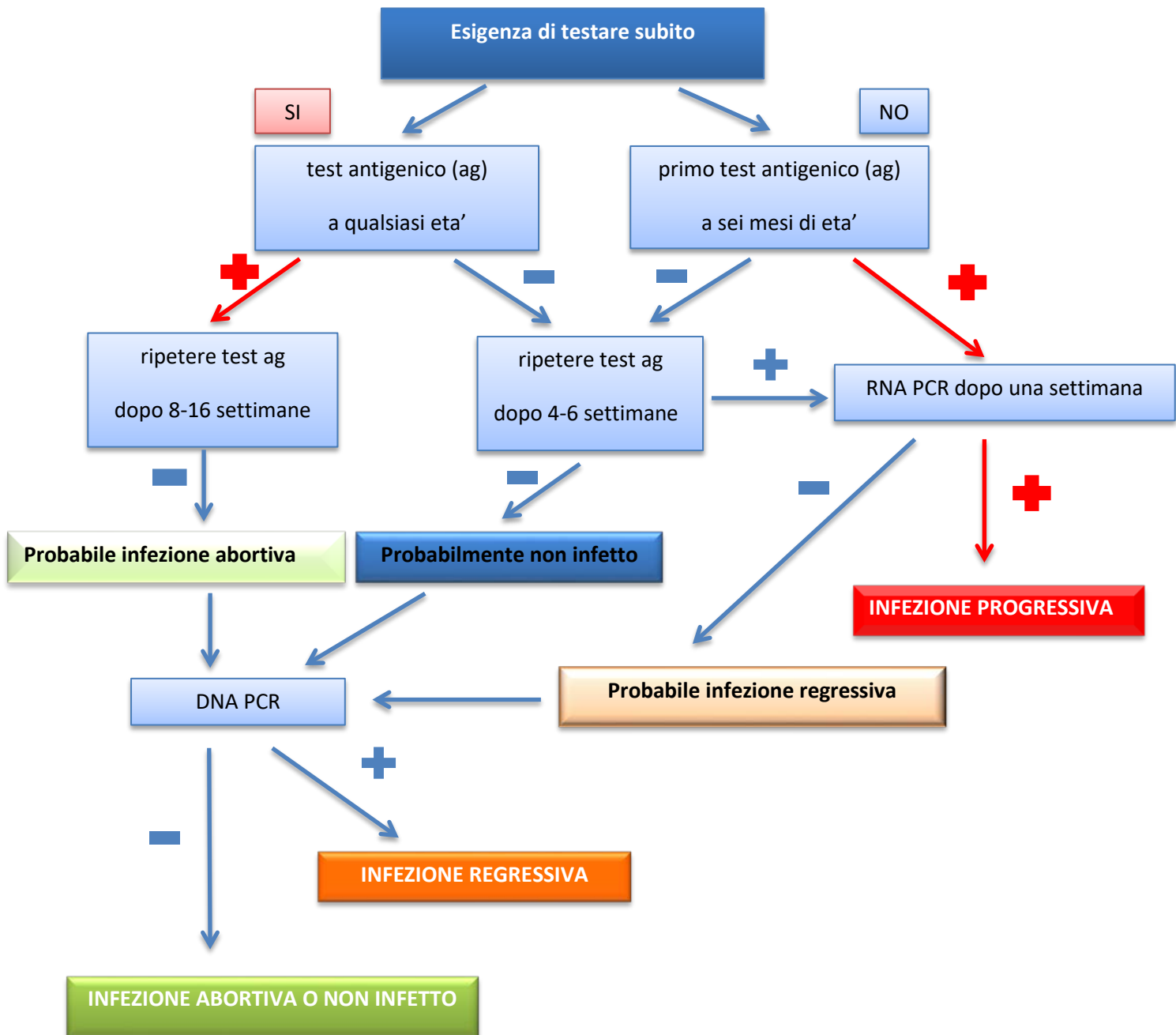
L'iter diagnostico può variare in base alle circostanze del ritrovamento del gatto, all'esigenza di trovargli una sistemazione idonea in tempi più o meno rapidi, alle sue condizioni salute. L'inquadramento diagnostico deve sempre combinare i risultati dei test diagnostici con gli aspetti clinici, con lo scopo primario di individuare tempestivamente i gatti con infezione progressiva.

Algoritmo I - Possibile iter diagnostico per gatto in apparente buona salute

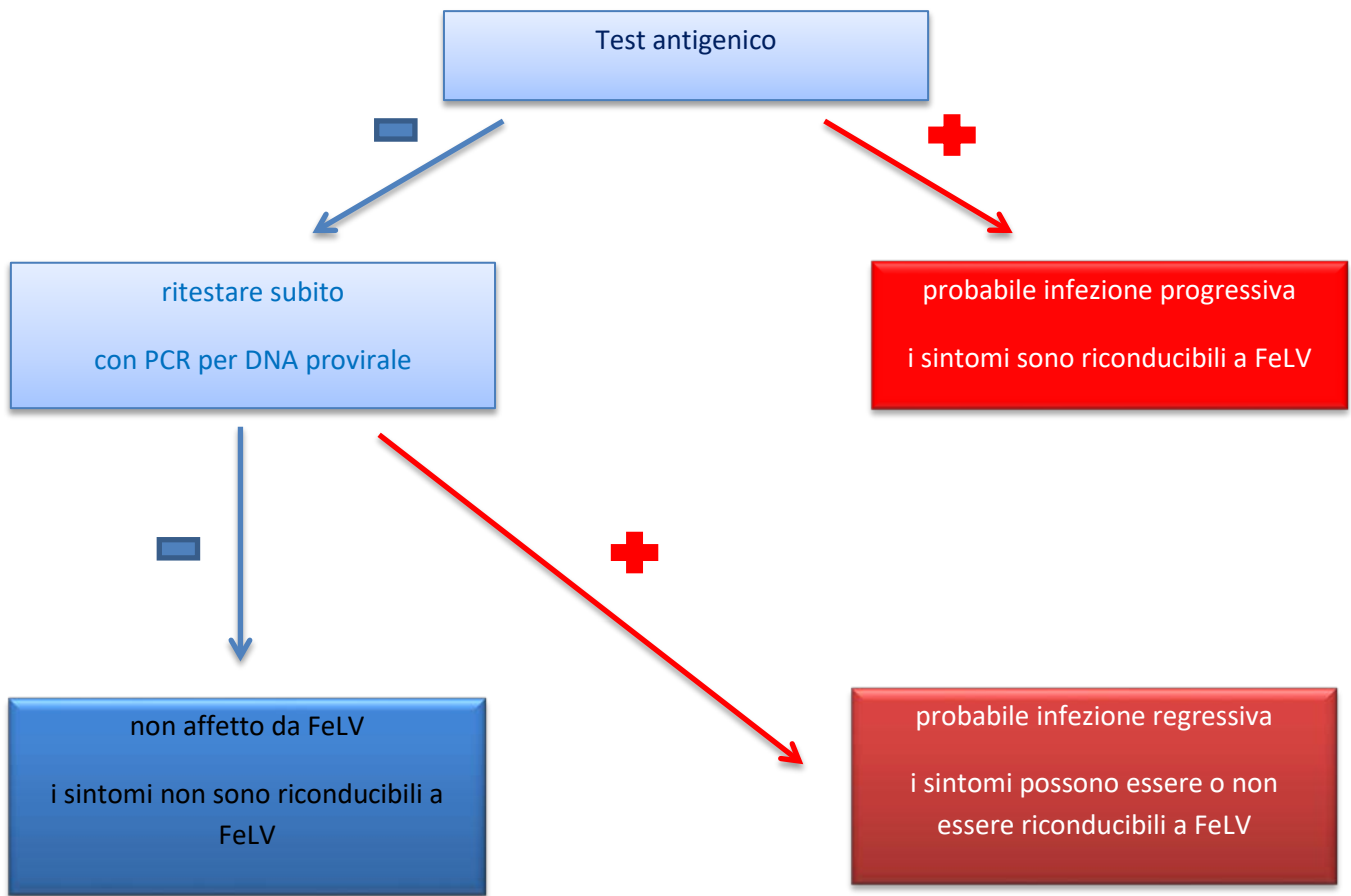


Algoritmo II - Possibile iter diagnostico per gattini asintomatici

N.B.: Nell'attesa della diagnosi, il gattino dovrebbe essere tenuto isolato e tempi devono essere calcolati a partire dall'ultimo contatto con la madre.



Algoritmo III - Possibile iter diagnostico per gatto con sintomi compatibili con FeLV



Manifestazioni cliniche [Figura 8]

Aspetti generali

La maggior parte delle conoscenze sugli aspetti clinici, la fisiopatologia e l'immunologia dell'infezione da FeLV derivano da studi sperimentali, ed è difficile stabilirne la rilevanza e la pertinenza per la condizione acquisita in natura. Anche se l'infezione da FeLV nella forma progressiva è associata a una riduzione dell'aspettativa di vita, molti proprietari di gatti FeLV positivi scelgono di garantire tutte le cure possibili ai loro gatti, ed è dimostrato che con trattamenti adeguati e vivendo in ambiente domestico, soprattutto come gatti singoli, questi gatti possono avere una vita lunga e di buona qualità. Molte delle complicazioni dell'infezione da FeLV sono legate all'immunodepressione, ed è importante tenere presente che in molti casi queste manifestazioni secondarie, e in particolare le infezioni batteriche, virali, protozoarie e fungine, sono trattabili con farmaci appropriati. Inoltre, pochi studi sono finora stati in grado di dimostrare che i gatti FeLV-positivi siano più soggetti degli altri a contrarre infezioni, e quindi non si può dare per scontato che qualsiasi infezione concomitante sia conseguenza del contagio da FeLV.

Questa considerazione vale anche per i tumori, perché mancano studi comparativi sulla prevalenza di tumori spontanei fra gatti FeLV-negativi e gatti FeLV-positivi infettati per via naturale.

In passato, all'infezione da FeLV si è attribuita la maggior parte delle morti per malattia, e si è ritenuta responsabile di più sindromi cliniche che qualsiasi altro agente infettivo. Si riteneva che un terzo delle morti per tumore fosse causato dal FeLV e un numero ancor più grande di gatti morisse per anemia FeLV-correlata e infezioni secondarie dovute a depressione del midollo e del sistema immunitario. Queste convinzioni devono oggi essere riviste in considerazione della decrescente importanza del FeLV come patogeno riscontrata in epoca recente.

Le manifestazioni cliniche associate al FeLV sono molto variabili. Anche se il virus ha preso originariamente il nome dalla neoplasia trasmissibile che per prima ha attirato l'attenzione dei ricercatori, in realtà le ragioni più frequenti di ricorso alle cure veterinarie non sono i tumori, bensì l'anemia e le manifestazioni da deficit immunitario.

Le manifestazioni cliniche legate all'infezione da FeLV variano in base all'età. I neonati infetti alla nascita, nella maggior parte dei casi, muoiono nelle prime settimane di vita per denutrizione, disidratazione, ipotermia. Talvolta, specie se contagiati verticalmente dalla madre nell'immediato periodo dopo la nascita, possono sopravvivere un paio d'anni, e la loro salute è generalmente precaria, con alternanza di periodi di relativo benessere e periodi con manifestazioni cliniche, multiformi e anche non direttamente FeLV-correlate. Inappetenza, linfadenopatie, anemia, calo di peso, febbre, infezioni a carico del cavo orale, delle vie aeree superiori, della pelle, delle vie urinarie, sintomi intestinali (diarrea persistente), disturbi neurologici (alterazioni del comportamento, convulsioni, difficoltà di deambulazione), problemi oculari, sterilità o abortività configurano un quadro sintomatologico complesso detto "fading kitten syndrome", la "sindrome del gattino che svanisce".

Le condizioni specificamente FeLV-correlate si manifestano nei gatti con infezione progressiva, caratterizzata da attiva replicazione virale, e appartengono a tre grandi categorie: malattie neoplastiche (principalmente leucemie e linfomi), aplasia midollare e condizioni secondarie all'immunodepressione. Una minoranza di casi presenta patologie immuno-mediate.

Malattie neoplastiche

Il principale meccanismo attraverso il quale il FeLV causa neoplasie maligne è l'inserimento del genoma virale all'interno del genoma cellulare dell'ospite in prossimità di un oncogene cellulare (più comunemente il myc) e conseguente attivazione e sovrappressione dell'oncogene.

Linfomi

Sono causati da una proliferazione anomala e incontrollata di linfociti T, cellule del sistema immunitario, che può interessare specifici distretti. Se colpiscono il tubo digerente, possono manifestarsi clinicamente con anoressia, vomito, diarrea, sangue nelle feci. I linfomi mediastinici, che colpiscono il timo e i linfonodi del mediastino (area anatomica al centro del torace, fra i due polmoni, che contiene grossi vasi, plessi nervosi, trachea, l'esofago e stazioni linfonodali), e spesso si manifestano con sintomi da compressione su queste strutture, come tosse, dispnea, disfagia, edemi. I linfomi multicentrici coinvolgono in maniera generalizzata i linfonodi esplorabili e quelli interni, ma possono colpire anche il tessuto linfatico del midollo osseo, della milza e del fegato. Le forme extra-nodali di linfoma possono colpire il rene, determinando ingrossamento dell'organo e insufficienza renale. Il linfoma oculare può essere costituito da una massa retro-bulbare o a carico della terza palpebra, o determinare un'infiltrazione della cornea o dell'uvea con possibili sanguinamenti. Il linfoma che colpisce il sistema nervoso centrale può manifestarsi con crisi convulsive, atassia, cecità, alterazioni comportamentali e deficit motorio. Se colpisce il midollo spinale, può causare neuropatie a carico nei nervi periferici. Il linfoma cutaneo si manifesta con noduli palpabili multipli, non mobili, non dolenti.

Leucemie

Possono colpire le cellule staminali emopoietiche del midollo della linea linfoide (che da origine ai linfociti T, B e Natural Killer) e della linea mieloide (che da origine a globuli rossi, piastrine e globuli bianchi polimorfonucleati). Nel caso delle leucemie linfoidi acute, la crescita incontrollata dei linfociti neoplastici occupa il midollo osseo, inibendo lo sviluppo dei precursori mieloidi e determinando anemia non rigenerativa, granulocitopenia e piastrinopenia, e linfocitosi relativa nel sangue periferico. Nelle leucemie mieloidi acute sono le cellule staminali di una o più linee mieloidi a crescere in maniera incontrollata, anche in questo caso inibendo la normale riproduzione delle altre linee, e si può verificare neutropenia periferica, con cellule immature circolanti, anemia e/o piastrinopenia.

Fibrosarcomi

I fibrosarcomi associati a FeLV sono causati dal FeSV, un virus ricombinante che si sviluppa ex novo in gatti infettati da FeLV-A per ricombinazione del genoma del FeLV-A con oncogeni cellulari dell'ospite. Ne deriva un virus a elevata capacità di trasformazione tumorale delle cellule, il quale determina, dopo un breve periodo d'incubazione, il rapido sviluppo di tumori multifocali. I fibrosarcomi multicentrici si sviluppano più comunemente nei gatti giovani e tendono a crescere rapidamente solitamente in forma di noduli cutanei o sottocutanei localmente invasivi e che possono metastatizzare ai polmoni e altri organi. Invece, i fibrosarcomi solitari osservati in gatti più anziani non sono associati a FeSV.

Altri tumori solidi

Un certo numero di tumori solidi riscontrati in gatti FeLV-positivo può essere legati all'infezione, ma anche rappresentare un'associazione casuale. Indagini immunoistochimiche hanno consentito di escludere la

presenza del FeLV e del FeSV nei tessuti di tumori che in precedenza erano stati associati a FeLV, come nel caso del melanoma dell'iride.

Alcuni tumori solidi maligni e benigni sono stati associati a infezione da FeLV, fra questi i neuroblastomi maligni degli epitelii olfattivi e gustativi, gli osteocondromi benigni multipli, l'iperplasia benigna dei cheratinociti, ma l'esatto ruolo del virus nella genesi di questi tumori non è chiaro.

Depressione midollare

Può interessare una o due o tutte e tre le linee mieloidi, determinando anemia non rigenerativa, piastrinopenia e/o granulocitopenia periferica. La maggioranza dei meccanismi patogenetici della depressione midollare prevede un'attiva replicazione virale. E' stato tuttavia dimostrato che in alcuni casi di gatti non viremici anche l'infezione regressiva può essere causa di depressione midollare.

L'anemia è un'importante complicazione non-neoplastica che si osserva in buona parte dei gatti infetti sintomatici e può avere diverse cause. Solo nel 10% dei casi l'anemia è rigenerativa. La maggior parte delle anemie non-rigenerative è causata dalla depressione midollare indotta dal virus che infetta le cellule staminali o stromali midollari.

Condizioni che causano depressione midollare

Sindrome mielodisplastica – caratterizzata da alterazioni displastiche nel midollo osseo con ridotta produzione di precursori delle cellule ematiche e conseguente citopenia periferica, è una condizione che può precorrere una leucemia acuta mieloide.

Mielofibrosi – caratterizzata da una proliferazione anomala di fibroblasti, probabilmente causata da un'iperstimolazione cronica del midollo, che può verificarsi in corso di attività rigenerativa iperplastica o neoplastica. Il tessuto fibroso prodotto dai fibroblasti occupa e "soffoca" in misura variabile gli spazi midollari, dove normalmente si generano i precursori di granulociti, globuli rossi e piastrine.

Condizioni secondarie a immunodepressione

I meccanismi coinvolti nell'immunodepressione nel gatto con infezione da FeLV sono complessi e non del tutto chiariti. Possono essere interessate diverse cellule del sistema immunitario .

I gatti colpiti da FeLV possono sviluppare atrofia del timo e presentare neutropenia e linfopenia, in particolar modo a carico dei linfociti helper e suppressor citotossici (cellule CD8+). Oltre ad essere ridotti di numero, i granulociti neutrofili di gatti infetti mostrano ridotta capacità di contrastare altri agenti infettivi (ridotta chemiotassi e ridotta funzione fagocitaria).

Questo determina molteplici anomalie delle funzioni immunitarie. Il FeLV non sembra deprimere la produzione di interleukina 1 da parte dei macrofagi infetti. I livelli di gamma interferon (IFN- γ) possono essere ridotti o aumentati. In alcuni casi si sono osservati aumenti dei livelli di tumor necrosis factor (TNF- α). L'eccessiva produzione di citochine, e in particolar modo di TNF- α , potrebbe essere causa di disfunzioni.

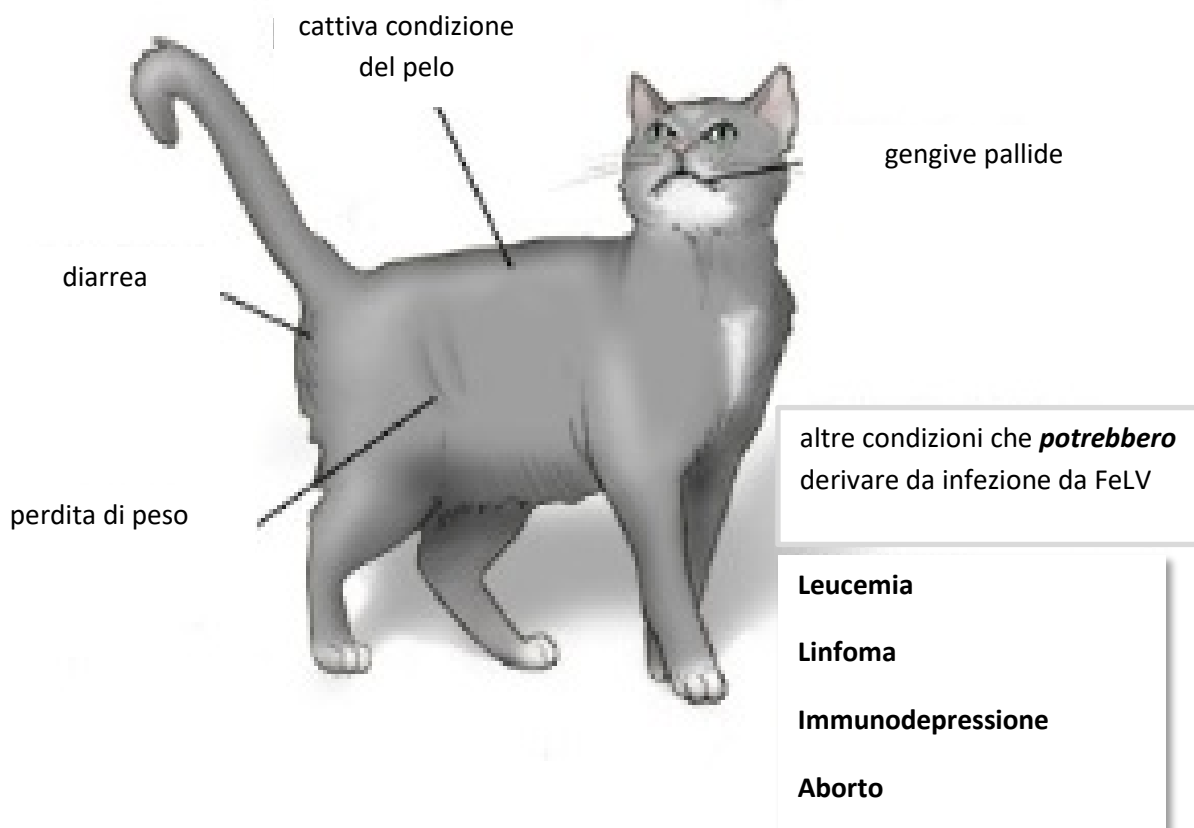
I linfociti T dei gatti infetti da FeLV producono livelli significativamente inferiori di fattori stimolanti i linfociti B rispetto i gatti normali, ma quando i linfociti B di un gatto infetto sono stimolati da linfociti T di gatti non infetti, la risposta è normale. Studi sulle vaccinazioni hanno evidenziato che gatti infetti da FeLV possono non montare una risposta adeguata ai vaccini (per esempio antirabbico), e quindi la protezione vaccinale dei gatti FeLV-positivi potrebbe essere non paragonabile a quella dei gatti sani, e per questo potrebbe

essere necessario prendere in considerazione l'opportunità di fare le vaccinazioni con maggiore frequenza, per esempio ogni sei mesi.

Malattie immuno-mediate

Oltre alle condizioni legate a immunodepressione, i gatti infettati da FeLV possono sviluppare, anche se non comunemente, malattie immuno-mediate, causate cioè da una risposta anomala ed eccessiva al virus. Nonostante una ridotta risposta anticorpale a specifici stimoli, si può osservare in questi casi un aumento dei livelli plasmatici di immunoglobuline IgG e IgM. La perdita dell'attività dei linfociti T e la formazione di complessi antigene-anticorpo favoriscono uno sregolamento immunitario che può portare a malattie immuno-mediate quali anemia emolitica autoimmune, glomerulonefrite, uveite, poliartrite.

Figura 8- I principali segni clinici di infezione da FeLV nei gatti giovani



Gestione e trattamento

Misure preventive

Un gatto FeLV-positivo dovrebbe essere sottoposto a controlli veterinari preventivi periodici per una tempestiva valutazione di possibili cambiamenti nel suo stato di salute

Ogni circa sei mesi:

- accurata raccolta delle informazioni anamnestiche
- esame clinico approfondito con particolare riguardo a cute (parassitosi e alterazioni neoplastiche), cavo orale (maggiore frequenza di patologie orali nei gatti con FeLV), linfonodi segmento anteriore e posteriore dell'occhio, valutazione dello stato di nutrizione.
- emocromo, per la maggiore probabilità dei gatti infetti da FeLV di sviluppare malattie del sistema emopoietico

Annualmente

- esami ematochimici
- esame del sedimento urinario e urinocoltura (con cistocentesi)

all'occorrenza

- esame parassitologico delle feci
- approfondimento in caso di comparsa di qualsiasi sintomo, in particolar modo calo di peso inatteso che potrebbe anticipare anche di mesi lo sviluppo di patologie gravi

Misure di profilassi

- eso- ed endoparassiti
- in particolare, profilassi mensile della filariosi in aree di endemia

Abitazione e ambiente

La vita in ambiente domestico è favorevole per un gatto FeLV perché

- Riduce l'esposizione ad altre malattie infettive
- Riduce il rischio di traumi e ferite
- Limita la trasmissione del FeLV ad altri gatti
- Consente un migliore controllo dell'alimentazione

Ogni soluzione abitativa dovrebbe però essere valutata individualmente, poiché alcuni gatti mal si adattano alla vita domestica e il confinamento potrebbe essere un evento stressante con conseguenze sfavorevoli sulla salute, e in alcuni casi può essere opportuno consentire l'uscita all'aperto, preferibilmente in un recinto protetto.

Alimentazione

Un'alimentazione felina bilanciata e completa e adatta per la fase di vita del gatto è fondamentale per il mantenimento di una buona condizione. La carne e i latticini crudi dovrebbero essere evitati per il rischio di trasmissione di infezioni batteriche o parassitarie in soggetti immunocompromessi.

Terapie

Aspetti generali

Non esiste un trattamento specifico di documentata efficacia per eradicare il FeLV, ma è essenziale trattare le patologie che il virus può indurre o facilitare, dalle più comuni (ad esempio le infezioni ricorrenti) alle più importanti e spesso letali (neoplasie).

L'esame di un gatto FeLV-positivo sintomatico dovrebbe in primo luogo determinare se la sintomatologia che presenta è correlata con l'infezione da FeLV e, in caso affermativo, se è secondaria alla condizione di immunodepressione causata dal virus o se è conseguenza diretta dell'infezione.

I gatti FeLV positivi con malattie non correlate al virus dovrebbero essere gestiti secondo i protocolli standard per quella specifica malattia. Potrebbe essere però opportuno protrarre le terapie antibiotiche eventualmente necessarie per un periodo più lungo che di norma.

Per il suo potenziale effetto immunodepressivo, il trattamento con corticosteroidi deve essere limitato a situazioni di effettiva necessità.

Eventuali trattamenti chemioterapici che dovessero rendersi necessari per linfomi o tumori non sono controindicati, con l'avvertenza però che gli effetti immunodepressivi di questi farmaci possono essere più pronunciati che nei gatti FeLV negativi, con possibile insorgenza di infezioni secondarie. Per questa ragione, la chemioterapia, come tutte le terapie immunosoppressive importanti, deve essere presa in considerazione con molta cautela nei rifugi e in altre situazioni di affollamento, dove la pressione infettiva è più forte.

L'immunodepressione che accompagna l'infezione da FeLV può portare a svariate conseguenze cliniche e può rendere possibili infezioni alle quali gatti sani sono normalmente resistenti, quali ad esempio le infezioni da micobatteri. Inoltre i gatti FeLV positivi possono andare incontro all'esacerbazione di malattie infettive causate da altri patogeni, come micoplasmi emotropi, poxvirus, criptococchi. Inoltre, possono essere causa di malattia agenti infettivi che normalmente non sono patogeni, come ad esempio il *Toxoplasma Gondii*.

Specifiche condizioni

Anemia e citopenie

L'anemia è una delle più importanti complicanze ematologiche dei gatti FeLV sintomatici. In via preliminare, deve essere presa in considerazione la possibilità di un'**infezione da micoplasmi**, facilmente diagnosticabile e trattabile con una terapia antibiotica.

Nelle **forme non rigenerative**, la trasfusione in molti casi si rivela un'utile parte del trattamento, perché in corso di FeLV possono verificarsi citopenie di natura ciclica e in questi casi, la terapia trasfusionale può aiutare a superare il periodo critico.

Nelle **forme non rigenerative**, l'eritropoietina ricombinante umana è in grado di stimolare la linea midollare eritroide (precursori degli eritrociti) ma anche quella megacariocitaria (precursori delle piastrine). A sei-dodici mesi di trattamento, nel 25-30% dei casi, si sviluppano però anticorpi anti-eritropoietina, che annullano gli effetti della terapia, ma che scompaiono dopo la sua sospensione.

In casi di **citopenia immuno-mediata** è indicato l'impiego di corticosteroidi.

L'**aplasia eritroide pura** può essere approciata con un trattamento immunosoppressivo con corticosteroidi o ciclosporina, che va protratto a lungo termine, anche in caso di remissione della malattia.

In caso di **neutropenia** può essere opportuno somministrare in via precauzionale, anche in assenza di infezioni già conclamate, degli antibiotici "di copertura". Nelle forme più gravi sono utili i fattori di crescita granulocitari (G-CSF) umani. Come nel caso dell'eritropoietina, con l'uso protratto si possono sviluppare anticorpi anti-G-CSF che inficiano la terapia, per cui è raccomandabile non protrarre il trattamento oltre le tre settimane.

Terapie antivirali e immunomodulanti

Diverse **terapie antivirali a uso umano** (Zidovudina, Raltegravir, Ribavirina) sono state testate sul FeLV in vitro, ma nessuna di queste si è dimostrata efficace nel contenere o eliminare l'infezione in studi controllati in vivo.

Fra gli **immunomodulanti**, i più utilizzati sono l'interferone umano alfa e quello felino omega. Mentre quello umano, somministrato per via iniettiva, può indurre la produzione di anticorpi che ne limitano l'efficacia, l'interferone felino omega ricombinante, che può essere somministrato anche per bocca, non induce la formazione di anticorpi e sembra avere effetti favorevoli sui tessuti linfoidei locali del cavo orale, ma non sul controllo del virus. Per entrambi non sono disponibili valide prove di efficacia clinica, e negli studi in vivo finora condotti, non è stato possibile dimostrare un vantaggio in termini di sopravvivenza fra gatti trattati e non trattati.

Le vaccinazioni nei gatti FeLV-positivi [Figura 9]

La scelta dei vaccini per gatti FeLV positivi in buona salute dovrebbe essere valutata in base al rischio individuale secondo le linee-guida per i gatti in generale. E' raccomandabile che i gatti FeLV-positivi vengano vaccinati con le vaccinazioni "core" (Rinotracheite virale, Calicivirosi e Panleucopenia), perché in caso di panleucopenia e infezioni delle vie aeree superiori sono a rischio di sviluppare un quadro clinico più grave rispetto ai gatti non infetti. Non vi sono prove che dimostrino che i vaccini con virus vivi modificati siano rischiosi per gatti FeLV positivi asintomatici, i quali rispondono ai vaccini in maniera simile ai gatti sani.

Vaccinazioni anti-FeLV

Aspetti generali

Come metodo preventivo essenziale e con un favorevole rapporto costi/benefici la vaccinazione è il principale provvedimento di controllo delle malattie trasmissibili. Tuttavia la qualità dell'immunità indotta dai vaccini è influenzata dalle caratteristiche del vaccino stesso, dal patogeno in questione e dalla competenza del sistema immunitario del gatto vaccinato. E' impossibile predire con accuratezza l'esito della vaccinazione e il grado di protezione che potrà garantire in caso di esposizione all'agente infettivo per la quale è stata praticata. Questo è particolarmente vero nel caso del FeLV, dove le prove di efficacia dei diversi vaccini, sono conflittuali, e la garanzia di protezione non è assoluta.

Differenze dei processi e tecnologie impiegati nella produzione dei vaccini e anche l'impiego di additivi e adiuvanti e la via di somministrazione influenzano l'efficacia, la sicurezza e la durata dell'immunità. I vaccini possono essere inattivati, vivi attenuati o ricombinanti.

I **vaccini inattivati** sono quelli in cui il patogeno è stato "ucciso" e dunque non in grado di replicarsi nell'ospite. Benché non in grado scatenare virulenza, questo tipo di vaccini spesso contiene un adiuvante e altri eccipienti proteici finalizzati a garantire una risposta adeguata dell'ospite, ma che nei gatti potrebbero provocare reazioni avverse immediate o ritardate. I vaccini inattivati generano una risposta più debole rispetto ai vaccini vivi attenuati, e potrebbero richiedere richiami più ravvicinati. Sono ritenuti più sicuri per l'impiego in gatti immunocompromessi e durante la gravidanza, anche se eventuali reazioni allergiche possono mettere a repentaglio la gravidanza.

I **vaccini vivi attenuati** contengono microrganismi manipolati artificialmente allo scopo di ridurre la virulenza o ceppi a bassa virulenza. Il metodo più comune di attenuazione è il passaggio ripetuto in colture cellulari. Poiché i virus attenuati sono in grado di riprodursi nell'ospite, stimolano una risposta che somiglia di più alla protezione che si verifica a seguito di infezione naturale. La risposta immunitaria è più rapida e intensa, e inoltre è possibile che nelle colonie feline il virus attenuato escreto possa immunizzare anche gatti non vaccinati. Esiste però la possibilità di sviluppo di una malattia indotta da vaccino, soprattutto nei soggetti con sistema immunitario immaturo (prima delle quattro settimane di età) o depresso. I vaccini vivi attenuati possono determinare false positività ai test diagnostici basati sull'individuazione di antigeni o acidi nucleici virali, e il fenomeno può perdurare anche settimane dopo la vaccinazione.

I **vaccini ricombinanti** sono realizzati mediante manipolazioni dell'acido nucleico virale di un patogeno per ottenerne riduzione della virulenza. Tipi di vaccini ricombinanti sono quelli a **sub unità'**, mutati per **delezione**, a **vettore plasmidico** e a **DNA ricombinante**. I vaccini ricombinanti disponibili per gatti sono a vettore, e impiegano come vettore un virus ricombinante del vaiolo aviario (canarypoxvirus). Rispetto ai vaccini inattivati, questo tipo di vaccino evoca una risposta immunitaria più rapida e persistente e non necessita di adiuvante, riducendo il rischio di sarcomi da vaccino. Tuttavia nel caso del vaccino anti-FeLV uno studio suggerisce che la risposta immunitaria potrebbe essere meno efficace che a seguito di vaccinazione con virus intero inattivato, che invece potrebbe essere in grado di indurre una risposta immunitaria sterilizzante.

L'incidenza complessiva di **effetti avversi** si aggira intorno all'1% e solitamente sono lievi e autolimitanti. Quelli più comuni sono letargia, febbre transitoria e infiammazione locale. Reazioni anafilattiche e morte sono estremamente rare, circa un caso ogni 10.000 vaccini.

I **fibrosarcomi in sede di inoculo** sono stati messi in relazione ad una reazione a componenti di alcuni vaccini (adiuvanti). Si verificano all'incirca con la stessa frequenza delle reazioni anafilattiche, ma la loro associazione alla vaccinazione è controversa, e per i gatti senza storia di precedenti reazioni avverse da vaccino i benefici derivanti dalla vaccinazione superano di gran lunga questo rischio. Si tratta di una massa cancerosa a lenta crescita ma localmente aggressiva che prende origine nel punto di iniezione. Eventuali rigonfiamenti locali che si verificano a seguito della vaccinazione devono essere seguiti nel tempo secondo la cosiddetta "regola del 3-2-1": è indicata una biopsia incisionale di ogni massa che corrisponda a uno di questi criteri: (1) persiste a tre mesi dalla vaccinazione (2) supera i 2 cm di diametro (3) aumenta di dimensioni 1 mese dopo la vaccinazione. Per la possibilità, seppure remota, d'insorgenza di questa grave complicazione, si raccomanda di non iniettare il vaccino in sede interscapolare bensì nella parte distale degli arti o nella coda, perché in caso di necessità in queste sedi è possibile un'asportazione radicale del tumore mediante amputazione. La risposta immunitaria in queste sedi si è dimostrata adeguata.

I vaccini si distinguono in vaccini "core" [essenziali], "non-core" e "generalmente non raccomandati". I vaccini core sono indicati per tutti i gatti con una storia vaccinale sconosciuta. Le malattie che questi vaccini contrastano sono molto diffuse e causano significativa morbilità e mortalità. La protezione ottenuta con questi vaccini è generalmente buona. La Task Force dell'autorevole American Association of Feline Practitioners (AAFP) in un recente documento raccomanda come vaccinazioni "core" quelle contro: FHV-1 (herpesvirus), FCV (calicivirus), FPV (parvovirus), rabbia e FeLV nei gatti in età inferiore a un anno. I vaccini "non-core" sono opzionali e dovrebbero essere presi in considerazione secondo il rischio di esposizione, che dipende dalla distribuzione geografica di determinate malattie e dallo stile di vita del gatto. Le vaccinazioni non-core facoltative comprendono il vaccino anti-FeLV nei gatti in età superiore a un anno, anti-Clamidia felis, e anti-Bordetella bronchiseptica.

Aspetti specifici della vaccinazione anti-FeLV

I vari tipi di vaccini anti-FeLV disponibili si differenziano fra loro, più degli altri vaccini per le malattie infettive dei gatti, sia per efficacia della protezione sia per effetti avversi. Gli studi di efficacia possono essere fuorvianti per disomogeneità fra protocolli d'indagine (razza felina testata, via di somministrazione, ceppo di vaccino impiegato e criteri di valutazione dell'efficacia) e perfino studi con lo stesso vaccino hanno dato risultati diversi.

La vaccinazione anti-FeLV secondo le più recenti linee-guida è annoverata fra le vaccinazioni essenziali per gattini in età inferiore a un anno e fra quelle facoltative per gatti adulti che vivono in casa come gatti singoli, ma è fortemente raccomandata per i gatti che abitano in comunità.

Lo schema vaccinale di base solitamente raccomandato prevede due dosi distanziate di tre-quattro settimane l'una dall'altra e a seguire un richiamo annuale. Dati più recenti inducono a suggerire che i richiami potrebbero essere somministrati in funzione del rischio individuale, annualmente per i gatti ad alto rischio e ogni due anni per quelli a basso rischio.

Poiché la vaccinazione di gatti infetti non comporta nessun beneficio dimostrato, prima di vaccinare contro il FeLV è raccomandato testare per l'antigene p27 con un test rapido, che non è influenzato da un'eventuale vaccinazione. I nuovi test anticorpali che ricercano gli anticorpi anti-p15E, ora disponibili in Europa, sono utili nell'escludere l'esposizione al virus e per la diagnosi di infezione in combinazione con altri metodi diagnostici. In caso di esito positivo non sono però in grado di distinguere fra esposizione e infezione, anche se possono distinguere fra gatti esposti naturalmente e gatti vaccinati, perché i gatti vaccinati solitamente hanno livelli bassi di anticorpi anti-p15E.

I vaccini ant-FeLV in commercio sono di tipo inattivato o ricombinante. Esiste una certa controversia nella valutazione del grado di copertura garantita dai differenti vaccini. Un recente studio ha testato con un modello sperimentale che riproduceva fedelmente le condizioni di esposizione naturale di tre diversi vaccini commerciali contro placebo. Dopo esposizione al virus, si riscontrava la presenza dell'antigene circolante e del DNA provirale nelle cellule mononucleate del sangue periferico nel 75% dei gatti in precedenza trattati con placebo e nel 15% dei gatti trattati con vaccino inattivato (Versifel FeLV), nel 5% di quelli trattati con vaccino ricombinante su chickenpox (Purevax FeLV) e in 5% di quelli trattati con vaccino inattivato adiuvato (Nobivac FeLV) dei gatti trattati con i tre diversi tipi di vaccini, che corrisponde a una frazione di protezione del 93%, 90% e 80% rispettivamente, con differenze fra i vaccini che non raggiungevano la significatività statistica. I tre tipi di vaccini dimostravano quindi un grado di protezione simile.

Figura 9 – Calcolatore delle vaccinazioni

E' disponibile online un calcolatore delle vaccinazioni in funzione degli stili di vita del gatto, basato sulle linee-guida 2020 per le vaccinazioni della AAHA [American Animal Hospital Association]:

<https://www.aaha.org/aaha-guidelines/2020-aahaaafp-feline-vaccination-guidelines/feline-vaccine-calculator/>

Traduzione: *“Che abbiate un gattino nuovo, che stiate adottando da un rifugio o che il vostro gatto adulto si stia trasferendo ad una situazione abitativa diversa con altri animali, queste raccomandazioni offrono una guida derivata dalle più recenti informazioni sulle migliori pratiche in campo di vaccinazioni feline. Queste sono solo linee-guida. Il vostro veterinario dovrebbe essere in grado di rispondere a specifiche domande sul perché determinate vaccinazioni siano raccomandate per il vostro animale, basandosi sullo stile e le circostanze di vita del vostro gatto.”*

Riferimenti

LINEE-GUIDA E RACCOMANDAZIONI

2020 AAFP Feline Retrovirus Testing and Management Guidelines

Susan Little, Julie Levy, Katrin Hartmann, Regina Hofmann-Lehmann , Margaret Hosie , Glenn Olah, Kelly St Denis

J Feline Med Surg. 2020 Jan;22(1):5-30

doi: 10.1177/1098612X19895940

ABCD Feline Leukaemia Virus Infection, Aggiornamento novembre 2018

<http://www.abcdcatsvets.org/feline-leukaemia-virus-infection>

Pubblicazione originale in J Feline Med Surg 2009, 11: 565-574 aggiornamento in J Feline Med Surg 2013, 15: 534-535 e in J Feline Med Surg 2015, 17, 570-58. Presente aggiornamento a cura di Regina Hofmann-Lehmann et al.

Feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus in Canada: Recommendations for testing and management

Susan Little, Dorothee Bienzle, Lisa Carioto, Hugh Chisholm, Elizabeth O'Brien, and Margie Scherk

Can Vet J. 2011 Aug; 52(8): 849–855

EPIDEMIOLOGIA

Pan-European Study on the Prevalence of the Feline Leukaemia Virus Infection – Reported by the European Advisory Board on Cat Diseases (ABCD Europe)

Nadine Studer et al.

Viruses 2019, 11, 993 - doi:10.3390/v111110993

Epidemiology and clinical outcomes of feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus in client-owned cats in New Zealand

Claire Luckman, M Carolyn Gates

JFMS Open Rep. 2017 Jul-Dec; 3(2): 2055116917729311 - doi: 10.1177/2055116917729311

DIAGNOSTICA

Feline leukaemia virus infection: A practical approach to diagnosis

Regina Hofmann-Lehmann, Katrin Hartmann

Journal of Feline Medicine and Surgery (2020) 22, 831–846

The Diagnosis of Feline Leukaemia Virus (FeLV) Infection in Owned and Group-Housed Rescue Cats in Australia

Mark Westman, Jacqueline Norris, Richard Malik, Regina Hofmann-Lehmann, Andrea Harvey, Alicia McLuckie, Martine Perkins, Donna Schofield, Alan Marcus, Mike McDonald, Michael Ward, Evelyn Hall, Paul Sheehy and Margaret Hosie

Viruses 2019, 11, 503; doi:10.3390/v11060503 - DOI: 10.1177/1098612X20941785

Detection of Antibodies to the Feline Leukemia Virus (FeLV) Transmembrane Protein p15E: an Alternative Approach for Serological FeLV Detection Based on Antibodies to p15E

Eva Boenzli,a,* Maik Hadorn,b Sonja Hartnack,c Jon Huder,d Regina Hofmann-Lehmann,a and Hans Lutz

J Clin Microbiol. 2014 Jun; 52(6): 2046–2052 - DOI 10.1128/JCM.02584-13

Evaluation of a quantitative enzyme-linked immunosorbent assay for feline leukemia virus p27 antigen and comparison to proviral DNA loads by real-time polymerase chain reaction

Melissa J.Beall, Jesse Buch, Roberta J.Cahill, Genevieve Clark, Jancy Hanscom, Marko Estrada, Christian M.Leutenegger, Ramaswamy Chandrashekar

Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases, Volume 67, December 2019, 101348

Interpreting Unexpected Feline Leukemia Virus Test Results ACVIM 2008

John R. August

Performance of 4 Point-of-Care Screening Tests for Feline Leukemia Virus and Feline Immunodeficiency Virus

J.K. Levy, Cynda Crawford, S.J. Tucker 1

J Vet Intern Med. 2017 Mar-Apr; 31(2): 521–526 doi: 10.1111/jvim.14648

CLINICA

Clinical aspects of feline immunodeficiency and feline leukemia virus infection

Katrin Hartmann

Vet Immunol Immunopathol. 2011 Oct 15;143(3-4):190-201.

doi: 10.1016/j.vetimm.2011.06.003. Epub 2011 Jul 21

Feline Leukemia Virus and Related Diseases in Cats – Overview (Feline lymphoma and leukemia, Lymphosarcoma)

By Julie K. Levy DVM, PhD, DACVIM, University of Florida College of Veterinary Medicine;

Amanda Burling, DVM, University of Florida College of Veterinary Medicine

Merck Veterinary Manual, 2014

WEBINAR

New AAEP Guidelines for FeLV and FIV: 5 critical take-aways – webcast

January 16, 2020 by Julie Levy, DVM, PhD, DACVIM, DABVP

Audience: Executive Leadership, Shelter/Rescue Staff & Volunteers, Veterinary Team

<https://youtu.be/KdsMiZjwdpo>

FeLV: An Update, 20th November 2020 - Brigitte Wilkens

<https://elearning.petbloodbankuk.org/courses/webinar-felv-an-update/lessons/webinar-felv-an-update/>

Questo codice QR é per Voi.

Per tutte le future iniziative, aggiornamenti, notizie, eventi (...)

www.ilventunesimogatto.it

