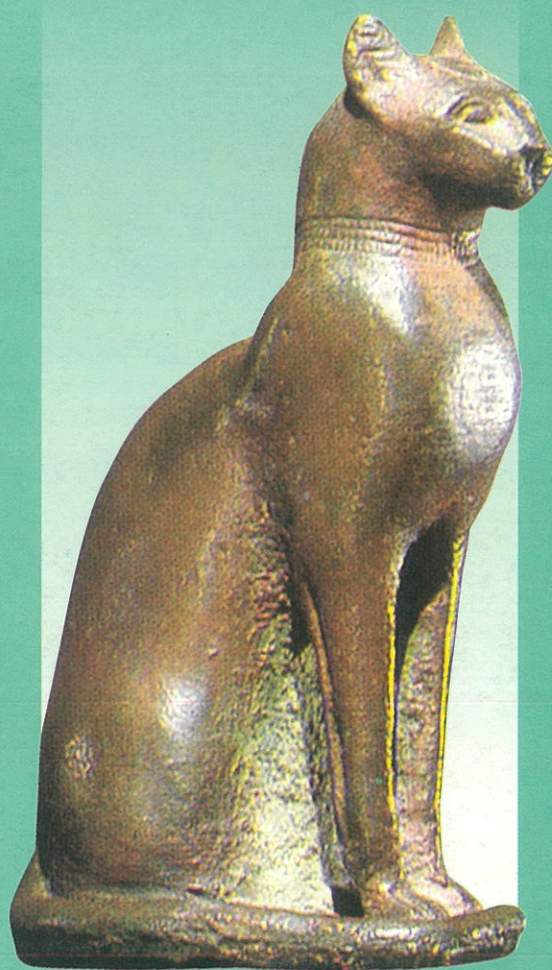


Anno 1

Numero 3

3/95

# Rassegna di Medicina Felina



## Monografia Le virosi leucemiche del gatto

AIVPAFE  
Associazione Italiana  
Veterinari Patologia Felina

Casa Editrice Mattioli





## RASSEGNA DI MEDICINA FELINA

**Direttore responsabile**  
Federico Cioni

**Direttore scientifico**  
Claudio Brovida

**Comitato scientifico**  
Stefano Romagnoli  
Facoltà di Medicina Veterinaria di Pisa  
Efisio Arru,  
Facoltà di Medicina Veterinaria di Sassari  
Alfredo Buonaccorsi  
Facoltà di Medicina Veterinaria di Pisa  
Maurizio Del Bue  
Facoltà di Medicina Veterinaria di Parma  
Franco Guarda  
Facoltà di Medicina Veterinaria di Torino  
Lorenzo Masetti  
Facoltà di Medicina Veterinaria di Bologna  
Maria Grazia Pennisi  
Facoltà di Medicina Veterinaria di Messina  
Giuliano Zaghini  
Facoltà di Medicina Veterinaria di Bologna  
Giuseppe Zannetti  
Facoltà di Medicina Veterinaria di Parma

**Progetto grafico**  
PRC Casa Editrice Mattioli

**Traduzioni a cura di**  
Nausicaa Cerioli

**Fotocomposizione, impaginazione  
e stampa**  
Casa Editrice Mattioli  
Via Coduro 1/B  
Fidenza (PR)

**Pubblicità**  
Casa Editrice Mattioli  
Tel. 0524/84547  
Fax 0524/84751

*Tutti i diritti di proprietà letteraria  
e scientifica sono riservati.  
Manoscritti, fotografie ed elaborati  
originali, anche se non pubblicati,  
non saranno restituiti.*

Pubblicazione trimestrale  
Registrazione presso il  
Tribunale di Parma n. 20/95 del 30/5/95  
Spedizione in abbonamento postale  
Parma - pubbl. inf. 50%  
Tiratura: copie 2.000

### NOTA:

La Casa Editrice e il Comitato di  
Redazione della Rassegna di Medicina  
Felina non si assumono responsabilità  
per errori ed omissioni, né per opinioni  
esprese dagli Autori dei testi, sui  
quali ricade ogni responsabilità di  
quanto affermato.

## Indice

- Pag. 2 Editoriale
- Pag. 3 Epidemiologia delle infezioni da retroviridae nel  
gatto  
F. Tozzini, P. Bandecchi
- Pag. 6 Aspetti clinici delle virosi leucemiche  
A. Buonaccorsi
- Pag. 22 Patologia associata all'infezione da virus dell'im-  
munodeficienza felina (FIV)  
M. G. Canese
- Pag. 29 Patologia associata all'infezione da virus della  
leucemia felina (FeLV)  
M. G. Canese
- Pag. 36 Rilievi sui metodi di diagnosi nella infezione da  
FIV del gatto e prime indicazioni sulla efficacia di  
preparati vaccinali contro questa infezione  
F. Tozzini, P. Bandecchi
- Pag. 41 Retrovirus felini  
M. C. Horzinek

---

**AIVPAFE**

---

ASSOCIAZIONE ITALIANA  
VETERINARI  
PATOLOGIA FELINA

AFFILIATA AIVPA  
ASSOCIAZIONE ITALIANA  
VETERINARI  
PICCOLI ANIMALI

---

**PAST-PRESIDENT**

Dott. Giorgio Vincenzi  
Via Quadri, 160  
36100 Vicenza  
0444/506681

**PRESIDENTE**

Prof. Dott. Stefano Romagnoli  
Istituto di Patologia Speciale e  
Clinica Chirurgica Veterinaria  
Università degli Studi di Pisa  
Viale delle Piagge, 2  
56124 Pisa  
Tel. 050/570308-542331 - Fax 542892

**VICE PRESIDENTE**

Dott. Cristina Crosta  
Via Donatello, 27  
20131 Milano  
Tel. 02/2665928 - Fax 2663222

**SEGRETARIO**

Dott. Raffaella Bestonso  
Via T. Lanza, 4  
10095 Grugliasco (TO)  
Tel. 011/787080 - Fax 785869

**TESORIERE**

Dott. Nicola Zuffellato  
Via Quadri, 160  
36100 Vicenza  
Tel. 0444/506681

**CONSIGLIERI**

Dott. Claudio Brovida  
Via Brugnone, 10  
10126 Torino  
Tel. 011/6503139  
Dott. Antonella Carteri  
Via Risorgimento, 1  
37019 Peschiera del Garda (VR)  
Tel. 045/7553833  
Dott. Natalia Sanna  
Via Gennaro Serra, 20  
80132 Napoli  
Tel. 081/7645695

# Editoriale

**I**l 3 e 4 giugno 1995 si è svolta a Saint Vincent (Aosta) una giornata di studio sulle virosi leucemiche del gatto organizzata in collaborazione da AIVPA ed AIVPAFE, che ha visto partecipare come relatori alcuni degli specialisti delle malattie infettive del gatto di maggior prestigio sulla scena nazionale ed internazionale. I Professori Alfredo Buonaccorsi e Franco Tozzini dell'Università di Pisa, La Professoressa Maria Grazia Canese dell'Università di Torino, ed il Prof. Marian Horzinek dell'Università di Utrecht (Olanda), hanno «calcato la scena» della prestigiosa sala congressi del Municipio di St. Vincent intrattenendo i numerosi presenti su argomenti di grandissima attualità quali la FIV e la FeLV che sono state discusse e commentate nei loro aspetti patologici, epidemiologici, clinici, terapeutici e di profilassi. I lavori che presentiamo in questo numero della Rassegna di Medicina Felina sono un compendio delle relazioni presentate al suddetto convegno, e contengono una messe di informazioni nuovissime e molto interessanti in ogni aspetto delle due malattie trattate. Aggiornamenti scientifici di questo livello rivestono un'importanza notevole per il veterinario pratico, che troverà in queste pagine risposte a molti quesiti scientifici – caratteristiche virali, patogenesi, lesioni tipiche, preparazione di vaccini, possibilità di contagio per l'uomo – ai quali spesso i molti impegni dell'ambulatorio impediscono di dedicare il giusto tempo.

Questo è il terzo numero del 1995 della nostra rivista, che si avvia così a completare il primo anno di vita, un debutto ufficiale di tutto rispetto nel panorama delle riviste scientifiche veterinarie italiane. Inoltre, l'attività congressistica di quest'anno ha toccato temi di grande attualità (Neurologia, Virologia, Dermatologia e Endocrinologia) come dimostrato dal notevole successo di pubblico grazie alla scelta felice dei relatori italiani e stranieri, e grazie anche al miglioramento sul piano organizzativo. Il connubio con Medicina Viva ha infatti consentito un notevole snellimento della fase organizzativa, ed ha permesso altresì di iniziare a pubblicare gli atti contestualmente al congresso cui si riferiscono, un salto di qualità di notevole importanza ottenuto anche grazie alla notevole disponibilità e collaborazione della Casa Editrice Mattioli che cura le nostre pubblicazioni.

Il 1996 ci vedrà impegnato come al solito nel campo dell'aggiornamento e della divulgazione scientifica. Per quanto riguarda gli argomenti dei congressi, la chirurgia la farà da padrone: il convegno primaverile verterà infatti sulla chirurgia d'urgenza e la giornata pregressuale del nazionale AIVPA avrà come argomento la chirurgia dei tessuti molli, mentre in autunno si parlerà invece di urologia. Altro grosso appuntamento di questo nuovo anno sarà il Corso di Patologia Felina, che è ormai nella fase organizzativa finale, e che sarà al più presto divulgato ai soci (che avranno ovviamente la precedenza nelle iscrizioni) e a tutti gli altri veterinari interessati.

A tutti un augurio di buon anno, ricco di soddisfazioni sia nel lavoro che nella vita personale, e foriero di un arricchimento delle nostre conoscenze e quindi di un miglioramento professionale.

# Epidemiologia delle infezioni da retroviridae nel gatto\*

F. Tozzini\*, P. Bandecchi\*\*

\* Prof. Ordinario di Patologia e Profilassi delle Malattie Infettive degli A.D. 1<sup>a</sup> Facoltà Veterinaria, Università di Pisa

\*\* Supplente di Microbiologia e Immunologia Veterinaria, Facoltà Veterinaria Università di Pisa

Il virus della famiglia Retroviridae che causano infezioni nel gatto sono il virus della leucemia (FeLV) classificato nel genere Oncovirinae e il virus della immunodeficienza felina (FIV) classificato nel genere Lentivirinae insieme ad altri virus immunodepressivi come il SIV (virus immunodepressivo «simian») l'HIV (virus immunodepressivo dell'uomo) e il meno noto BIV (virus immunodepressivo del bovino).

I gatti si infettano con i due virus felini e possono vivere senza presentare sintomatologia, oppure presentare dopo mesi od anni sintomi vari, per niente esclusivi dell'una o dell'altra infezione. Quando i due virus inducono uno stato di immunodepressione i sintomi si aggravano e la morte può avvenire con o senza comparsa di manifestazioni tumorali gravi.

Dopo il primo isolamento del virus FIV da un gatto, ottenuto da Pedersen, in California nel 1987, e la messa a punto di un valido metodo di diagnosi delle due infezioni virali (Kit diagnostico a tecnologia Elisa), iniziarono le prime indagini sulla diffusione della infezione da FIV nel mondo (Tab. 1). Seguirono indagini anche in Italia che sono state poi esaurientemente riportate ed aggiornate fino al 1994 da Pennisi e Bo.

Nel nostro laboratorio iniziammo nel 1991 ad eseguire una indagine epidemiologica sui gatti portati negli ambulatori della Facoltà di Medicina Veterinaria di Pisa, perché affetti da problemi vari. Nella tabella 2 vengono riassunti i risultati ottenuti. Nelle successive tabelle 3 e 4 sono an-

che riportati i risultati in rapporto all'età ed al sesso dei gatti esaminati.

Da queste tabelle si hanno indicazioni che confermano quanto già riportato da altri AA. sulle differenze epidemiologiche tra le due infezioni con il FeLV trasmissibile anche per via transplacentare o con il latte e saliva ai neonati ed il FIV trasmissibile in rapporto alla sua presenza oltre che nel sangue nella saliva e quindi con il morso e la lambitura, e con incidenza esclusiva in animali adulti soprattutto maschi dediti usualmente alla lotta per la conquista del territorio o delle femmine. Da ricordare tuttavia che in questi ultimi anni si sono verificati alcuni casi di FIV in soggetti giovani di pochi mesi ma in questo caso non è da escludere che l'infezione sia passata dalla madre infetta ai neonati tramite la saliva, ad es. per lambitura.

Per quanto riguarda la trasmissione per via sessuale non ci sono dimostrazioni scientifiche che

Tabella 1: Percentuale gatti FIV positivi

|                 | in gatti<br>apparentemente sani | in gatti<br>malati |
|-----------------|---------------------------------|--------------------|
| U.S.A. e Canada | 1.2                             | 14                 |
| Giappone        | 12                              | 44                 |
| Cina            | 1.3                             | -                  |
| Gran Bretagna   | 6                               | 20                 |
| Francia         | 0                               | 22.1               |
| Italia          | -                               | 24                 |
| Olanda          | 1.0                             | 3.0                |
| Svizzera        | 2.8                             | 3.7                |
| Germania        | 5.0                             | -                  |
| Austria         | -                               | -                  |
| Danimarca       | 4.1                             | 19.1               |
| Australia       | 6.7                             | 8.1                |
| N. Zelanda      | 6.8                             | 27.3               |

\* Relazione tenuta alle Giornate di studio «Virosi leucemiche del gatto». Saint Vincent, 3-4 giugno 1995.

questo possa avvenire tuttavia non è escludere la possibilità di una tale via di trasmissione del virus anche considerando che l'accoppiamento nei gatti è sempre un fatto traumatico per la particolare struttura anatomica del pene del gatto.

Con l'occasione di queste giornate di studio, abbiamo voluto verificare se nella nostra zona ove confluiscono campioni di sangue e gatti della provincia di Pisa e limitrofe, le due infezioni abbiano avuto variazioni di incidenza rispetto al 1991. Pertanto abbiamo preparato i risultati delle analisi fatte che sono riportati nella tabella 5. Riassumendo e rifacendoci anche ai risultati del 1991 possiamo concludere che almeno nella nostra zona l'incidenza delle due infezioni è rimasta costante (Tab. 6). Ma la nostra attività in questi ultimi anni non si è limitata ad una semplice routine diagnostica di ausilio ai veterinari di campo.

Il Ministero della Sanità nell'ambito del «Progetto allestimento e sviluppo modelli animali finalizzato alla ricerca sul vaccino per l'AIDS» ha dato ad un gruppo di ricerca presso l'Università di Pisa che ha il seguente programma: «Allestimento e messa a punto di un modello felino: il sistema FIV».

A questo gruppo cooperano ricercatori veterinari, medici biologici e biologici molecolari.

Una delle prime ricerche eseguite e che ha attinenza con l'argomento di questa relazione, cioè l'epidemiologia, fu l'isolamento del FIV dei gatti risultati positivi al Kit diagnostico.

Dalla tabella 7 si nota come il virus è isolabile da saliva e sangue in tutte le fasi della infezione con una maggiore facilità quando il sangue veniva usato come inoculum su colture di linfociti di gatti SPF (specific pathogens free).

Inoltre, al fine di avere dati che possono spiegare a fondo il problema epidemiologico, e anche in base ad osservazione di infezioni sperimentali, vogliano riportare una nostra ipotesi, non ancora confermata da ulteriori e più approfondite ri-

Tabella 2: Positività FIV e FeLV in 277 gatti con problemi fisici.

| FIV Ab | FeLV Ag | Positivi | (%)  |
|--------|---------|----------|------|
| +      | -       | 58       | (21) |
| -      | +       | 41       | (15) |
| +      | +       | 8        | (3)  |
| -      | -       | 170      | (61) |

Tabella 3: Positività FIV e FeLV in 67 gatti con problemi fisici, in rapporto al sesso.

|         | Esaminati | FIV Ab+ | (%)  | FeLV Ag+ | (%)  |
|---------|-----------|---------|------|----------|------|
| Maschi  | 41        | 19      | (46) | 11       | (26) |
| Femmine | 26        | 5       | (19) | 3        | (11) |

Tabella 4: Positività FIV e FeLV in 113 gatti con problemi fisici, in rapporto all'età.

| Età (anni) | Esaminati | FIV Ab+ | (%)  | FeLV Ag+ | (%)  |
|------------|-----------|---------|------|----------|------|
| <1         | 6         | 0       | (0)  | 4        | (66) |
| 1-2        | 26        | 4       | (15) | 9        | (34) |
| 2-5        | 41        | 26      | (63) | 11       | (26) |
| 5-10       | 33        | 16      | (48) | 12       | (36) |
| >10        | 7         | 3       | (42) | 1        | (14) |
|            | 113       | 49      | (43) | 37       | (32) |

cerche. L'ipotesi è che il morso con saliva infetta perché sia infettante debba essere cruento, cioè portare il virus direttamente al sangue dei gatti morsicati (Tab. 8).

Da ricordare, per maggiore chiarezza, che spesso la saliva infetta contiene anticorpi specifici. La presenza di questi anticorpi potrebbe essere la causa della mancata infezione quando l'inoculazione viene portata in ambiente non ematico.

Tabella 6: Confronto incidenza FIV - FeLV.

|      | tra anno 1992 e 1994 |       |       |
|------|----------------------|-------|-------|
|      | Esaminati            | FIV+  | FeLV+ |
| 1992 | 277                  | 21%   | 15%   |
| 1994 | 271                  | 18,4% | 14,3% |

Tabella 5: Indagine sierologica FIV - FeLV - FIP su gatti\* delle zone di Pisa e limitrofe (anno 1994 e primi 4 mesi del 1995).

| Esaminati | Negativi | Kit Combo<br>FIV-FeLV                             |            | Esaminati | Kit FiP                              |    |
|-----------|----------|---------------------------------------------------|------------|-----------|--------------------------------------|----|
|           |          | FIV+                                              | FeLV+      |           | +                                    | -  |
| 271       | 182      | 50 (18,4%)                                        | 39 (14,3%) | 34        | 11 (32,3%)                           | 23 |
|           |          | di questi + 12 con<br>positività doppia<br>(4,4%) |            |           | di quelli +<br>2 + anche per<br>FeLV |    |

\* Gatti con problemi fisici più o meno gravi, che hanno spinto il veterinario curante a portare il sangue al nostro laboratorio per indagini.

Quindi se il morso deve essere cruento è chiaro che la maggiore diffusione del virus avviene tra i gatti randagi ove più alta è la competizione e in genere non esistono gerarchie prestabilite (Tab. 9).

Quando i gatti vengono accolti in rifugi e gli animali cominciano a conoscersi e le gerarchie si stabilizzano, l'incidenza dell'infezione da FIV si riduce in rapporto a situazioni ambientali, cioè minore incidenza di malattia direttamente proporzionale alla bontà delle condizioni igieniche e di «management», comprese le pratiche che limitano l'aggressività.

È ovvio che i gatti che conducono vita strettamente casalinga non si possono infettare.

Durante il 1995 abbiamo avuto occasione di controllare un agglomerato che raccoglie i gatti randagi catturati, ove l'aggressività è elevata perché ogni giorno arrivano nuovi gatti e le lotte sono frequenti. In questo gruppo sono state trovate percentuali elevate di positività per ambedue le infezioni da retroviridae (Tab. 10). È una situazione che potrebbe paragonarsi a quella di un carcere ove l'incidenza dell'infezione da HIV è sempre alta.

Voglio terminare con un appello ai veterinari che operano a contatto con i proprietari dei gatti. Non usate mai nelle conversazioni con queste persone o con i giornalisti la sigla FAIDS conia-

Tabella 7: Isolamento di FIV su linfociti da saliva, plasma e cellule del sangue da gatti naturalmente infetti e sua correlazione con lo stato clinico.

| Stato clinico       | Colture positive/colture fatte |           |                    |
|---------------------|--------------------------------|-----------|--------------------|
|                     | Saliva                         | Plasma    | Cellule del sangue |
| 2 (latenza)         | 2/12 (31)                      | 0/11      | 9/12 (18)          |
| 3 (linfadenopatia)  | 2/8 (37)                       | 1/8 (24)  | 9/10 (15)          |
| 4 (fase immunodep.) | 1/8 (9)                        | 3/10 (14) | 8/10 (8)           |

( ) Tra parentesi la media dei giorni necessari per ottenere le prime colture positive.

Tabella 8: Esiti di infezione sperimentale.

| Inoculazione di   | Via di inoculazione | Esito         |
|-------------------|---------------------|---------------|
| solo virus        | sottocute           | infezione     |
|                   | endovenosa          | infezione     |
| virus + anticorpi | sottocute           | possibile     |
|                   | endovenosa          | non infezione |
|                   |                     | infezione     |

Tabella 9

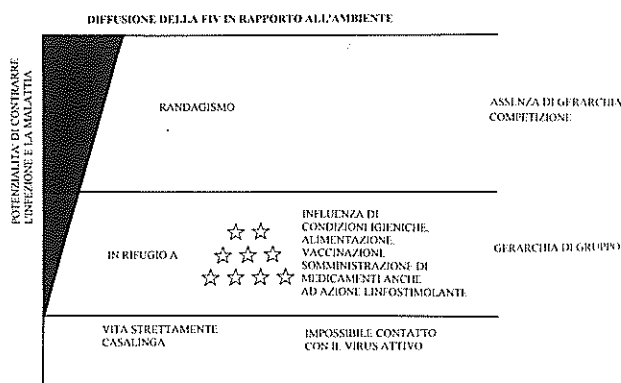


Tabella 10: Gattile chiuso a introduzione continua di randagi.

| alla data del     | Negativi         | FIV+ | FeLV+ | FIV+/FeLV+ |
|-------------------|------------------|------|-------|------------|
| 19.06.1995        |                  |      |       |            |
| presenti 76 gatti | 41               | 9    | 12    | 14         |
|                   | Percentuale FIV  |      | 30%   |            |
|                   | Percentuale FeLV |      | 34%   |            |

ta secondo me erroneamente dal mondo scientifico per indicare la fase immunodepressiva del FIV.

Questa sigla può avere tra queste persone un impatto sconvolgente che può suscitare il sospetto che i gatti siano i responsabili dell'AIDS dell'uomo.

Il FIV del gatto non si trasmette all'uomo perché non ha possibilità di trovare nell'uomo i recettori adatti alla sua moltiplicazione.

Indagini condotte su veterinari ad altre persone che frequentano i gatti non hanno mai rilevato anticorpi specifici.

Dunque, cari colleghi, FIV e non FAIDS, per la tranquillità dei vostri clienti e della vostra.

#### References

- BANDECCHI P., MATTEUCCI D., BALDINOTTI F., GUIDI G., ABRAMO F., TOZZINI F., BENDINELLI M.: (1992) Prevalence of FIV infection in sick cats in Italy. «Vet. Imm. and Immunopath. 31, 337-345.
- PENNISI M. G., BO S.: (1994) Indagine epidemiologica nazionale FeLV/FIV «Veterinaria» 4.
- MATTEUCCI D., BALDINOTTI F., MAZZETTI P., PISTELLO M., BANDECCHI P., GHILARDUCCI R., TOZZINI F., BENDINELLI M.: (1993) Detection of FIV in saliva and plasma by cultivation and polymerase chain reaction. «J. Clin. Microb» 31: 494-501.

# Aspetti clinici delle virosi leucemiche

Alfredo Buonaccorsi  
Ordinario di Patologia Medica Veterinaria - Università di Pisa

## *Virus della leucemia dei felini o FELV*

**S**i infettano i gatti di tutte le razze ed età con incidenza maggiore sotto i 5 anni. Il contagio avviene mediante contatto diretto con la saliva o le secrezioni nasali di soggetti portatori d'infezione attiva persistente o mediante il consumo di alimenti, solidi o liquidi, contaminati con la saliva o le secrezioni nasali. Mezzi più rari di contagio sono le ferite da morso, le trasfusioni con sangue infetto (0,01 ml di sangue è infettante), il latte materno, l'accoppiamento (in questo caso forse è più importante la contaminazione con il virus contenuto nella saliva), l'urina o feci infette (il virus si conserva poco tempo nell'urina e nelle feci), la via transplacentare.

Una volta avvenuta, l'infezione evolve in quattro modalità:

- 1) *Viremia attiva persistente o infezione progressiva*: interessa il 30% circa degli infettati.
- 2) *Viremia regressiva* per auto-delimitazione. Coinvolge il 60% circa degli infetti.
- 3) *Viremia transitoria*. Si manifesta nel 30-40% circa degli individui della 2ª modalità.
- 4) *Viremia atipica o sequestrata*. Interessa all'incirca il 5-10% degli infetti ed è ritenuta *instabile*. Gli individui con viremia attiva persistente sono quelli nei quali l'infezione provoca malattia dopo un'incubazione più o meno lunga, in media 1-2 anni, e la loro morte avviene in 3-5 anni dalla diagnosi iniziale a causa delle patologie indotte dal virus. Non si ammala di solito chi presenta la 2ª e 3ª modalità: l'infezione dura anni nella 2ª, giorni o mesi nella 3ª.

Nella quarta il virus è nascosto nei precursori dei mielociti midollari, può manifestarsi per stimoli diversi e in particolare per terapia corticosteroidica e distress. L'infezione può estinguersi

in 3 anni oppure la viremia diviene persistente e compare malattia.

La malattia da FeLV può essere *tumorale e non tumorale*. La prima si esprime con *patologie proliferative neoplastiche e non neoplastiche*; la seconda con *patologie indicate come degenerative* e con la *sindrome di immunodeficienza acquisita*.

## *Patologie proliferative neoplastiche*

### *Linfoma o linfosarcoma*

La disfunzione del sistema immunitario, graduale e di lunga durata, precede la manifestazione della neoplastia e durante essa sono evidenti difetti paraneoplastici nella funzione delle cellule T e B, diminuiscono le CD 4 T (sottogruppo di cellule T di tipo helper, coopera alla produzione di Ig, ha proprietà citotossiche, sintetizza interleukina 2,4,5,6 e interferone gamma). C'è deplezione linfoide del timo e di altre strutture linfatiche. È ignoto il meccanismo di trasformazione dei linfociti in linfociti tumorali ma è probabile che il provirus FeLV, solo od associato ad altri oncovirus (ad es. FeSV), integrandosi nel genoma della cellula determini alterazioni citogenetiche che interessano la struttura dei cromosomi in grado di attivare una serie di oncogeni i quali diventano centrali aberranti di crescita cellulare dando così origine al linfoma ed ai vari tipi di leucemia o di neoplasie che descriveremo.

I quadri anatomochimici sono quattro: multicentrico, addominale, mediastinico o timico, altre sedi.

*Multicentrico*. Sono coinvolti tutti i linfonodi, il fegato, la milza, rappresenta il 18 dei casi di linfoma e la malignità è a carico soprattutto delle cellule T.

*Sintomatologia più importante.* Può mancare o essere poco evidente l'adenomegalia superficiale generalizzata e sono presenti le manifestazioni dell'interessamento generale: anemia, anoressia, dimagrimento, astenia, assieme ai sintomi di disfunzione degli organi provocati dal volume aumentato dei linfonodi o dall'infiltrazione delle cellule neoplastiche: addome pendulo (epatosplenomegalia), disfagia, dispnea, tosse, edema degli arti, ittero, vomito, diarrea, debolezza muscolare lentamente progressiva, deficit neurologici senza algia.

*Addominale.* Sono interessati i linfonodi mesenterici, l'intestino, il fegato, la milza e i reni. Costituisce il 38% dei casi di linfoma; si osserva soprattutto negli anziani, probabilmente prende origine dalle cellule B e principalmente dalle placche del Peyer e dai follicoli linfatici della mucosa intestinale.

*Sintomatologia principale:* maldigestione/malassorbimento (disoressia o anoressia, dimagrimento, anemia, diarrea e steatorrea, disidratazione) od ostruzione intestinale alta (anoressia, anemia, dimagrimento, vomito cronico, disidratazione e turbe elettrolitiche più o meno gravi, dolore e distensione dell'addome) aggravati dall'insufficienza renale. L'interessamento della milza, sia nella localizzazione addominale che nella multicentrica, può provocare fatti d'ipersplenismo (pancitopenia ematica); l'amiloidosi secondaria può rendere ancora più critica la situazione funzionale del rene.

*Mediastinico o timico.* Localizzazione nel timo e nei linfonodi mediastinici. Rappresenta il 33% dei casi di linfoma e interessa i soggetti al di sotto dei 3 anni di età. Origina da cellule T neoplastiche, sposta il cuore in posizione dorso-caudale e provoca un essudato toracico ricco di cellule tumorali.

*Sintomi predominanti:* tosse, dispnea, cianosi, disfagia, rigurgito.

*Linfoma in altre sedi.* Possono essere interessati la cute (di rado), il faringe e il laringe, l'occhio, il rene. La forma cutanea ha origine dalle cellule T, colpisce gli anziani e le manifestazioni sono: noduli solitari o multipli e placche che si ulcerano, c'è prurito moderato o intenso, anoressia, dimagrimento, febbre, polidipsia; metastasi possibili linfonodali e agli organi interni. Nella localizzazione faringea (tonsille) e laringea ci sono

mutamento della voce, disfagia, scolo nasale, starnuti. Quando è coinvolto l'occhio sono presenti una massa intraoculare, uveite, ifema (accumulo di sangue nella camera anteriore), glaucoma. L'interessamento del rene provoca insufficienza renale cronica (polidipsia e poliuria, anoressia, dimagrimento, vomito, anemia, possibile diarrea, ulcere buccali, urea e creatinina elevate).

#### Protocollo diagnostico del linfoma

Raccolta accurata dei sintomi e dei segni fisici che va completata con l'esame emocromocitometrico, i test di chimica clinica (profili di organo, calcemia, dosaggio della latticodeidrogenasi, LDH, sierica: calcio e LDH possono rinvenirsi elevati), l'analisi dell'urina, le radiografie del torace e dell'addome, il citoaspirato dei linfonodi, la biopsia del midollo osseo. L'emogramma può non essere utile per la diagnosi definitiva mentre lo sono in tutti i casi i citoaspirati e la biopsia nel 38% dei casi, comunque il 50% presenta cellule neoplastiche (cellule linfo-sarcomatose), linfociti anomali con un numero di leucociti normali oppure con leucocitosi ( $> 20.000/\mu\text{l}$ : normale 5.000-19.000), linfopenia ( $< 1500/\mu\text{l}$ : normale 1500-7000), leucopenia ( $< 5000/\mu\text{l}$ ), anemia grave (eritrociti: normale  $7,5-10/10^6/\mu\text{l}$ ). In alcuni casi con leucocitemia nella norma, si possono però osservare linfociti immaturi oppure «stimolati», «attivati» (presenza di corpi azzurrofilici nel citoplasma). La diagnosi è differenziale nei confronti di altre eziologie, di mediastinopatie, versamenti pleurici, anemia, linfoadenopatie, malattie del fegato, della milza, del rene, turbe neurologiche e della ipercalcemia nel caso che risultino negativi i test per il FeLV (sangue, salivare o lacrime).

#### Leucemia linfoblastica acuta

È la proliferazione neoplastica di *cellule linfoide T di origine midollare*; è rapidamente progressiva e colpisce i soggetti giovani.

*Sintomi:* anoressia, abbattimento, vomito, diarrea, dispnea, talvolta febbre per infezione batterica, torpore mentale e turbe dei nervi cranici (facciale, trigemino, glossofaringeo, ipoglosso) per infiltrazione dei blasti leucemici nel sistema nervoso centrale (s.n.c.) o emorragie intracraniche da trombocitopenia. *Segni fisici:* pallore delle mucose, epato e splenomegalia, modesta linfoadenopatia generalizzata.

*Diagnosi:* leucocitosi ( $> 90.000/\mu\text{l}$ ), leucopenia o leucocitemia nella norma ma è sempre presente



una percentuale elevatissima di linfoblasti, diminuiti eritrociti, neutrofili e piastrine; i linfoblasti costituiscono più del 30% di tutte le cellule nucleate.

**Leucemia linfatica cronica o linfoide cronica.** È rara. *Sintomatologia:* nessun sintomo all'inizio, poi abbattimento, debolezza, anoressia, pallore delle mucose, talvolta ittero, epatosplenomegalia e adenomegalia contenute. *Segni ematologici:* linfocitosi ( $>20.000/\mu\text{l}$ ) con linfociti piccoli che predominano pure nel midollo osseo dove la loro presenza è diagnostica.

**Fibrosarcoma multicentrico.**

È dovuto all'associazione FeLV (virus helper per la duplicazione del FeSV) - FeSV (virus del sarcoma felino); interessa il tessuto sottocutaneo e muscolare dei soggetti giovani. *Sintomatologia:* masse sottocutanee al torace e nella parte distale degli arti, a rapida crescita (possono raddoppiare in 12-72 ore) e invasione del tessuto circostante; si ulcerano con fuoriuscita di esudato sieroso-cellulare o purulento e ci può essere febbre anche di tipo continuo in un terzo dei casi la neoplasia dà metastasi polmonari, pleuriche e peritoneali. La *diagnosi è istologica*.

**Melanoma maligno sottocutaneo (associazione FeLV-FeSV).**

Di solito è una lesione solitaria, ben circoscritta, di volume variabile, a forma di cupola o peduncolata e fissata al tessuto circostante. Può dare metastasi ai linfonodi regionali e polmone.

La *diagnosi* è istologica prima o dopo l'asportazione chirurgica. La prognosi è riservata, la sopravvivenza è breve.

**Sindrome mieloproliferativa.**

È una neoplasia che prende origine in una o più linee cellulari del midollo osseo (granulociti, eritrociti, megacariociti, cellule indifferenziate, fibroblasti) ed è classificata come leucemia mieloidale. *Sintomatologia comune:* anoressia, mucose pallide, vomito e/o diarrea, debolezza e dimagramento fino alla cachessia, febbre per infezioni locali o setticemia, tendenza alle emorragie. Può essere presente epatosplenomegalia, raramente adenomegalia. La *diagnosi* è affidata all'esame emocromocitometrico e all'aspirato midollare.

**Vediamo alcuni particolari delle forme più frequenti**

**Leucemia mieloide acuta.** Colpisce i giovani e interessa i precursori mieloidi del midollo. *Segni ematologici:* anemia normocromica normocitica o macrocitica, neutropenia, trombocitopenia, leucocitemia normale o leucocitosi ( $>100.000/\mu\text{l}$ ) con cellule neoplastiche circolanti dalle caratteristiche dei mieloblasti (positive le reazioni citochimiche per le perossidasi, per la fosfatasi acida, negative per la fosfatasi alcalina; positività al PAS e al Sudan nero B); frequenti i proeritroblasti in circolo.

**Mielosi eritremica o eritremia.** Proliferazione incontrollata dei precursori eritrocitari. *Segni ematologici:* anemia normocromica normocitica o macrocitica non rigenerativa (assenza di reticolocitosi), trombocitopenia marcata, alto numero di eritroblasti in circolo (positività per la cloroacetato esterasi), granulocitopenia; iperplasia eritroide del midollo.

**Eritroleucemia.** Sono interessati i precursori eritrocitari e mieloidi (granulociti) con proliferazione di cellule immature di entrambe le linee. *Segni ematologici:* numero elevato di eritroblasti e di mieloblasti nel sangue e nel midollo dove invece sono scarsi i granulociti, i megacariociti possono essere aumentati o diminuiti e sono anormali con più nuclei lobulati in modo bizzarro.

**Leucemia megacariocitica.** Produzione neoplastica di megacariociti che porta alla maturazione di un numero elevato di piastrine. I precursori tumorali dei megacariociti infiltrano il midollo e gli altri organi ematopoietici. *Segni ematologici:* trombocitemia persistente ( $>10^6/\mu\text{l}$ ), accompagnata spesso da anemia e granulocitopenia, da piastrine bizzarre e da frammenti di megacariociti in circolo, aumento di megacariociti immaturi nel midollo osseo. Il tempo di coagulazione è normale.

**Leucemia a cellule indifferenziate.** È detta anche reticoloendoteliosi leucemica e indica la proliferazione di cellule estremamente indifferenziate nel midollo osseo e negli altri organi ematopoietici. Le cellule interessate non presentano una maturazione evidente (a volte occasionalmente, accidentalmente) ma mostrano le caratteristiche dei precursori mieloidi eritrocitari: (nuclei grandi, cromatina fine e uniformemente distribuita,

nucleoli evidenti, citoplasma blu, a volte con granuli azzurrofilari e pseudopodi. È analoga alla reticolo-endoteliosi leucemica dell'uomo denominata tricoleucemia per la morfologia particolare delle cellule neoplastiche che presentano pseudopodi o proiezioni numerose, sottili, filamentose da cui il nome di cellule capellute o tricolinfociti? Questa è una malattia linfoproliferativa cronica dovuta alla lente espansione monoclonale di una linea linfoide B.

**Segni ematologici:** presenza di grandi cellule (2-3 volte il volume dei linfociti maturi) con le caratteristiche sopra descritte, a volte di eritrofagocitosi, di precursori eritrocitici e granulociti, di un numero elevato di piastrine, aumentate di volume e dalla forma anormale. Il midollo è ipercellulare con prevalenza di cellule tumorali, sono ridotte l'eritropoiesi e la granulocitopoiesi, i megacariociti sono aumentati ma si possono rinvenire anche diminuiti.

**Mielofibrosi.** Proliferazione neoplastica dei fibroblasti o degli osteoblasti nel canale midollare, che sostituiscono il tessuto ematopoietico normale provocando mielosclerosi oppure osteosclerosi. Ci può essere splenomegalia per metaplasia mieloide della milza. I segni ematologici sono quelli delle altre forme mieloproliferative, radiograficamente si rileva eccessiva radiopacità (ossa abnormemente dense e spessore aumentato della corticale) delle ossa lunghe e piatte ma la diagnosi richiede l'esame istologico della parte centrale del midollo osseo.

**Sindrome mielodisplasica.** È una sindrome preleucemica perché 1/3 dei soggetti che la presentano manifesteranno in seguito una *leucemia linfoide acuta*.

**Sintomi:** debolezza, dimagrimento, anoressia, e qualche volta dispnea, infezioni ricorrenti ed emorragie spontanee. Altri sintomi possono essere epatosplenomegalia, linfomegalia, febbre.

**Segni ematologici:** pancitopenia o bicitopenia (eritrociti e granulociti), macrocitosi, reticolocitopenia, normoblastemia, macrotrombociti. Nel midollo osseo la cellularità può essere aumentata (meno del 30% sono blasti), è alterata la poiesi eritroide, mieloide e piastrinica con presenza di megaloblasti e metamielociti giganti ad asincronia maturativa nucleo-citoplasma, di precursori eritroidi binucleati, tri e tetranucleati.

Patologie proliferative non neoplastiche  
*Osteocondromatosi o esostosi multipla cartilagi-*

*nea.* È una proliferazione benigna delle ossa che interessa di solito le ossa piatte (scapole, pelvi, costole, cranio) degli adulti e non se ne conosce la patogenesi. **Sintomatologia:** formazioni nodulari (a forma di cavolfiore) multiple, dolorose alla palpazione, sui processi spinosi delle vertebre toraciche, parte terminale delle diafisi e delle metafisi delle costole, a carico delle dita, delle ossa del bacino, del cranio, di rado sulla parte distale di diafisi e metafisi delle ossa lunghe; zoppie intermittenti o ingravescenti progressivamente, paresi poi paralisi. La *diagnosi* è radiologica.

**Adenomegalia periferica** (soggetti da 6 mesi a 2 anni di età). È un ingrandimento dei linfonodi per proliferazione delle cellule linfoidi e monocitico-macrofagiche in risposta al FeLV. I linfonodi interessati sono i mandibolari, i prescapolari, gli ascellari, gli inguinali superficiali, i poplitei e talvolta i viscerali. L'adenomegalia non è dolorosa e una metà dei casi non presenta altre manifestazioni altrimenti si osserva abbattimento, anoressia, febbre, epatosplenomegalia. Dal punto di vista istologico domina la grave disarchitettura del linfonodo del quale è ingrandita l'area paracorticale e sono presenti macrofagi, linfociti, immunoblasti, plasmacellule e sono scomparsi i follicoli linfatici. Può progredire nel linfoma.

Patologie degenerative

**Aborto/infertilità:** la placenta infettatasi al 1° mese di gravidanza provoca arresto dello sviluppo del feto che è riassorbito per autolisi oppure abortito, da cui infertilità.

**Anemia aplastica o pancitopenia infettiva.** Il FeLV si replica nelle cellule nucleate del midollo osseo interessando le cellule staminali da cui deficienza di eritrociti, granulociti e piastrine quindi pancitopenia; oppure si replica soltanto nei progenitori eritroidi provocando anemia aplastica. È il sottogruppo virale C che di solito produce l'anemia. **Sintomatologia:** evoluzione lenta poi abbattimento, debolezza, mucose pallide, riluttanza a muoversi, ricerca del caldo, disoressia, pica (leccamento del cemento, ingestione di rifiuti), assenza del governarsi. Nella pancitopenia c'è febbre per la neutropenia, tendenza alle emorragie, gengivite. Altre manifestazioni: splenomegalia ed epatomegalia (metaplasia mieloide della milza, ematopoiesi extramidollare), tachicardia, soffio sistolico funzionale. **Segni ematologici:** Ht 5-10% (normale 30-45%), retico-

lociti 0-1% (normale 0-0,4%), neutropenia e trombocitopenia nella pancitopenia, macrocitosi con policromasia, anisocitosi, proeritroblasti e megabloblasti, aumento del numero e del volume delle piastrine. Diagnosi: biopsie del midollo.

*Trombocitopenia (macrotrombocitosi e disfunzione delle piastrine).* È legata all'infezione acuta o cronica dei megacariociti da parte del FeLV. La piastrinopenia è transitoria e coincide con il momento in cui inizia la viremia di origine midollare. Le piastrine sono aumentate di volume per espansione del citoplasma dei megacariociti infettati senza che aumenti la demarcazione da parte della membrana, è ridotta l'aggregazione piastrinica (allungamento del tempo di aggregazione con i tests del collagene e dell'acido arachidonico). Ci possono essere episodi emorragici.

*Sindrome neurologica.* La patogenesi è sconosciuta ed è probabile che si tratti dell'azione diretta del virus. *Sintomatologia:* debolezza progressiva degli arti posteriori e qualche volta pure degli anteriori che sfocia dapprima nella paresi infine nella paralisi.

*Turbe oculari* (azione diretta del virus, infezione da opportunisti). Alcune possono precedere di settimane o mesi le manifestazioni sistemiche della malattia e sono rappresentate da: anisocoria episodica, midriasi persistente, uveite anteriore, neoplasia (infiltrazione in congiuntiva, iride, retina e corioide), retinopatia (emorragie, infiltrati, distacco).

#### Sindromi immunomEDIATE

*Anemia emolitica autoimmune.* Anticorpi verso la struttura proteica normale della membrana modificata dal virus (antigenicamente non più «propria» per le cellule immunocompetenti) oppure risposta insolita delle cellule immucompetenti deviate dal FeLV e favoriti dalla funzione alterata dei linfociti T-suppressori. L'anemia è di gravità diversa, ci sono reticulocitosi periferica ed eritrociti nucleati in circolo, epatosplenomegalia per ematopoiesi extramidollare pronunciata; il midollo è ipercellulare. *Diagnosi:* test di Coombs diretto positivo.

*Glomerulonefrite.* È una glomerulonefrite membranosa provocata da immunocomplessi circolanti (antigeni FeLV+Ig G+ complemento) ed ha il quadro clinico della sindrome nefrosica:

proteinuria elevata di tipo misto (glomerulare non selettiva e tubulare), ipoalbuminemia, edemi, uremia. Sono frequenti però altre forme di glomerulonefrite ad andamento subclinico con proteinuria modesta.

*Poliartrite cronica progressiva.* È da immunocomplessi circolanti e colpisce i maschi. Nei giovani provoca artrite fibrosa anchilosante e periosteite (tessuto osseo neoformato nella zona di attacco della capsula sinoviale) mentre nell'anziano è più frequente una sinovite linfoplasmacellulare, deformità e instabilità delle articolazioni. *Sintomatologia:* febbre, perdita di peso, abbattimento, zoppia, rigidità dell'andatura, rigonfiamento periarticolare eritematoso e doloroso, adenomegalia regionale. Artrocentesi (anziano): 4000-70000 leucociti/ $\mu$ l con il 25-99% di polimorfonucleati segmentati e il restante percento di piccole o grandi cellule mononucleari.

Perché si formano immunocomplessi circolanti e perché questi anticorpi non neutralizzano il virus? Giocano un ruolo più fattori che hanno come base comune l'aggressione portata dal FeLV ai linfociti T e B per cui si ha una produzione non regolata di anticorpi la maggioranza dei quali è diretta verso un determinante che non dà come risposta la virus-neutralizzazione; è ridotto il complemento (vedi s. immunodeficienza acquisita) per cui è impedita la rimozione fagocitaria dei complessi immuni, c'è carenza o difetto dell'immunità cito-mediata (la povertà di T-helper comporta una risposta parziale o inefficace; è alterata la funzione dei T-suppressori), c'è insufficienza di cellule B e pertanto risposta anticorpale compromessa anche per povertà del contributo dei linfociti T-helper e suppressori per cui è poco o per niente efficiente l'effetto citotossico degli anticorpi neutralizzanti che, assieme al complemento, sono importanti per eliminare il virus. A tutto questo va aggiunto che è ridotta la produzione di IL-2 e di IFN $\gamma$  e che inoltre la risposta dei linfociti T-helper alle due citochine è notevolmente ridotta.

*Sindrome da immunodeficienza acquisita.* La patogenesi è complessa: atrofia del timo, deplezione delle cellule T dei linfonodi, neutropenia (effetto citopatico del FeLV), disfunzione dei neutrofili (chemiotassi e fagocitosi ridotte, perdita di enzimi lisosomiali, glicolisi diminuita), formazione d'immunocomplessi con riduzione di anticorpi circolanti, diminuzione del complemento.

### Manifestazioni:

- 1) Stomatite e gengivite cronica;
- 2) Guarigione difficile delle ferite, facile ascessualizzazione;
- 3) Infezioni respiratorie croniche, piotorace;
- 4) Enterite;
- 5) Infezioni da opportunisti (Toxoplasmosi, Haemobartonellosi, Criptococcosi);
- 6) Infezione da FIP.

1) È caratterizzata da ulcerazioni sulla lingua, gengive, mucosa buccale o caudalmente ai molari. È dolorosa, causa disfagia e anoressia.

3) Rinite cronica batterica (Staph., Strept., E. Coli, Pseudomonas, Pasteurella, Aspergilli, Klebsiella): essudato mucopurulento, talora emorragico (etmoidite necrotica).

*Bronchite cronica batterica*: tosse produttiva o non, facile affaticamento, rantoli bronchiali, febbre intermittente.

*Polmonite acuta recidivante* (Staph., Strept., E. Coli, Pseudomonas, Pasteurella, Klebsiella di rado Bordetella bronchiseptica): febbre, tosse, dispnea, anoressia, scolo nasale sieroso o mucopurulento, murmure vescicolare aspro, soffio bronchiale, rantoli umidi o secchi.

*Pleurite purulenta o piotorace cronico* (flogosi per infezione ematogena complicata): dimagrimento, anoressia, febbre, dispnea con o senza cianosi.

*Infezione cronica delle prime vie respiratorie da Herpes virus 1 o calicivirus felini*: starnuti, essudato nasale purulento (rinite o rinosinusite) unitamente a proliferazione del tessuto gengivale, particolarmente verso la base della lingua o caudalmente all'arcata dentale nel caso del calicivirus.

4) *Enterite*: È dovuta all'azione citopatogena del FeLV e ha reperti istopatologici analoghi a quelli provocati dalla Panleucopenia felina ma gli ammalati non presentano le altre lesioni del parvovirus (pancitopenia, iperemia dei seni mieloide, necrosi linfoide sistemica). *Sintomatologia*: anoressia, abbattimento, vomito, diarrea, disidratazione. C'è pericolo di sepsi fulminante da batteri gram-negativi diffusi per via portale.

### 5) Infezioni da opportunisti

*Toxoplasmosi*. Infezione multisistemica con interessamento prevalente dei sistemi respiratori e neuromuscolari da T. gondi introdotto per via orale. Decorso acuto negli immunocompromessi gravi (tosse, dispnea, diarrea, febbre, ittero, adenomegalia, uveite e corioretinite, segni di encefalomielite, aritmie cardiache, dolore e debo-

lezza muscolare); subacuto-cronico nei meno immunocompromessi (febbre intermittente, adenomegalia, corioretinite, uveite cronica, anemia, pancreatite, ostruzione intestinale per enterite granulomatosa, convulsioni, turbe del comportamento, spasmi muscolari, paralisi). *Diagnosi*: sierologica.

*Haemobartonellosi*. Infezione da Haemobartonella felis (richettsia) trasmessa soprattutto da zecche e pulchi. *Sintomatologia*: febbre nell'acuzie, anemia (emolitica), depressione e debolezza, anoressia, pica, dimagrimento, sub-ittero preepatico, splenomegalia. Il quadro clinico può aggravarsi progressivamente fino a concludersi con la morte. *Diagnosi*: identificazione il parassita negli strisci di sangue.

*Criptococcosi*. Infezione micotica da Cryptococcus neoformans, contenuto in elevata quantità negli escrementi del piccione, che colpisce soltanto i soggetti con immunità locale o citomediata deficiente, l'immunità umorale protegge poco o niente. Il micete penetra attraverso le vie respiratorie o il tratto gastroenterico e si diffonde per via ematica o linfatica. *Sintomatologia*: scolo nasale bilaterale mucopurulento o emorragico, starnuti con vocalizzazione e sbruffi, rigonfiamento unilaterale o bilaterale del dorso del naso, adenomegalia mandibolare, meningoencefalite (nistagmo, paresi, paraplegia, atassia, convulsioni, movimento in circolo), retinite granulomatosa, uveite anteriore, neurite ottica, cecità, noduli sottocutanei (da 1 mm a diversi cm di diametro) ripieni di materiale gelatinoso ricco di microorganismi (non c'è partecipazione flogistica), di solito localizzati alla testa con linfoadenopatia regionale. Ci sono inoltre dimagrimento, abbattimento e qualche volta febbre. *Diagnosi*: esame citologico dell'essudato nasale o dell'aspirato dei noduli sottocutanei o colturale se il citologico è negativo.

6) *Infezione da FIP*. Il quadro clinico è quello della forma essudativa da carenza di immunità citomediata: febbre continua o remittente, anoressia, dimagrimento, essudato peritoneale e/o pleurico, viscoso come il miele e di colore giallo chiaro o scuro. *Diagnosi*: positivo il test sierologico ELISA che può risultare però falsamente negativo all'inizio o nella fase protratta della malattia (sieroconversione ancora insufficiente nel primo caso, esaurita nel secondo).

Manifestazione unica della sindrome da immunodeficienza può essere anche soltanto la *cachessia*. La patogenesi è sconosciuta e senza dubbio



contribuiscono la disoressia, la depressione del viremico, che probabilmente altera l'olfatto e il tatto, la produzione di metaboliti anomali (lattato, chetoni), la carenza di microelementi indotta dall'infezione. *Sintomatologia*: disoressia poi anoressia, dimagrimento, anemia, debilitazione estrema.

Quanto descritto è tutta la patologia fino ad oggi sicuramente attribuibile all'infezione-malattia della quale, come avvertito per il linfoma, oltre all'accertamento diagnostico del processo in esame e della causa ultima responsabile (infezione da opportunisti, sovrainfezione da FIP, da FeSV) è necessaria la ricerca dell'eziologia da FeLV che, per la diffusione raggiunta dall'infezione, è divenuta obbligatoria in qualsiasi situazione nosologica del gatto con poche eccezioni.

Dell'intero complesso nosografico noto c'è da chiedersi quale sia la frequenza delle malattie neoplastiche e non neoplastiche e quali malattie siano le più frequenti.

A proposito del primo quesito e in base anche alla nostra casistica di oltre 1600 gatti testati per FeLV e FIV, di cui il 15% circa affetto da FeLV-malattia, possiamo affermare che l'incidenza delle forme non neoplastiche è prevalente sulle neoplastiche nel rapporto che per alcuni ricercatori è di 80 a 20. Per quanto concerne il secondo quesito si può sostenere che tra le neoplasie si osservano in ordine di frequenza decrescente linfoma, leucemia linfoide, leucemia mieloide, mielodisplasia, fibrosarcoma multicentrico; tra le non neoplastiche, il primo posto è occupato dalla *sindrome di immunodeficienza acquisita*, seguita in ordine di frequenza decrescente dalla ipoplasia/aplasia del midollo (anemia aplastica o pancitopenia), dalla patologia piastrinica, dalla linfoadenopatia, dall'aborto/infertilità, dalla glomerulonefrite, dalle turbe nervose, dall'ostecondromatosi, dalla poliartrite cronica progressiva.

Diamo alcune notizie anche dell'infezione-malattia sostenuta dal *virus dell'immunodeficienza felina (FIV)*, che pur non essendo un virus leucemico va tenuto presente nella diagnosi eziologica differenziale della *sindrome d'immunodeficienza acquisita* e pure di linfomi e leucemie. Spesso l'infezione avviene contemporaneamente a quella del FeLV avendo in comune il mezzo contagiante costituito dalla saliva, introdotta pe-

rò con le ferite o il morso. Non è un virus oncogeno, si replica nelle cellule T-helper e ciò giustifica la possibilità di agevolare l'insorgenza di malattie linfoproliferative (immunosorveglianza deficiente). L'infezione da FIV, virus della famiglia retroviridae al pari del FeLV e sottofamiglia lentivirinae, è più frequente nei soggetti oltre i 5 anni di età, la malattia appare dopo mesi o anni d'incubazione ed è quasi sempre rappresentata dalla *sindrome d'immunodeficienza acquisita* che si manifesta con:

- Gengiviti e stomatiti croniche
- Infezione cronica delle vie aeree
- Cachessia
- Adenomegalia
- Lesioni oculari (congiuntivite cronica, panuveite cronica e glaucoma secondario, erosioni croniche dell'epitelio corneale. Patogenesi: azione diretta del virus, infezioni da opportunisti, immunomediata)
- Dermatite pustolosa (batterica), micotica, parassitaria (*Demodex felis*),
- Febbre continua o intermittente,
- Cistite cronica
- Sindrome cerebrale (irritabilità, aggressività, convulsioni, turbe del comportamento. Patogenesi: azione diretta del virus o encefalomielite da FIV);
- Haemobartonellosi.

*Diagnosi eziologica*: test sierologico ELISA che può essere unito a quello del FeLV. Tutte le patologie da FeLV e/o FIV, è quasi pleonastico dichiararlo, ma la medicina clinica lo esige, sono a prognosi riservata o infausta perché le terapie possono soltanto prolungare, come vedremo, la vita se esiste un buon margine di operatività terapeutica.

#### *Terapia delle virosi leucemiche*

Tracciamo le linee terapeutiche principali delle patologie, frequenti o meno frequenti, che hanno la possibilità di essere sottoposte a terapia con risultati sovente limitati a migliorare la «qualità della vita» del paziente. Espressione abusata con cui si indica una situazione organica mal definibile.

#### *Malattie proliferative neoplastiche*

Si trattano con la chemioterapia combinata (polichemioterapia) che ha lo scopo di indurre una remissione anatomoclinica prolungata, completa o parziale, e con tossicità minima.

## Linfomi

### A) Protocollo per l'induzione della remissione

Ciclofosfamide (Endoxan - Asta cf 50 mg, fl 200 mg): 50 mg/m<sup>2</sup> sup. corporea/os 4 giorni alla settimana; 100 mg/m<sup>2</sup> sup. corporea/ev ogni 3 settimane.

Vincristina (Vincristina fl 1 mg): 0.5 mg/m<sup>2</sup> sup. corporea/ev 1 volta la settimana.

Citarabina (Aracytin fl 100 mg): 100 mg/m<sup>2</sup> sup. corporea/ev a goccia o sc, solo per 2 giorni. (Si può non utilizzare).

Prednisone (Deltacortene cpr 5 e 25 mg): 40 mg/m<sup>2</sup> sup. corporea ogni 24 ore per una settimana poi 20 mg/m<sup>2</sup> sup. corporea a giorni alterni.

### Intensificazione della terapia se non si ottiene remissione

Doxorubicina (Adriblastina fl 10 mg): 10 mg/m<sup>2</sup> sup. corporea/ev 1 volta alla settimana o 30 mg/m<sup>2</sup> sup. corporea/ev ogni 3 settimane.

### B) Protocollo per il mantenimento

Chlorambucile (Leukeran cpr 5 mg): 2 mg/m<sup>2</sup> sup. corporea a giorni alterni o 20 mg/m<sup>2</sup> sup. corporea a settimane alterne.

Methotrexate (Methotrexate cpr 2.5 mg): 2 mg/m<sup>2</sup> sup. corporea 2-3 volte alla settimana. La dose di 2 mg non richiede la somministrazione post methotrexate di acido folico come la dose di 2,5 mg.

Prednisone (Deltacortene cpr 5 e 25 mg): 20 mg/m<sup>2</sup> sup. corporea a giorni alterni.

Nel protocollo A, durata 6 settimane, la Vincristina precede di 24 ore gli altri chemioterapici. Il protocollo B può essere sostituito dal protocollo A prolungato per altre 6 settimane e poi effettuato ogni tre settimane per 6 volte, infine un trattamento ogni 4 settimane.

### Reinduzione della remissione

1<sup>a</sup> ricaduta: protocollo A;

2<sup>a</sup> ricaduta: aggiungere Doxorubicina.

Noi utilizziamo la Doxorubicina in sostituzione delle Citarabina del protocollo A quando il linfoma è multicentrico e istologicamente è del tipo centroblastico ossia ad alta malignità.

Sopravvivenza media con la chemioterapia: 6-10 mesi.

*Terapia collaterale:* antibiotici, trasfusioni (necessarie se l'ematocrito è <15%, normale 30-40%), anabolizzanti (Decadurabolin f 25 mg: 5 mg/Kg sc o im 1 volta a settimana).

La formula per calcolare la superficie corporea è la seguente:

$$m^2 = (4 \times P + 7) / (P + 90) \quad P = \text{peso corporeo in Kg}$$

### Leucemia linfoblastica acuta

La terapia è poco efficace e si può tentare con il protocollo A del linfoma inserendo senz'altro l'Adriblastina in sostituzione della Citarabina.

Altri protocolli sono:

Vincristina (0.5 mg/m<sup>2</sup> sup. corporea/ev 1 volta alla settimana) e Prednisone (40-50 mg/m<sup>2</sup> sup. corporea 2 volte al giorno per una settimana poi 20 mg/m<sup>2</sup> sup. corporea a giorni alterni); Vincristina (dosi e modalità come sopra) ed Endoxan-Asta (100 mg/m<sup>2</sup> sup. corporea 1 volta ogni 3 settimane); Aracytin (100 mg/m<sup>2</sup> sup. corporea sc o ev per 2-4 giorni e dose divisa in due somministrazioni) e Prednisone (dosi e modalità come sopra).

### Leucemia linfocitica cronica

Intraprendere la terapia se il soggetto è anemizzato, presenta trombocitopenia o granulocitopenia oppure se i linfociti sono >75.000/μml:

Leukeran (2 mg/m<sup>2</sup> sup. corporea 1 volta al giorno ancora per 3 settimane ottenuta la remissione, quindi 1.5 mg/m<sup>2</sup> sup. corporea 1 volta al giorno per 15 giorni poi ogni 3 giorni) e Prednisone (1 mg/Kg ogni 48 ore).

Altri protocolli prevedono: 1) Leukeran (20 mg/m<sup>2</sup> sup. corporea ogni 2 settimane); 2) Leukeran (come sopra) e Prednisone (50 mg/m<sup>2</sup> sup. corporea 1 volta al giorno per una settimana poi 20 mg/m<sup>2</sup> sup. corporea a giorni alterni); 3) Endoxan-Asta (200-300 mg/m<sup>2</sup> ev 1 volta ogni 2 settimane), Vincristina (0.5 mg/m<sup>2</sup> sup. corporea 1 volta ogni 2 settimane, alternata con l'Endoxan-Asta e Prednisone (come protocollo 2, continuato per 6-8 settimane poi 1 o 2 per il mantenimento).

### Leucemia mieloide acuta

Protocolli: 1) Aracytin 5-10 mg/m<sup>2</sup> sc 2 volte al giorno per 2 o 3 settimane poi a settimane alterne. 2) Aracytin stessa dose di 1) per 2-6 giorni, 6-Thioguanina (Thioguanine Welc. cpr 40 mg) 50 mg/m<sup>2</sup> sup. corporea 1 volta la giorno o a giorni alterni. 3) Aracytin (100 mg/m<sup>2</sup> sup. cor-

porea sc o ev per 2-6 giorni) e Thioguanine (50 mg/m<sup>2</sup> sup. corporea ev 1 volta alla settimana).

#### *Leucemia mieloide cronica (rara)*

Protocollo: Hydroxycarbide (Onco-carbide cps 500 mg): 50 mg/m<sup>2</sup> sup. corporea per 1-2 settimane poi a giorni alterni.

#### *Sindrome mielodisplasica*

Si tratta con: Aracytin (5 mg/m<sup>2</sup> sup. corporea 2 volte al giorno sc, come induttore di differenziazione cellulare, per 10-20 giorni), antibiotici (aminoglicoside + betalattamina entrambi a dose piene), anabolizzante (Deca-durabolin f 25 mg: 4 mg/Kg sc o im 1 volta la settimana) e piridossalfosfato (Coxanturenasi f 1 al giorno sc o im).

#### *Mielofibrosi / osteofibrosi*

È una patologia non controllabile ma nel caso di forte aumento degli eritrociti, dei leucociti o delle piastrine si interviene con Thioguanine (dose come sopra) 1 volta al giorno o a giorni alterni fino a effetto e con stretta sorveglianza ematologica. Se c'è citopenia marcata da ipersplenismo si effettua la splenectomia.

#### *Fibrosarcoma multicentrico*

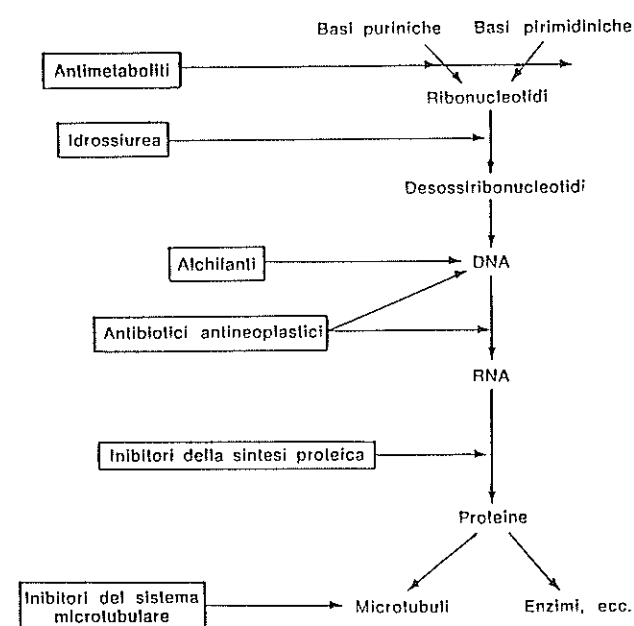
Protocollo: Vincristina (0.75 mg/m<sup>2</sup> sup. corporea ev giorno 8 e 15), Adriblastina (30 mg/m<sup>2</sup> sup. corporea ev giorno 1) e Kombinax (cpr 250 mg, sosp. orale: 15 mg/Kg 2 volte al giorno uguale a 3 ml/Kg della sosp.) Il ciclo dura 28 giorni.

#### *Melanoma sottocutaneo*

Accertare se ci sono metastasi ai linfonodi regionali e/o al polmone; in assenza di metastasi polmonare asportazione chirurgica della neoplasia e dei linfonodi regionali anche se non sono interessati. Quando il tumore non è asportabile o ci sono metastasi provare con dacarbazina (Deticene fl 100 mg: 1 g/m<sup>2</sup> sup. corporea a goccia in 8 ore, ripetere dopo 3 settimane).

Diamo qualche utile notizia sulla conduzione della chemioterapia. Quando questa è una politerapia, la somministrazione è sequenziale e quella di un farmaco «sincronizzatore» (spesso un antimitotico, come è il caso dei protocolli che contemplano l'impiego della Vincristina o della Vinblastina, ad es. Velbe, citostatici inibitori del fuso mitotico o fase M della divisione

cellulare) è seguita da un agente «effettore» (meglio se agisce nella fase G<sub>2</sub>, o del riposo premitotico, o S, periodo di sintesi del DNA, della divisione cellulare se il sincronizzatore scelto agisce in M). Altra soluzione può essere il «reclutamento» ossia di ricondurre in ciclo le cellule in fase G<sub>0</sub> o a riposo, nel quale sono refrattarie agli antitumorali, mediante distruzione massiva delle cellule in ciclo con farmaci non fase specifici (Ciclofosfamide) e distruzione successiva delle cellule rientrate in ciclo con agenti fase specifici (Methotrexate, Citosina arabinoside). Lo schema generale d'azione dei farmaci antineoplastici è il seguente:



Schema generale d'azione dei farmaci antineoplastici (Lechat e coll. *Farmacologia Medica* - Masson Ed. 1984).

**Antimetaboliti:** Inibiscono la sintesi degli acidi nucleici per antagonismo competitivo: Methotrexate (antifolico), Purinethol e Thioguanine (analoghi della purina), Aracytin (analogo della pirimidina); idrossiurea o idrossicarbide (Onco-carbide), dacarbazina (Deticene): inibitori della sintesi del DNA perché impediscono la trasformazione dei ribonucleotidi in desossiribonucleotidi. È un antimetabolita anche l'azatioprina (derivato della 6-mercaptopurina), immunodepressore citolitico della fase S che diminuisce la proliferazione di cellule immunocompetenti, principalmente linfociti T timo dipendenti e secondariamente i linfociti B, inibendo la sintesi del DNA.

*Alchilanti.* Si combinano con gli acidi nucleici annullando totalmente la sintesi del DNA: Endoxan Asta, Leukeran.

*Antibiotici antineoplastici.* Si fissano sul DNA impedendo la trascrizione del DNA e cioè la sintesi di RNA a partire dal DNA. Adriblastina, Daunoblastina.

*Inibitori della sintesi proteica.* L-asparaginasi (Crasnitin uso ospedaliero, nelle neoplasie linforeticolari: 10.000-30.000 U/m<sup>2</sup> sup. corporea sc, im, ev, ip 1 volta alla settimana).

*Inibitori del sistema microtubulare.* Sono i «veleni» del fuso mitotico o antimitotici: bloccano la mitosi durante la metafase impedendo la formazione del fuso (veleni del fuso perché si fissano alla tubulina e provocano un cambiamento nei microtubuli): Vincristina, Vinblastina.

Gli antimetaboliti sono specifici della fase S del ciclo cellulare; gli alchilanti non sono specifici di nessun ciclo; gli inibitori della sintesi proteica agiscono, pare, essenzialmente sulle cellule in fase G 1 («riposo postmitotico»); gli antimitotici, già accennato, hanno azione nella fase M o della divisione cellulare propriamente detta; i glucocorticoidi sono ciclo indipendenti e il meccanismo dell'azione litica ad alte dosi sui linfociti neoplastici non è chiarito: forse le cellule tumorali, perché le cellule non neoplastiche non subiscono lisi da parte dei glicocorticoidi, hanno un numero maggiore di recettori per questi oppure li catabolizzano più lentamente, ovvero i cortisonici inibiscono la trascrizione di geni i prodotti dei quali sono essenziali per la sopravvivenza e la proliferazione cellulare, o al contrario, inducono l'espressione di geni che codificano per proteine letali per la cellula.

L'impiego dei glucocorticoidi, che è per lungo tempo, dovrebbe essere accompagnato dall'adozione di alcuni accorgimenti per evitare gli effetti collaterali e cioè dieta ipoglicidica, riduzione dell'apporto clorosodico, somministrazione di potassio (soluzione polarizzante: KCl 30 mEq + insulina 5 unità in 500 ml di soluzione glucosata al 5% da somministrare fino a normalizzazione del K-mia), natriuretici, antiacidi (cimetidina, ranidina), ACTH periodicamente durante il trattamento o alla fine di esso, calcitonina, anabolizzanti. L'uso dei glicocorticoidi può evitare la neutropenia e la piastrinopenia indotta dai che-

mioterapici e al tempo stesso come immunodepressori combattono situazioni autoimmunitarie e formazione di immunocomplessi.

L'azione citostatica dei chemioterapici agevola, nel tempo, la ripresa delle neoplasie sottoposte a terapia, ne può fare insorgere di nuove, esalta la patogenicità del FeLV e, inoltre, l'effetto dannoso sulle cellule tumorali si esplica, naturalmente, anche sulle sane per cui si possono avere conseguenze tossiche innanzitutto a livello del midollo osseo (mielodepressione) e della mucosa del tratto gastroenterico.

Vediamo gli effetti tossici degli anticancro citati più utilizzati e la loro terapia.

*Chlorambucile (Leukeran)* - Tossicità acuta - nessuna. Tossicità differita: Mielodepressione, fibrosi e infiltrati polmonari, leucemia, epatite tossica, allucinazioni.

*Ciclofosfamide (Endoxan Asta)* - Tossicità acuta - Nausea e vomito, reazione allergica (ipersensibilità di tipo 1). Tossicità differita - Mielodepressione; alopecia, cistite emorragica, sterilità transitoria, fibrosi e infiltrati polmonari, iposodiemia, leucemia, fibrosi e carcinoma della vesciva urinaria.

*Citosina arabinoside (Aracytin)* - Tossicità acuta - Nausea e vomito, diarrea, allergia. Tossicità differita - Mielodepressione; congiuntivite, ulcerazioni mucosa buccale, epatopatia, febbre.

*Daunorubicina (Daunoblastina)* - Tossicità acuta - Nausea e vomito, colorazione rossa dell'urina (non per ematuria), danno locale grave e necrosi se fuoriesce nell'endovena, alterazioni ecgrafiche transitorie, reazione anafilattoide. Tossicità differita - Mielodepressione, tossicità cardiaca (può essere irreversibile), alopecia, stomatite, anoressia, diarrea, febbre e brividi.

*Doxorubicina (Adriblastina)* - Tossicità acuta - Nausea e vomito, urine rosse (non per ematuria), danno locale grave e necrosi se fuoriesce nell'endovenosa, diarrea e colite, alterazioni ecgrafiche transitorie, aritmie ventricolari, reazioni anafilattiche, orticaria e prurito dopo l'iniezione. Tossicità differita - Mielodepressione, cardiotossicità, alopecia, stomatite, anoressia, diarrea, febbre, danno renale.

*Idrossiurea (Onco-Carbide)* - Tossicità acuta - Nausea e vomito - Tossicità differita - Mielodepressione, stomatiti, disuria, alopecia.

*Methotrexate* - Tossicità acuta - Nausea e vomito, diarrea, febbre, allergia. Tossicità differita - Ulcerazioni buccali e gastrointestinali, mielodepressione, epatotossicità fino alla cirrosi e alla necrosi, nefrotossicità, fibrosi e infiltrati polmonari, alopecia, depigmentazione, encefalopatia e reazioni anafilattoidi con dosi elevate.

*Analoghi della purina (Purinethol, Thioguanine)* - Tossicità acuta - Nausea e vomito, diarrea. Tossicità differita - Mielodepressione, colestasi e di rado necrosi epatica, ulcere buccali e intestinali, pancerate.

*Vincristina* - Tossicità acuta - Reazione locale se fuoriesce nell'endovenosa. Tossicità differita - Neuropatia periferica, alopecia, mielodepressione modesta, costipazione, ileoparalitico, secrezione inappropriata di ADH, danno epatico, convulsioni, dolore mandibolare.

*Vinblastina (Velbe)* - Tossicità acuta - Nausea e vomito, reazione locale e flebite se strava l'endovenosa. Tossicità differita - Mielodepressione, alopecia, stomatite, riduzione dei riflessi tendinei profondi, dolore mandibolare, dolorabilità muscolare, ileoparalitico, secrezione inappropriata di ADH.

*Dacarbazina (Deticene)* - Tossicità acuta - Nausea e vomito, diarrea, anafilassi, dolorabilità nel punto dell'inoculo. Tossicità differita - Mielodepressione, alopecia, danno renale, necrosi epatica, fotosensibilizzazione.

Terapia - Mielodepressione (sepsi, petecchie, ecchimosi, pallore delle mucose, debolezza): asepsi delle tecniche di iniezione, evitare i traumi, compressione e impacchi freddi sulle zone emorragiche, trattamento antibiotico appropriato delle infezioni (vedi sindrome d'immunodeficienza acquisita), trasfusione di sangue fresco, fluidoterapia, dieta appropriata, somministrare l'oncolitico in modo discontinuo, ridurre la dose (fino al 25%). Tossicità gastrointestinale (vomito e diarrea): antiemetici (Plasil f: 0,2-0,4 mg/Kg ogni 6-8 ore per os o sc), antidiarroici (Modificatori della motilità: Reasec cpr 0,6-1,2 mg/os 2-3 volte/die; Imodium 0,08 mg/Kg/os 3 volte/die) o protettivi e astringenti (Streptomagna sosp. orale: 4-6 cucch. ini/die), antibiotici a largo spettro se indicati, idratazione e dieta appropriata. Reazioni allergiche: somministrazione disconti-

nua del citostatico, cortisonici e adrenalina (1:10.000:0,1 mg sc ogni 4-6 ore) nella reazione acuta; pretrattamento con antistaminico (Polaramin f 1/2 im), cimetidina (Tagament 200 f: 4 mg/Kg im, sc) e glucocorticoide (prednisolone iniettabile: 2 mg/Kg im) per prevenire o ridurre la reazione allergica del danno da doxorubicina. Cardiotoxicità da doxorubicina (da accumulo): cardiopatia dilatativa e conseguente insufficienza congestizia dose-dipendente, aritmie non dosi-dipendenti. Aritmie: somministrare antiaritmici. Miocardiopatia: diuretici, vasodilatatori, digossina (Lanoxin sciroppo o gocce: 0,03-0,04 mg/Kg 2 volte/die). Cistite (stranguria, disuria, ematuria): sostituire la ciclofosfamide con altro alchilante, antibiotici se infezione, può essere utile l'instillazione intravesicale della diluizione di formalina all'1%. Danno cutaneo locale (perivasculite): impacchi caldi all'inizio e infiltrazione della zona colpita con 2-4 ml di bicarbonato di sodio all'8,4% e 1-2 mg di desametasone.

### Malattia proliferativa non neoplastica

*Osteocondromatosi*. Si attua l'asportazione chirurgica delle lesioni se provocano dolore, disfunzione o deformazione.

### Sindrome da immunodeficienza acquisita

La terapia si basa, a seconda della patologia, su dieta appropriata, fluidificanti, reidratanti, antidiarroici, polivitaminici, antiflogistici (Prednisone 0,5 mg/Kg os 2 volte al giorno o megestrol acetato 2,5 mg 1 volta al giorno/os per pochi giorni), antimicrobici possibilmente scelti mediante antibiogramma altrimenti associare gentamicina (2.2. mg/Kg ev, im, sc 3 volte al giorno) o amikacina (Pierami fl 100, 250, 500 mg: 7 mg/Kg ev o im 3 volte al giorno) (aminoglicosidi) e cefalotina (Keflin neutro fl 1 gr im, 2 gr ev: 20 mg/Kg ev o im 3 volte al giorno) o cefotaxime (Claforan fl 250 e 500 mg: 400 mg/Kg 4 volte al giorno) nelle infezioni gravi; immunoadiuvanti.

Gli aminoglicosidi si utilizzano se la perfusione renale è normale altrimenti è esaltata la loro nefrotossicità. Se la sintomatologia non migliora in 24-48 ore sostituire cefalotina o cefotaxime con latamoxefo (mactam fl 1 e 2 gr: 200 mg/Kg im 3 volte al giorno) attivo contro le infezioni da klebsiella sp. frequenti negli immunodepressi.

Nelle infezioni di gravità non marcata si può impiegare l'enrofloxacin (Baytril cpr 50 mg: 5



mg/Kg 1 volta al giorno per 5 giorni; o iniettabile 2.5% 2 ml/10 Kg al giorno per 5 giorni) da solo o associato ad amoxicillina + ac. clavulanico (Synulox iniettabile fl 10 ml o cpr appetibili 50 mg: 1 ml/20 Kg al giorno per 3-5 giorni, 1 cpr/4 Kg ogni 12 ore per 5 giorni). Tra gli *immuno-adiuvanti* sono utili la dietilcarbamazina (Caricide cpr - scomparsa dall'Italia - alla dose di 10 mg/Kg al giorno per 30 giorni), l'interferone alfa-2b (Interferone umano ricombinante. Intron A fl 1.000.000 e 3.000.000 U.I.: 30 U.I./os al giorno per 7 giorni poi a settimane alterne), l'interleukina-2 (Proleukin fl 1 mg uso osp.: 1/2 alla settimana im) o estratti timici (Tp-1 Serono, Timunox: 10 mg al giorno im per 1 settimana poi 2-3 volte alla settimana) o prodotti timo sostitutivi (pidotimodina: Axil, Polimod fl/os, 1-2 al giorno).

### Infezioni da opportunisti

*Toxoplasmosi.* Si cura con Kombimax (sosp. orale 3 mg/Kg 2 volte al giorno) o Metakelfin (sulfale-ne o sulfametopirazina e pirimetamina cpr: 0,25-0,50 mg/Kg/2 volte al giorno, aggiungere acido folico: Lederfolin cpr 7,5 mg, 0,5-5 mg al giorno).

*Haemobartonellosi.* Si tratta con tetraciclina (16-20 mg/Kg os, 3 volte al giorno per 3 settimane. Calociclina cf 250 mg) o ossitetraclina (Panterramicina uso vet.: 25-30 mg/Kg im o sc al giorno per 10 giorni) oppure tiacetarsamide (Carparsolate uso vet. fl: 0,25 mg/Kg e.v., ripetere dopo 2 giorni), prednisone (0,5 mg/Kg per pochi giorni), trasfusioni di sangue se necessario.

*Criptococchi.* Somministrare chetoconazolo (Nizoral cpr 200 mg: 10 mg/Kg 1-2 volte al giorno fino ad un mese dalla risoluzione della sintomatologia; 15-20 mg/Kg 2 volte al giorno se ci sono sintomi neurologici) con *epatoprotettore* (silimarina).

### Infezione da FIP

Si può controllare con trattamento *immunosoppressivo-antiinfiammatorio* di 2-4 settimane: prednisone o prednisolone (2-4 mg al giorno per os), melfalan (citostatico) (Alkeran cpr 5 mg: 1/4 di cpr a giorni alterni), ampicillina (Amplital sos. orale: 1 ml 4 volte/die), oxandrolone (Oxandrolone cpr 2,5 mg: 1/2 ogni 12 ore), *immunoadiuvante* (Intron A 10<sup>6</sup> U/kg al giorno im per 8 giorni poi a giorni alterni per tre settimane).

### Sindromi immunomediate

*Glomerulonefrite* - La terapia si avvale di Endoxan-Asta (100 mg/m<sup>2</sup> di sup. corporea ev 1 volta e ripetere eventualmente ogni tre settimane), aspirina (0,5-5 mg/Kg os ogni 48 ore) come antiaggregante piastrinico, *antiipertensivo* (ad es. Captopril, Acepress o Capoten cpr 25 mg, 2-3 mg/2-3/ volte die), diuretico se ascite-edemi (Lasix cpr 25 mg: 2 mg/Kg 1-3 volte al giorno).

*Anemia autoimmune:* Si tratta con prednisolone (Meticortelone cpr 2,5-5 mg: 1-2 mg/Kg al giorno in due volte) oppure azatioprina (Azatioprina cpr 50 mg: 2 mg/Kg 1 volta/die), *trasfusione di sangue* se l'ematocrito è del 5-10%.

*Poliartrite cronica progressiva:* È una terapia molto complessa e di lunga durata: prednisone o prednisolone (1,5-2 mg/Kg 2 volte al giorno per 2 giorni poi 2-3 mg/Kg 1 volta al giorno per 12 giorni quindi 1 mg/Kg ogni 48 ore), Chlorambucile (Leukeran 2 mg/m<sup>2</sup> di sup. corporea a giorni alterni o 20 mg/m<sup>2</sup> di sup. corporea a settimane alterne), 6-mercaptopurina (citostatico) (Purinethol cpr 50 mg: 2 mg/Kg 1 volta al giorno per 14-21 giorni, continuare ogni 48 ore fino a 1 mese dalla remissione della flogosi sinoviale). Il cortisonico va continuato indefinitamente; il Chlorambucile si somministra un mese sì e uno no dopo 4 mesi di cura.

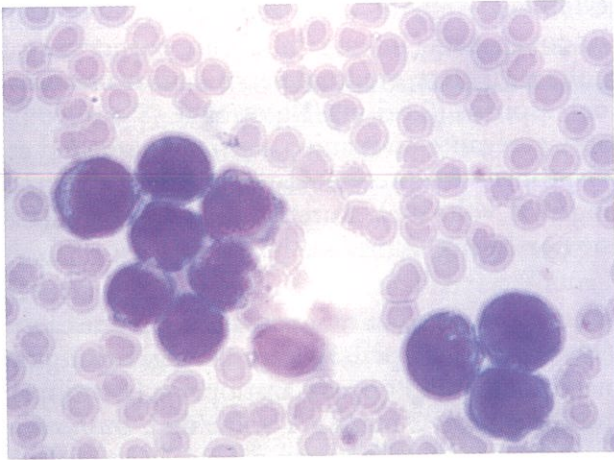
### Altre patologie

*Aplasia/ipoplasia del midollo osseo (o solo linea eritrocitaria)*

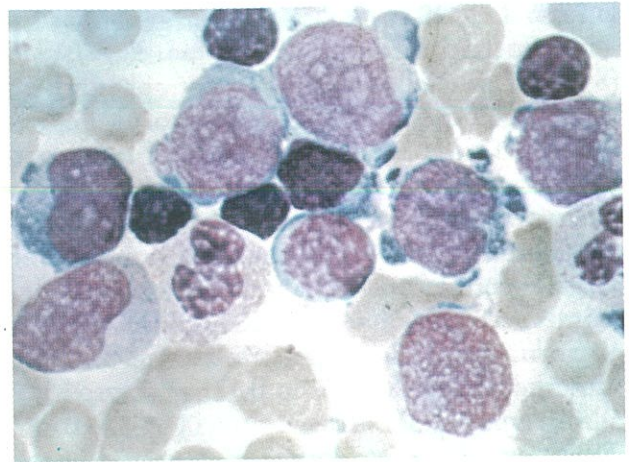
Soltanto terapia di sostegno con *trasfusione di sangue* (50-125 ml ev ogni 2-3 settimane), *anabolizzante* (Deca-durabolin 25 mg im una volta alla settimana; Halotestin cpr 5 mg: 2 mg/Kg 1 volta al giorno, Oxandrolone cpr 1/2 ogni 12 ore), *preparati vitaminici* (Epargriseovit f adulti: 1 al giorno im o sc) e *stimolanti dell'appetito* (Valium 2: 1 mg 1-2 volte al giorno/os, Carpanthin 2,5 ml 2-3 volte al giorno/os).

*Piastrinopatie.* L'unica terapia è la trasfusione di piastrine.

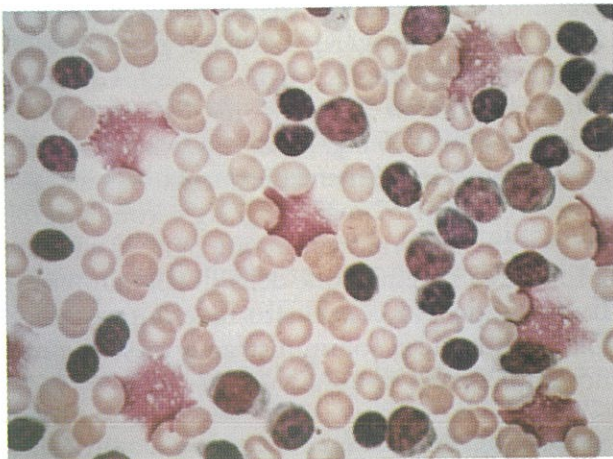
*Uveite.* Si tratta con antibiotici e cortisonici (Tobral pomata e Prenacid pomata: 2-3 applicazioni al giorno; Formomicin collirio monodose 0,5 ml per iniezione endocongiuntivale).



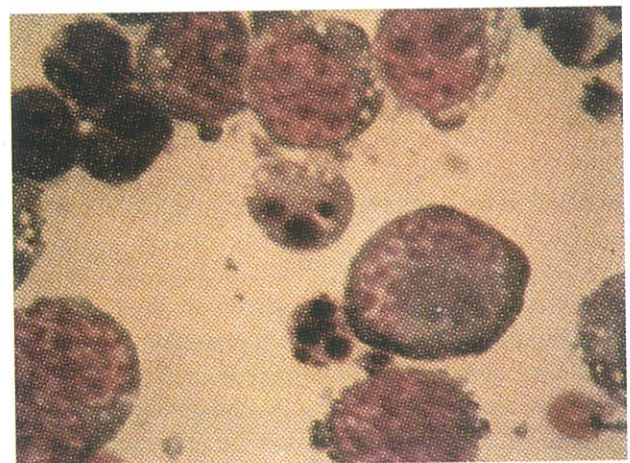
*Fig. 1 - Esempio di leucemia linfoblastica acuta.*



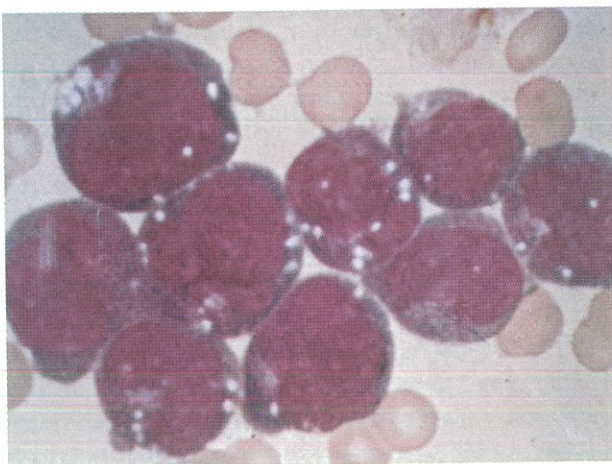
*Fig. 4 - Esempio di eritroleucemia.*



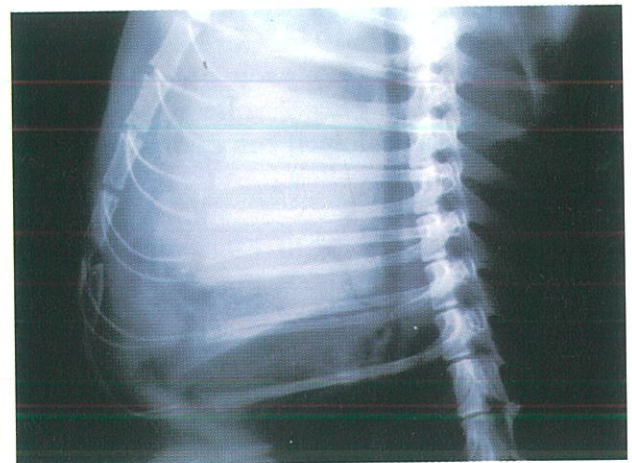
*Fig.2 - Esempio di leucemia linfatica cronica.*



*Fig. 5 - Cellule linfoidi in peritoneo (linfosarcoma) (da Theilen G. H. e Madewell B. R.).*



*Fig. 3 - Esempio di leucemia mieloide acuta*



*Fig. 6 - Linfosarcoma timico*





Fig. 7 - Criptococcosi (da Willeuse T.)

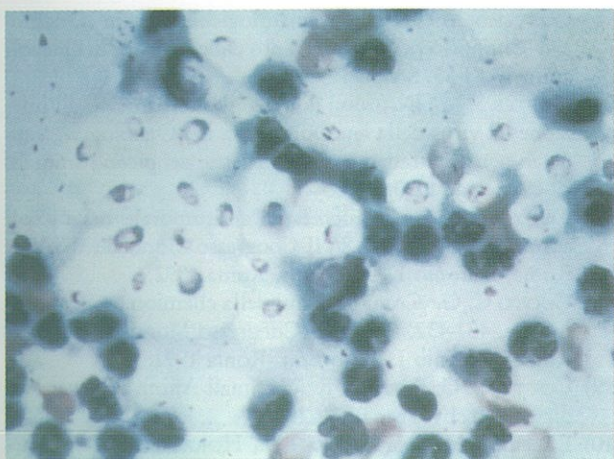


Fig. 8 - Criptococchi (da Willeuse T.)



Fig. 9 - Osteocondromatosi (da Theilen G. H. e Madewell B. R.)



Fig. 10 - Fibrosarcoma (da Kummel B. A.)

### Sindrome da immunodeficienza acquisita da FIV

La terapia è sintomatica, causale delle eziologie sovrapposte curabili. L'intervento antimicrobico è condotto come nelle patologie da FeLV.

### Terapia antivirale sperimentale in tutte le emergenze non neoplastiche

È stata impiegata la Zidovudina (Retrovir cps e scir.) un tempo chiamata Azidotimidina. È un nucleoside che bloccando la transcriptasi inversa specifica dei retrovirus, inibisce la formazione di DNA provirale. Nell'infezione da FeLV è stata somministrata alla dose di 10-20 mg/Kg 3 volte al giorno associata ad Intron A alla dose di 30 UI 1 volta al giorno per 7 giorni poi a settimane alterne per 12 settimane. L'interferone alfa (Intron A) per os non ha effetto antivirale ma modula la risposta anticorpale (recettori linfatici della mucosa orale, cellule non identificate, macrofagi e cellule che liberano citochine entrano in circolo e modulano l'attività dei diversi recettori cellulari) e aumenta l'appetito per l'azione endorfino-simile sull'asse ipotalamo-ipofisi. Il trattamento così combinato ha provocato la riduzione degli antigeni circolanti. È stato utilizzato anche il solo Intron A/os a settimane alterne fino a remissione clinica della sintomatologia e ripresa della terapia alla ricomparsa dei sintomi perché i soggetti possono restare FeLV positivi.

La sperimentazione con l'antivirale è stata allar-

gata alla sindrome da immunodeficienza acquisita della FIV, la dose impiegata è stata di 10 mg/Kg 2 volte/die per 3 settimane con il risultato di guarire la stomatite e di migliorare la patologia respiratoria. Un buon controllo della terapia infettiva indotta dalla deficienza immunitaria è stato ottenuto anche con la sola somministrazione di Intron A per os (30 UI) e per 90 giorni alternando le settimane dopo i primi 10 giorni di terapia. L'interferone alfa, anzi, secondo alcuni ricercatori, permetterebbe di migliorare i risultati terapeutici se la zidovudina lo associa nella cura mentre i risultati sarebbero inferiori nella monoterapia con il Retrovir o con questo unito ad interleukina-2. Ripetiamo che l'interferone alfa è introdotto per os per utilizzare l'effetto modulatore e aggiungiamo che l'azione antivirale potrebbe essere possibile alla dose di  $10^6$ /Kg di peso corporeo/die per via parenterale ma tale dosaggio è costosissimo (3.000.000 di Unità costano più di 50.000 lire e 5.000.000 più di 110.000 lire). La via parenterale può essere sfruttata soltanto per 7 settimane in modo continuo o discontinuo, perché poi si formano anticorpi antiinterferone (è di origine umana) cose dipendenti mentre ciò non accade con le basse dosi per os.

La zidovudina ha effetti tossici provocando, a seconda delle dosi e del tempo di somministrazione, anoressia e dimagrimento transitori o permanenti, anemia macrocitica rigenerativa o soppressione midollare, epatite tossica oltre ad avere la possibilità di determinare *stress ossidativo* cellulare e conseguente necrosi. Il risultato curativo dell'antivirale probabilmente consiste principalmente nel ridurre la gravità delle condizioni associate alla sindrome d'immunodeficienza (forse pure dell'encefalomielite da FIV e della sindrome nervosa da FeLV se dovuta a questo) o nel prolungare la fase di remissione rallentando la progressione dell'insufficienza immunitaria. In ultima analisi la riduzione dell'attività virale, come provato nell'uomo, induce un'aumentata produzione di linfociti CD 4T, tanto più se collabora l'interferone alfa, che accresce l'efficienza dell'intero sistema immunitario. Il trattamento con la zidovudina deve durare alcuni mesi, e non per tempi limitati come riferito dai protocolli sperimentali nel gatto, con assiduo controllo della tossicità, ma questo non esclude, secondo l'esperienza della medicina umana nell'AIDS, che si verifichino recidive con conseguenze estremamente gravi. Se si sceglie di eseguire la te-

rapia antivirale (il farmaco ha prezzo molto alto ed è venduto solo su prescrizione delle strutture pubbliche a tal fine riconosciute), la raccomandazione è di somministrare anche le Vitamine C ed E per scongiurare lo stress cellulare ossidativo.

#### Lettere consigliate

- 1) BARR MC., OLSEN MC.: Feline viral diseases 409-439 in Ettinger S.J., Feldman S. C. Textbook Vet. Int. Med. W. B. Saunders Company 1995.
- 2) CASTRUCCI G.: Infezioni da virus degli animali domestici. 10 Soc. Ed. Esculapio. Bologna 1989
- 3) COTTER S. M.: Myeloproliferative disorders, 761-764 in Morgan R. V. Handbook of Small Anim. Practice. Churchill Livingstone Edit. 1988.
- 4) COTTER S. M.: Disorders of white blood cells, 749-760 in Morgan R. V. Handbook of Small Anim. Practice. Churchill Livingstone Edit. 1988.
- 5) COTTER S. M.: Neoplasie ematologiche feline in «Oncologia», Simposio per il trattamento delle malattie dei piccoli animali, 81-85. Scivac 1993.
- 6) COTTER S. M.: Disordini non neoplastici associati all'infezione da virus della leucemia felina in «Oncologia». Simposio per il trattamento delle malattie dei piccoli animali, 87-89. Scivac 1993.
- 7) COUTO C. G.: Chemioterapia antitumorale nei piccoli animali, 429-430 Atti XVII Congresso Mondiale WSAVA Roma, Antonio Delfino Edit. Roma 1992.
- 8) CUOTO C. G.: Complicazioni della chemioterapia antitumorale, 431-432. atti XVII Congresso Mondiale WSAVA Roma, Antonio Delfino Edit. Roma 1992.
- 9) COUTO C. G., NELSON R. W.: Small Anim. Internal Medicine. Mosby Year Book 1992.
- 10) EGBERING H. F., HARTMAN K., HORZINEK M. C.: Chemiotherapy of feline immunodeficiency virus infection. JAVMA 199; 3, 1485-1487, 1991.
- 11) ENGLISH R. W.: Feline immunodeficiency virus in Bonagura J. D. Kirk R. W. Current Vet. Ther. XII Small Anim. Pract. W. B. Saunders Company 1995.
- 12) FARINA R., SCATOZZA R.: Trattato di malattie infettive degli animali. UTET 1995.
- 13) GREENE C. E., CALPIN J. P.: Viral infection 975-988 in Morgan R. V. Handbook of Small Anim. Practice. Churchill Livingstone Edit. 1988.
- 14) HELFAND S.: Il trattamento chemioterapico dei tumori non asportabili e metastatici dei tessuti molli in «Oncologia» Simposio per il trattamento delle malattie dei piccoli animali, 135-144 Scivac 1993.
- 15) HOOVER E. A., MULLINS J. L.: Feline Leukemia virus infection and diseases JAVMA 199; 3, 1287-1297, 1991.
- 16) KITCHELL B. E.: Trattamento del linfoma felino, 615-617. Atti XVII Congresso Mondiale WSAVA Roma, Antonio Delfino Edit. Roma 1992.
- 17) KITCHELL B. E.: Chemioterapia del cancro nei pazienti felini, 619-621. Atti XVII Congresso Mondiale WSAVA Roma, Antonio Delfino Edit. Roma 1992.
- 18) KUMMEL B. A.: Atlante di dermatologia dei piccoli animali. SBM Edit. 1993.
- 19) LECHAT F., LAGIER G., ROUVEIX B., VINCENS M., WEBER

- S.: Farmacologia medica. Masson Italia Edit. Milano 1984.
- 20) MACY D. W.: Management of the FeLV positive patient, 1069-1076 in Kirk R. W. Current Vet. Ther. X Small Anim. Pract. W. B. Saunders Company 1989.
  - 21) OGILVIE G. K.: Principles of Oncology, 805-816 in Morgan R. V. Handbook of Small Anim. Practice. Churchill Livingstone Edit. 1988.
  - 22) PEDERSON M. C., MARLOUGH J. E.: Clinical overview of feline immunodeficiency virus JAVMA 199: 3, 1298-1305, 1991.
  - 23) RICHARD L. O.: Diagnosis of feline viral infection, 1157-1170 in The Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract. Viral Diseases 1986.
  - 24) SHELTON G. H., LINENBERGER M. L., ABKOWITZ J. L.: Hematologic abnormalities in cats seropositive for feline immunodeficiency virus. JAVMA 199: 3, 1353-1357, 1991.
  - 25) SHERIDAN R.: The cat disease and clinical management, Vol. 1 e 2, Churchill Edit. 1989.
  - 26) STAUN S. E.: Disease of lymphonodes and lymphatic, 787-797 in Morgan R. V. Handbook of Small Anim. Practice. Churchill Livingstone Edit. 1988.
  - 27) THEILEN G. H., MADEWELL B. R.: Veterinary Cancer medicine Sec Edit. Lea e Febiger Phil. 1987.
  - 28) TIZARD L.: Use of Immunomodulators as an aid to clinical management of feline leukemia virus infected cats. JAVMA 199: 3, 1482-1485, 1991.
  - 29) VAIL D. M.: Recent advances in chemotherapy for lymphoma of dogs and cats. Comp. Contin. Educat. 11, 2, 144-157, 1993.
  - 30) WEISS R. C., CLUMMINS J. M., RICHARDS A. B.: Low-dose orally administered alpha-interferon treatment for feline leukemia virus infection. JAVMA 199: 3, 1477-1481, 1991.
  - 31) WILLEUSE T.: Dermatologia clinica del cane e del gatto. Masson Edit. 1992.



# Patologia associata all'infezione da virus dell'immunodeficienza felina (FIV)

Maria Grazia Canese  
*Dip. di Patologia Animale di Torino*

**I**l virus dell'immunodeficienza felina (FIV), isolato per la prima volta da Pedersen e Col-laboratori nel 1987, è un Retrovirus appartenente al genere dei lentivirus. Ha tropismo per i linfociti T ed è molto simile al HIV (Human Immunodeficiency Virus), l'agente eziologico dell' AIDS umana, da cui però si differenzia immunologicamente.

È stata osservata reattività crociata tra il siero di felidi selvatici, in cattività o no, con il FIV; il che indica la probabile presenza in questi animali di lentivirus simili al FIV (Olmsted e Coll. 1992; Bennett and Smyth, 1992).

Indagini epidemiologiche hanno rivelato che l'infezione da FIV è diffusa in tutto il mondo con una prevalenza maggiore nel maschio intero e nella popolazione ammalata rispetto a quella sana (Hosie e Coll. 1989; Yamamoto e Coll. 1989; Ishida e Coll. 1989; Callanan, 1995); la sua incidenza è risultata particolarmente alta in Giappone, probabilmente a causa dell'elevata densità e promiscuità della popolazione felina in questo paese (Ishida e Coll. 1988). In uno studio su 850 gatti della provincia di Torino, 76 (8,9%) sono risultati FIV positivi e di questi il 25% erano femmine mentre il 75% erano maschi (Bo e Coll. 1992).

## *Trasmissione*

La trasmissione del FIV si attua con la lotta e i morsi, infatti il virus può essere isolato abbastanza facilmente dalla saliva dei gatti infetti, soprattutto se ammalati (Yamamoto e Coll. 1989); ciò spiega la maggiore incidenza della malattia fra i maschi non castrati. Anche l'uso di aghi in-

fetti può essere causa di infezione trasversale. Non è stata documentata la trasmissione venerea, mentre non è ancora del tutto accertata quella verticale (Callanan, 1995), malgrado siano stati riportati casi di infezione in età perinatale. Recenti indagini lascerebbero supporre che sia possibile la trasmissione del virus tra madre e feto o neonato, quando la gatta si trova nella fase acuta dell'infezione e quindi ancora asintomatica (Ueland e Nesse, 1992; Sellon e Coll. 1993). Il virus infetta le cellule bersaglio, costituite principalmente dai linfociti di tipo T, ma anche da cellule del sistema monocitico/macrofagico, nel cui DNA si integra sottoforma di provirus.

## *Lesioni indotte dal FIV*

La malattia evolve secondo stadi che assomigliano per molti aspetti alle cinque fasi riscontrabili nell'infezione da HIV dell'uomo e definite: fase acuta, asintomatica, di linfadenopatia persistente generalizzata (LPG), complesso correlato all'AIDS (ARC) e AIDS conclamato (Fig. 1).

## *Primo stadio (acuto)*

Dopo un periodo di incubazione, che in condizioni sperimentali ha durata da qualche settimana ad alcuni mesi, il primo stadio si presenta con caratteri clinici aspecifici, quali: linfadenopatia generalizzata, febbre, lieve leucopenia, astenia, inappetenza e solo occasionalmente con sintomatologia gastroenterica. La linfadenopatia generalizzata dura da pochi mesi fino a circa un anno (Callanan e Coll. 1992; Mandell e Coll. 1992; Yamamoto e Coll. 1988). La fase acuta della malattia è generalmente transitoria, tuttavia

# IMMUNODEFICENZA ACQUISITA

FASI EVOLUTIVE DELLA MALATTIA  
NELL'UOMO E NEL GATTO

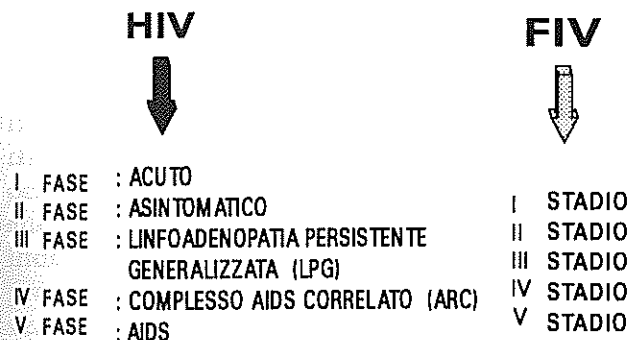


Fig. 1 - L'evoluzione della malattia da FIV si attua attraverso stadi per molti aspetti simili alle 5 fasi della malattia da HIV dell'uomo.

sono riportati casi fatali in soggetti con grave e non risolta leucopenia (Callanan e Coll. 1992). La linfoadenopatia è caratterizzata da moderata o marcata iperplasia follicolare, che in genere si accompagna ad evidente aumento delle plasmacellule. In questa prima fase si può assistere ad una rapida espansione della popolazione linfocitaria CD8+ (Willet e Coll. 1993).

## Secondo stadio (asintomatico)

La maggior parte degli animali supera la fase acuta ed entra nel secondo stadio, che è caratterizzato da un lungo periodo in cui i gatti sono del tutto asintomatici, ma sono persistentemen-

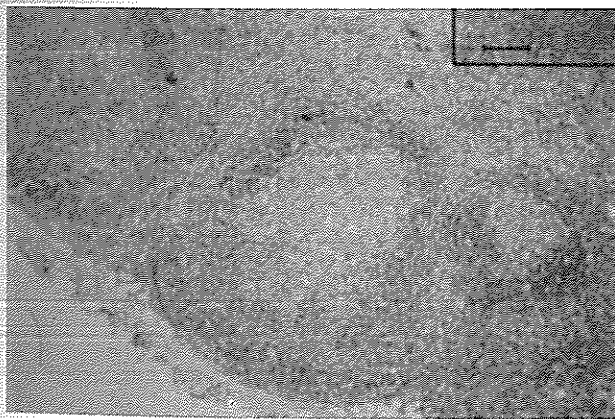


Fig. 2 - Iperplasia linfonodale in gatto FIV positivo. È evidente l'espansione dei centri follicolari.

te infetti. In questo periodo si manifestano comunque delle alterazioni di alcuni parametri ematici. Nel sangue periferico si rilevano: una caduta dei valori assoluti dei linfociti T CD4 (Willet e Coll. 1993), un concomitante aumento dei linfociti T CD8, con una diminuzione del rapporto CD4/CD8, una marcata diminuzione della risposta dei linfociti T ai mitogeni ed un'alterata funzione dei macrofagi (Lin e Coll. 1990); infine aumenta gradualmente il tasso ematico delle gammaglobuline (Ackley e Coll. 1990).

## Terzo stadio (LPG)

Il terzo stadio presenta caratteristiche simili a quelle della fase di linfoadenopatia persistente generalizzata, osservata nell'uomo infetto con HIV. È caratterizzato da sintomi vaghi quali: febbre ricorrente, leucopenia, anemia, alterazio-

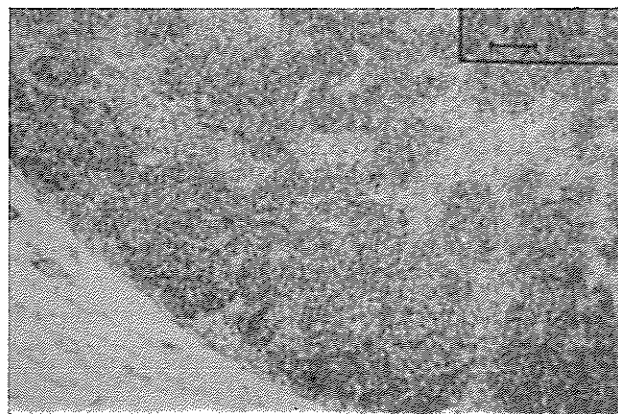


Fig. 3 - Deplezione linfonodale in gatto FIV positivo. Si osserva la totale scomparsa dei follicoli corticali

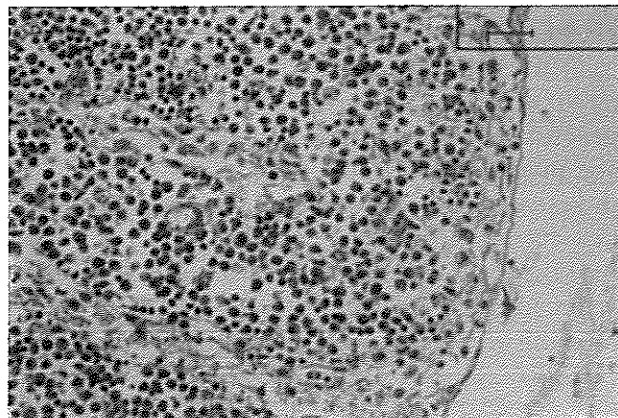


Fig. 4 - Particolare del caso precedente a più forte ingrandimento. Nella corticale del linfonodo si osserva un elevato numero di plasmacellule ed una evidente rete vascolare.

ne del comportamento, occasionale perdita di peso e ipergammaglobulinemia. Solo una piccola parte dei gatti con infezione spontanea da FIV arriva all'osservazione in questa fase.

#### Quarto stadio (ARC)

Nella quarta fase la sintomatologia è simile a quella del complesso AIDS correlato dell'uomo e dovuta principalmente a fattori infettivi. La maggior parte dei gatti infetti arrivano all'osservazione in questa fase. Mostrano principalmente infezioni croniche del cavo orale; enteriti e gastriti; lesioni renali e delle vie urinarie; bronchiti e polmoniti; dermatiti batteriche, micotiche o da acari; otiti ed uveiti; disturbi neurologici; perdita di peso, febbre ricorrente ed ipergammaglobulinemia.

#### Quinto stadio (FAIDS)

Nell'ultima fase infine il quadro clinico è detto di FAIDS (o aids felino) per la similitudine con la fase AIDS dell'uomo. È caratterizzato da notevole dimagrimento dei soggetti infetti, che manifestano patologie da agenti opportunisti, sintomatologia nervosa, leucopenia ed anemia. L'ipergammaglobulinemia caratterizza ancora per un certo tempo questa fase, ma negli stadi terminali il fenomeno si esaurisce e il paziente passa ad un stato di ipogammaglobulinemia.

La diagnosi di infezione da FIV viene posta dopo l'isolamento o la messa in evidenza del virus nelle cellule infette, oppure verificando la presenza degli anticorpi specifici nel siero degli animali. Nella fase acuta o negli ultimi due stadi l'isolamento virale è abbastanza agevole, più difficile nel II e III stadio (Andreani e Coll. 1995); esso avviene a partire da linfociti T attivati con concavallina A (Pedersen e Coll. 1987). Il sistema PCR (Polymerase Chain Reaction) è un metodo molto sensibile per documentare l'infezione virale, ma molto costoso e poco proponibile per indagini routinarie (Dandekar e Coll. 1992), che invece si avvalgono dei sistemi tesi a valutare la presenza degli anticorpi anti virus nel siero dei soggetti infetti. In commercio esistono kit molto rapidi ed affidabili basati sulla tecnica di immunoassay enzimatico. Il sistema Western blotting è considerato il più affidabile per valutare la sieropositività (Hosie e Jarrett, 1990; Pedersen e Coll. 1987), ma richiede tempi più lunghi; di solito viene utilizzato nei casi in cui si sospetti una falsa positività con il metodo di immunoassay enzimatico. Un altro sistema è

quello di cimentare il siero degli animali con colture cellulari infette col virus, usando metodi di immunofluorescenza (Pedersen e Coll. 1987; Reid e Coll. 1992).

Superato il secondo stadio, il gatto infetto entra in quelli successivi e la malattia può assumere aspetti diversi nei diversi animali. Queste differenze sono dovute all'interazione fra fattori direttamente indotti dall'infezione virale e fattori secondari allo stato di immunodeficienza che va via via aggravandosi. Così accanto a quadri clinico-patologici comuni a quasi tutti i soggetti infetti quali la linfadenopatia, se ne osservano altri variabili da soggetto a soggetto dovuti alle infezioni associate al FIV, oppure ad alterazioni di carattere neurologico o neoplastico.

#### Linfadenopatia e ipergammaglobulinemia

La linfadenopatia si manifesta già nelle prime fasi della malattia e ne accompagna l'andamento, mostrando cambiamenti nell'architettura linfonodale e dei centri linfopoietici extranodali, che vanno dalla iperplasia al pleiomorfismo follicolare e via via a forme sempre più evidenti di involuzione. I diversi aspetti morfologici dei linfonodi nel corso della malattia sono stati definiti rispettivamente: di iperplasia, di involuzione, misti (con contemporanei quadri di iperplasia ed involuzione) e di deplezione (Brown, 1991; Rideout, 1992).

I quadri istopatologici di *iperplasia* linfonodale (Fig. 2) sono del tutto aspecifici e caratterizzati da espansione dei centri germinativi dei follicoli (in alcuni casi così esuberante da determinare la loro coalescenza), da presenza nei centri di cellule blastiche, di cui un discreto numero in mitosi, e da aumento del numero delle plasmacellule; infine può essere presente o no istiocitosi dei seni.

L'*involuzione* dei linfonodi è invece caratterizzata da centri germinativi con aspetto ialino, ipocellulari e con scarsi blasti, di cui pochi in mitosi: la zona mantellare e quella paracorticale appaiono assottigliate.

La *deplezione* linfonodale (Fig. 3, 4) presenta un quadro istopatologico decisamente più esasperato con marcata ialinosi dei residui follicolari, le zone mantellari e paracorticali sono quasi del tutto assenti, mentre la trama vascolare è molto evidente, così come l'ispessimento della capsula connettivale del linfonodo.

I quadri di adenopatia finora descritti sono tuttavia comuni ad altre condizioni patologiche del

gatto, che vedono agenti eziologici diversi dal FIV. La differenza più importante rilevata fra soggetti FIV positivi e FIV negativi è la plasmocitosi generalmente presente nei gatti infetti e sostanzialmente assente in quelli non infetti (Rideout e Coll. 1992). Nella deplezione linfonodale le plasmacellule possono costituire la popolazione di gran lunga predominante del linfonodo ed espandersi dall'area midollare a tutta la zona corticale (Fig. 4). Il quadro istopatologico della linfadenopatia rende ragione quindi dell'aumento delle immunoglobuline sieriche nei soggetti con infezione da FIV. Va inoltre segnalato che la plasmocitosi non caratterizza soltanto la linfadenopatia, ma anche frequentemente i processi infiammatori che si sviluppano nei diversi organi dei soggetti FIV positivi.

Un altro aspetto interessante è la correlazione emersa tra stadio FAIDS della malattia ed involuzione o deplezione linfonodale, mentre lo stadio ARC è più caratterizzato dall'iperplasia linfonodale oppure da adenopatia di tipo misto (linfonodi con quadri di iperplasia e di involuzione) (Rideaut, 1992). Ciò lascia intravedere la possibilità dell'uso della biopsia linfonodale a fini prognostici per individuare la progressione della malattia. Ovviamente i fenomeni iperplastici e degenerativi descritti interessano tutti i tessuti linfoidei e non soltanto i linfonodi (Brown, 1991; Rideaut, 1992).

L'infezione da FIV sembra indurre un quadro patologico paradossale caratterizzato sia da soppressione linfocitaria di tipo T, sia da esaltazione dei linfociti B, il tutto culminante in una sindrome da immunodeficienza acquisita.

Nei soggetti FIV positivi, infatti, si osserva da un lato una attivazione policlonale del comparto plasmacellulare e la produzione di un alto titolo anticorpale verso un numero elevato di antigeni di memoria, mentre dall'altro si manifesta una inadeguata risposta anticorpale a nuovi patogeni (Grant, 1995). Nei gatti FIV positivi si rileva un innalzamento dei tassi ematici di tutti i tipi di immunoglobuline. Mentre non c'è apparente correlazione tra l'innalzamento di IgM ed IgA e lo stato di salute dell'animale, parrebbe evidente una correlazione significativa tra valore delle IgG sieriche e malattia. Infatti i soggetti asintomatici avrebbero un tasso di IgG inferiori a 20 mg/ml, mentre per quelli sintomatici, i valori sarebbero maggiori di 25 mg/ml (Grant, 1995). Quindi anche la valutazione quantitativa delle IgG ematiche potrebbe avere un significato prognostico.

Malgrado l'ipergammaglobulinemia, anche la risposta immunologica umorale e non solo quella cellulo-mediata, risulta inefficiente nei soggetti sintomatici. L'inadeguatezza della risposta B è dovuta, verosimilmente, a più fattori: da un lato è parzialmente compromesso l'intervento dei linfociti T necessari alla realizzazione di un'efficiente risposta umorale; dall'altro tutte le cellule B di riserva sono troppo ingaggiate nell'iperesteso comparto umorale di memoria, per poter riconoscere e quindi costruire un'appropriata risposta a patogeni immunologicamente nuovi (Grant, 1995).

Lo scenario dell'AIDS, sia umano, sia felino, contempla quindi una deregolazione e del sistema immunologico T e di quello B, malgrado quest'ultimo sia iperstimolato almeno fino alla fase terminale della malattia. Alla fine di questa fase infatti il comparto cellulare B si esaurisce e il soggetto diventa ipogammaglobulinemico.

#### Infezioni associate al FIV

Vari patogeni sono responsabili dei diversi stati patologici a cui sono soggetti i gatti infetti. Gengiviti e stomatiti croniche sono le affezioni più frequenti a cui fanno seguito, per incidenza, i disturbi delle vie respiratorie, le enteriti croniche, le dermatiti, le cistiti e le nefriti. Nella figura 5 sono riportate le più frequenti infezioni associate a FIV (Callanan, 1995).

#### INFEZIONI OPPORTUNISTICHE ASSOCIATE A FIV

(Callanan, 1995)

|           |                                |
|-----------|--------------------------------|
| VIRUS     | FELINE CALICIVIRUS             |
|           | FELINE LEUKEMIA VIRUS          |
|           | FELINE SYNCYTIUM-FORMING VIRUS |
|           | FELINE HERPES VIRUS            |
|           | POX VIRUS                      |
| PROTOZOI  | TOXOPLASMA                     |
|           | CRIPTOSPORIDI                  |
|           | EMOBARTONELLOSI                |
| FUNGHI    | CRIPTOCOCCOSI                  |
|           | CANDIDIASI                     |
| PARASSITI | DEMODICOSI                     |
| BATTERI   | MICOBATTERIOSI                 |
|           | STREPTOCOCCUS CANIS            |

Fig. 5 - Lo schema indica le più frequenti infezioni opportunistiche associate all'infezione da FIV.

Le lesioni del cavo orale vanno da quadri di semplice infiammazione, spesso ad impronta plasmacellulare, fino ad alterazioni purulente e talvolta necrotizzanti. In alcuni casi la stomatite è accompagnata da glossite, periodontite ed anche



da caduta spontanea dei denti (Sparger, 1988; Bo e Coll. 1992). La coinfezione da FIV e calicivirus sembra essere uno dei fattori maggiormente responsabili di questa patologia (Knowles e Coll. 1989). Nei gatti FIV positivi l'apparato digerente è frequentemente coinvolto da enterocoliti acute e croniche, la cui gravità è variabile ed in alcuni casi può essere causa di morte per imponenti diarree. Dati anatomopatologici rilevano foci multipli di tipo ulcerativo a livello del colon, tiifite necrotica, colite piogranulomatosa ed atrofia dei villi intestinali (Persechino e Oliva, 1989).

L'apparato respiratorio è coinvolto sia nelle vie aeree superiori sia inferiori. Per quanto riguarda le prime è frequente il riscontro dell'infezione da Herpesvirus I, come deducibile dalla presenza nell'epitelio bronchiale sia di corpi inclusi, sia di aspetti necrotico-sinciziali. La polmonite interstiziale pare sia una delle patologie più frequenti delle vie respiratorie profonde (Sparger, 1990; Canese e Coll. 1994).

A carico del rene sono state riscontrate diverse lesioni sia in gatti che manifestano segni clinici di sofferenza renale come polidipsia ed uremia, sia in soggetti che non lasciano supporre l'interessamento di questo organo (Bo e Coll. 1992). Mentre in alcune casistiche si è riscontrato un'elevata incidenza di amiloidosi di tipo AA (Fig. 6) (Canese e Coll. 1992 e 1992a) in altre prevalgono invece quadri di glomerulosclerosi (Poli e Coll. 1993).

A livello cutaneo sono di frequente riscontro le piodermiti e le dermatiti miliari causate da batteri opportunisti nonché le dermatiti micotiche

o da demodex (Sparger, 1988; Chalmes e Coll. 1989; Mancianti e Coll. 1992)

#### Lesioni neurologiche.

L'infezione da FIV, sia essa spontanea o indotta sperimentalmente, è associata ad alterazioni del sistema nervoso, anche se, da indagini epidemiologiche il riscontro clinico di una sintomatologia nervosa appare meno frequente del reperto di lesioni istopatologiche. (Dow e Coll. 1990; Hurtel e Coll. 1992; Yamamoto e Coll. 1989). Sono descritti casi di meningoencefaliti, meningiti suppurative o linfocitarie focali, corioiditi, a prevalente impronta plasmacellulare, e demielinizzazioni (Hopper e Coll. 1989; Sparger e Yamamoto, 1989; Wheeler e Coll. 1991; Abramo e Coll. 1995). I segni clinici variano da convulsioni, demenza, comportamento psicotico e movimenti in circolo a nistagmo, atassia e paralisi flaccida. Le cause possono risiedere certamente in infezioni opportunistiche, ma è stata anche evidenziata l'azione diretta del FIV (Dow e Coll. 1990). Il virus infatti è stato isolato dal SNC di gatti infetti e prove in vitro dimostrerebbero che gli astrociti sono altamente suscettibili all'infezione, a differenza degli oligodendrociti e dei macrofagi cerebrali che non sembrano essere permissivi all'infezione (Dow e Coll. 1990).

#### Patologia neoplastica

È stata rilevata una incidenza abbastanza elevata di tumori nei gatti FIV positivi ed in particolare di linfomi/leucemie B di alto grado (Alexander e Coll. 1989; Hopper e Coll. 1989; Hosie e Coll. 1989; Yamamoto e Coll. 1989; Bo e Coll. 1992a). Sulla elevata incidenza di linfomi in soggetti con coinfezione da FeLV e FIV è già stato detto in altro articolo di questa pubblicazione. Si pone ovviamente il problema se la correlazione sviluppo tumorale ed infezione da FIV sia da imputare al potenziale oncogenetico del virus stesso o allo stato di immunodeficienza a cui vanno incontro i gatti infetti. Un'altra ipotesi vede nella continua stimolazione del comparto linfocitario B, indotta dal FIV, un momento favorevole alla differenziazione di un clone tumorale (Callanan, 1995). Callanan e Collaboratori (1992a) hanno descritto casi di linfoma in animali sperimentalmente infetti con FIV, per i quali è assolutamente da escludersi un contatto con animali FeLV positivi e più recentemente Poli e Collaboratori (1994) documentano un caso di linfoma renale,

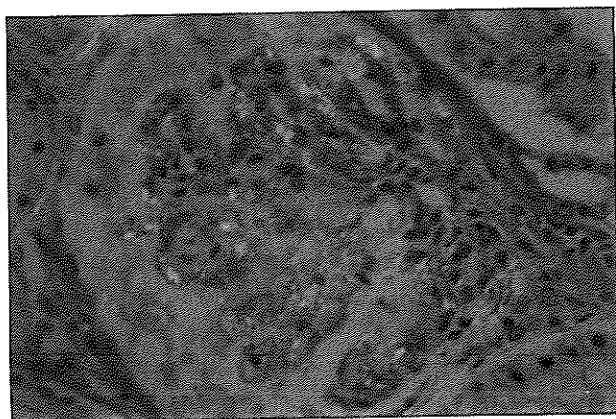


Fig. 6 - Amiloidosi renale in gatto FIV positivo. Glomerulo renale: si apprezzano i depositi birifrangenti di amiloide AA di colore verde mela. Colorazione Rosso Congo, osservazione a luce polarizzata.

sviluppatosi in un gatto, FeLV negativo, con infezione sperimentale FIV, nel cui DNA tumorale è stata documentata la sequenza *gag* del virus. Anche carcinomi (Fig. 7) e sarcomi sono stati descritti in associazione all'infezione da FIV (Hopper e Coll. 1989; Ishida e Coll. 1989); inoltre Pedersen e Barlough (1991) riportano una incidenza del 10%-20% di gatti FIV positivi in casistiche di carcinoma squamoso cutaneo; troppo alta per essere casuale.

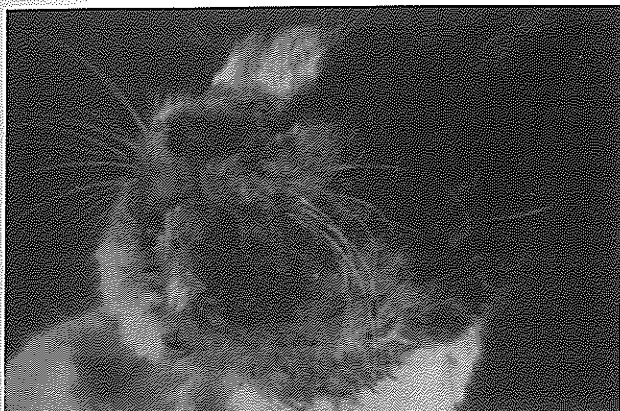


Fig. 7 - Carcinoma squamocellulare del mento in gatto FIV positivo.

#### Riferimenti bibliografici

- ABRAMO F., BO S., CANESE M. G. et Al. (1995). Regional distribution of lesions in the center nervous system of cats infected with feline immunodeficiency virus. *AIDS Research and Human Retroviruses* (in corso di pubblicazione)
- ACKLEY C.D., YAMAMOTO J.K., LEVY N. et Al. (1990). Immunologic abnormalities in pathogen-free cats experimentally infected with feline immunodeficiency virus. *J Virol*, 64: 5652.
- ALEXANDER R., ROBINSON W. F., MILLIS J. N., et Al. (1989). Isolation of feline immunodeficiency virus from three cats with lymphoma. *Aust Vet Practition*, 19: 93.
- ANDREANI E., FLAMMINI C. F., GENTILE G. et Al. (1995). Retroviridae in «Malattie infettive degli animali» a cura di Farina R. Scatorza F. UTET pp 769
- BENNETT M. and SMITH N. R. (1992) Feline immunodeficiency virus: a brief review. *Brit Vet J*, 148: 399.
- BO S., GAROTTO M., LOTTI D. et Al. (1992). Indagine epidemiologica e quadri clinici di FIV e FeLV nell'Italia Nord Occidentale in una popolazione di 850 gatti. *Veterinaria*, 6: 105.
- BO S., BURACCO P., GUGLIELMINO R. et Al. (1992a). FIV/FeLV associated tumors: an epidemiological survey on about 1,400 cats from north western Italy. *Vet Canc Soc 12th Ann Conf. Pacific Grove (CA) October 18-21*, p. 61.
- BROWN P. J., HOPPER C. D., HARBOUR D. A. (1991). Pathological features of lymphoid tissues in cats with feline immunodeficiency virus infection. *J Comp Path*, 104: 345.
- CALLANAN J. J., THOMSON H., TOTH S.R. et Al. (1992). Clinical and pathological findings in feline immunodeficiency virus experimental infection. *Vet Immunol Immunopathol*, 35: 3.
- CALLANAN J. J., MACCANDLISH I. A. P., O'NEIL B. et Al. (1992a) Lymphosarcoma in experimentally induced feline immunodeficiency virus infection. *Vet Rec*, 130: 293.
- CALLANAN J. J. (1995). Feline immunodeficiency virus infection: a clinical and pathological perspective. In «Feline immunology and immunodeficiency» B.J. Willett e O.J. Jarrett Eds. Oxford University Press. pp. 111.
- CANESE M. G., RU G., SERENO A. (1992). Lesioni renali in gatti FIV Positivi. *Atti SISVet*, XLVI: 1219
- CANESE M. G., RU G., SERENO A. et Al. (1992a). Glomerulopathy in cat and dog. An electron and light microscopical study. *Med. Vet. Sup.* 9, 116.
- CANESE M. G., RU G., VINCENTI M. C. et Al (1994). Pulmonary pathology in FIV positive Cats. *Europ. Gesell. Veterinarpathol. 43 Jahrestagung Zurich 4-5 April* p. 21.
- CHALMERS S., SHICK R. O., JEFFERS J. (1989). Demodicosis in two cats seropositive for feline immunodeficiency virus. *JAVMA*, 194: 256.
- DANDEKAR S., BEEBE A. M., BARLOUGH J. et Al. (1992). Detection of feline immunodeficiency virus (FIV) nucleic acids in FIV-seronegative cats. *J Virol* 66: 4040.
- DOW S. W., POSS M. L., HOOVER E. A. (1990). Feline immunodeficiency virus: a neurotropic lentivirus. *J AIDS* 3: 658.
- GRANT C. K. (1995). Immunoglobulin changes associated with feline immunodeficiency virus infection. In «Feline immunology and immunodeficiency» Willett BJ and Jarrett O Eds. Oxford University Press pp. 170
- HOPPER C. D., SPARKES A. H., GRUFFYDD-JONES T. J. et Al. (1989). Clinical and laboratory findings in cats infected with feline immunodeficiency virus. *Vet Rec*, 125: 341.
- HOSIE M. J., ROBERTSON C., JARRETT O. (1989). Prevalence of feline leukaemia virus and antibodies to feline immunodeficiency virus in cats in the United Kingdom. *Vet Rec*, 128: 293.
- HOSIE M. J., JARRETT O. (1990). Serological responses of cats to feline immunodeficiency virus. *AIDS*, 6: 215
- HURTEL M., GANIERE J. P., GUELFI J. F. et Al. (1992). Comparison of early and late feline immunodeficiency virus encephalopathies. *AIDS* 6: 399.
- KNOWLES L. O., GASKELL R. M., HARVEY C. E. et Al. (1989). Prevalence of feline calicivirus, feline leukaemia virus and antibodies to FIV in cats with chronic stomatitis. *Vet Rec*, 124: 336
- ISHIDA T., WASHIZU T., TORIYABE K. et Al. (1988). Detection of feline T-lymphotropic lentivirus (FLTV) infection in Japanese domestic cats. *Jap J Vet Scien*, 50: 39.
- ISHIDA T., ASHIZU T., TORIYABE K. et Al. (1989). Feline immunodeficiency infection in cats of Japan. *JAVMA*, 194: 221.
- LIN D. S., BOWMAN D. D., JACOBSON R. H. et al. (1990). Suppression of lymphocyte blastogenesis to mitogens in cats experimentally infected with feline immunodeficiency virus. *Vet Immunol. Immunopathol*, 26: 183.
- MANCIANTI F., GIANNELLI C., BENDINELLI M. e Coll. (1992) Mycological findings in feline immunodeficiency virus-infected cats. *J Med and Vet Mycol*, 30: 257.
- MANDELL C. P., SPARGER E. E., PEDERSEN N. C. et Al (1992) Long-term haematological changes in cats experimentally infected with feline immunodeficiency virus (FIV). *Compar Haematol Intern*, 2: 8.
- OLMSTED R. A., LANGLEY R., ROELKE M. E. et Al. (1992) Wor-

- ldwide prevalence of lentivirus infection in wild feline species: epidemiologic and phylogenetic aspects. *J Virol*, 66: 6008.
- PEDERSEN N. C., HO E. W., BROWN M. L. et Al. (1987). Isolation of a T- Lymphotropic virus from domestic cats with an immunodeficiency like syndrome. *Science*, 235: 1298
- PEDERSEN N. C. and BARLOUGH J. E. (1991). Clinical overview of feline immunodeficiency virus. *Vet Immunol Immunopath*, 21: 111.
- PERSECHINO A., OLIVA G. (1989). L'immunodeficienza felina da virus linfotropo delle cellule T. *Acta Med Vet*, 35: 383.
- POLI A., ABRAMO F., TACCINI E. et AL. (1993). Renal involvement in feline immunodeficiency virus infection: A clinical pathological study. *Nephron*, 64, 282.
- POLI A., ABRAMO F., BALDINOTTI F. et Al. (1994). Malignant lymphoma associated with experimentally induced feline immunodeficiency virus infection. *J Comp Path*, 110: 319.
- REID R. W., BARR M. C., SCOTT F.W. (1992). Retrospective survey for the presence of feline immunodeficiency virus antibody: a comparison of ELISA and IFA techniques. *Cornell Vet*, 64: 1992.
- RIDEOUT B. A., LOWENSTINE L. J., HUTSON C. A. et Al. (1992) Characterization of morphologic changes and lymphocyte subset distribution in lymph nodes from cats with naturally acquired feline immunodeficiency infection. *Vet Pathol* 29: 391.
- SELLON R. K., KENNEDY-STOSKOPF S., JORDAN H. et Al. (1993) The NCSU1 isolate of FIV is transmitted postnatally via milk. *Proceed. 11th Annual ACVIM Forum*, Washington DC, 20 May 1993.
- SPARGER E. E. (1988). Feline immunodeficiency virus. *Vet Rep*, 1: 1
- SPARGER E. E. and YAMAMOTO J. K. (1989). Feline immunodeficiency virus infection. In «Current veterinary therapy» Vol X, Kirk RW and Bonagura JD Ed.rs. Saunders WB, Philadelphia pp. 540
- SPARGER E. E. (1990). Feline immunodeficiency virus infection. In «Infection disease in dog and cat». J Greene Ed. WB Saunders, Philadelphia, p. 334.
- UELAND K., NESSE L. L. (1992) No evidence of vertical transmission of naturally acquired feline immunodeficiency virus infection. *Vet Immunol Immunopathol*, 35: 95.
- WHEELER D. W., MITCHELL T. W., GASPER P. W. et Al. (1991). FIV infection associated with neurological abnormalities. 1st. Inter Confer FIV Researchers, Davis, California, 4-7 September, p. 31.
- WILLETT B. J., HOSIE M. J., CALLANAN J. J. et Al. (1993). Infection with feline immunodeficiency virus is followed by rapid expansion of a CD8+ lymphocyte subset. *Immunology*, 78: 1.
- YAMAMOTO J. K., HANSEN H., HO E. W. et Al. (1989). Epidemiological and clinical aspects of feline immunodeficiency virus infection in cats from the continental United states and Canada and possible mode of transmission. *JAVMA*, 194: 213.
- YAMAMOTO J. K., SPARGER E., HO E. W. et Al. (1988). The pathogenesis of experimentally induced feline immunodeficiency virus infection. *Am J Vet Res*, 49: 1246.

# Patologia associata all'infezione da virus della leucemia felina (FeLV)

Maria Grazia Canese  
*Dip. di Patologia Animale, Torino*

**I**l Virus della Leucemia Felina (FeLV), descritto per la prima volta nel 1964 da Jarrett, è classificato nella famiglia dei Retrovirus, e nel genere Virus correlati al MLV (Virus della Leucosi Murina). È in grado di causare stati patologici differenti fra loro per evoluzione e processo patogenetico, le cui diversità sono correlabili a fattori che, in gran parte, sono ancora ignoti, in parte sono riconducibili alla risposta dell'ospite o alle caratteristiche dei diversi ceppi virali e dei loro mutanti (Hoover e Mullins, 1995).

## Replicazione virale

Il FeLV infetta le cellule bersaglio legando le glicoproteine della sua superficie esterna ad un recettore della membrana della cellula ospite (Jarrett e Coll. 1973). Quando il virus è penetrato nel citoplasma, il suo genoma, formato da RNA, viene trascritto in DNA (tramite la trascrittasi inversa, contenuta nel virus) e integrato nel DNA della cellula bersaglio. Questo DNA, chiamato provirus, può rimanere integrato nel genoma cellulare senza produrre virus (Huebner e Todaro, 1969), oppure può codificare la sintesi sia delle proteine virali specifiche (quelle strutturali e la trascrittasi inversa), sia del RNA genomico. Una volta sintetizzati, proteine strutturali, trascrittasi inversa e RNA virale vengono assemblati in nuovi virus, che sono successivamente dismessi all'esterno, pronti ad infettare altre cellule (Hardy, 1981). L'infezione quindi da cellula a cellula avviene sia tramite i provirus, se la cellula va in mitosi, sia tramite virus che si sono replicati in cellule infette.

Il DNA dei gatti normali non infetti contiene sequenze genomiche parzialmente omologhe alla sequenza del genoma del FeLV (Todaro 1980).

Questa caratteristica in parte può spiegare la formazione di sottotipi virali (Soe e Coll. 1985). Del FeLV-A, FeLV-B e FeLV-C (Jarrett e Coll.1973; Jarrett e Coll.1978; Sarma e Coll.1973; Hardy, 1981), è detto in un altro capitolo di questa stessa pubblicazione (vedi Horzinek). I gatti vengono infettati dal sottogruppo FeLV-A da solo (in circa il 50% dei casi) oppure dal FeLV-A assieme al FeLV-B (in circa il 48%) o assieme al FeLV-C (in circa il 2%) (Hardy e Coll. 1976; Jarrett e Coll. 1978).

## Trasmissione

La trasmissione del virus avviene tramite la saliva dei gatti infetti, che può contenere anche elevate cariche virali. (Francis e Coll. 1977). I virus entrano nell'organismo di soggetti non infetti attraverso le mucose degli occhi, del naso e del cavo orale (Fig.1) e raggiungono successivamente i linfonodi regionali (del capo e del collo), ove replicano. Nelle prime settimane dopo l'infezione l'interazione fra virus e ospite gioca un ruolo determinante sull'evoluzione successiva. Infatti, in circa il 60% dei casi, l'animale, dopo una transitoria viremia, sviluppa un'efficiente risposta immunitaria, che blocca la replicazione virale, diventa immune e non è infettivo (Hardy, 1981). Una piccola percentuale di questi gatti immuni possono, nel percorso della loro vita, ritornare viremici, in conseguenza di condizioni stressanti, come ad esempio un trattamento cortisonico o il parto. In questi casi si dice che l'animale immune ha infezione latente (Rojko e Coll. 1982). È molto difficile individuare tra gli animali immuni quelli con infezione latente, perchè le cellule infette sono molto poche e localizzate a livello del midollo osseo. Non ci sono al momento mezzi diagnostici per stabilire su ampia scala



# INFEZIONE DA FeLV

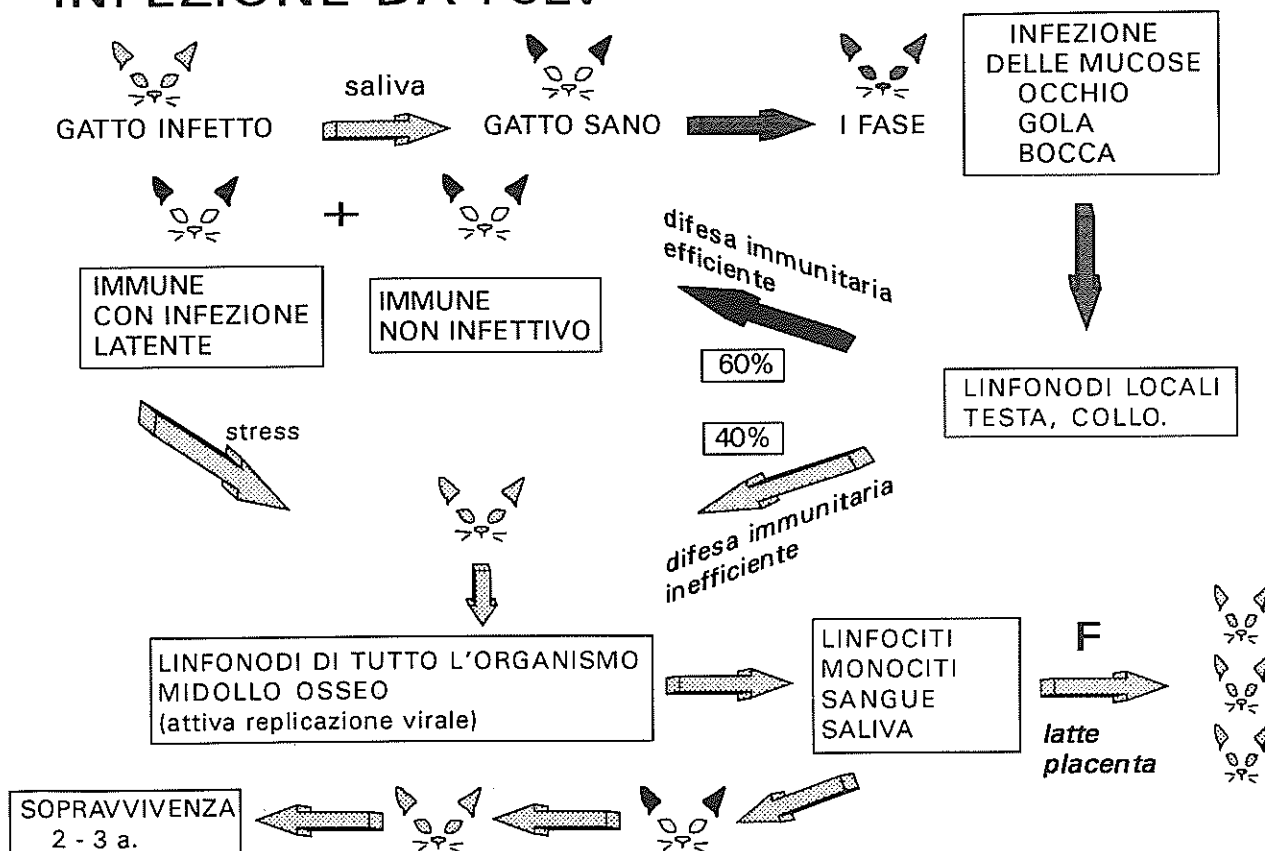


Fig. 1 - Schema dell'infezione da FeLV e sviluppo di gatti immuni e gatti infettivi.

se i soggetti immuni sono portatori di infezione latente o no. Uno dei test è basato sulla ricerca, tramite mezzi immunocitochimici, degli antigeni virali in cellule di midollo osseo messe in coltura; un altro è il metodo PCR (Polymerase Chain Reaction) che mette in evidenza il DNA provirale nel genoma delle cellule. Entrambi questi metodi presentano due inconvenienti: una elevata incidenza di false negatività ed un costo troppo elevato per essere applicato di routine in tutti i gatti immuni.

In circa il 40% dei gatti che si sono infettati l'interazione fra virus e ospite va a vantaggio del virus. L'infezione progressiva, rivelabile dalla viremia persistente, segna l'inizio di una fase silente che può durare mesi o, in alcuni casi, anni, a cui fa seguito la manifestazione della malattia con i segni clinici linfoproliferativi o immunosoppressivi (Hardy, 1981). I virus infatti dai linfonodi del collo e della testa si diffondono a tutto il sistema linforeticolare, al midollo osseo, ove replicano assai attivamente, e nel circolo ematico. Oltre alle cellule del sistema linforeticolare ed emopoietico, sono cellule bersaglio del

FeLV anche quelle di alcuni epiteli; tra cui quelli della faringe, delle ghiandole salivari e della mucosa enterica. I gatti, persistentemente infetti, possono diffondere la malattia ad altri individui sani, tramite la saliva, e ai cuccioli per via transplacentale e allattamento. La loro prognosi è infausta, infatti i tempi di sopravvivenza sono attorno ai 2-3 anni (Fig. 1).

I fattori che modulano l'evoluzione dell'infezione, per cui un gatto, una volta aggredito dal virus, diventa immune o portatore cronico sono principalmente: la carica virale infettiva, lo stato di salute dell'animale al momento dell'infezione, la risposta immunitaria individuale e la ripetitività dell'esposizione al virus nella fase iniziale dell'infezione. I soggetti giovani, con sistema immunitario meno efficace, più facilmente diventano portatori cronici.

Test diagnostici di immunofluorescenza ed ELISA sono routinariamente utilizzati per la diagnosi dei soggetti infetti. Si basano sull'identificazione degli antigeni virali, prodotti in grande quantità, e che si trovano sia nelle cellule, sia nel siero dei soggetti infetti. Più dettagliate osserva-

# LESIONI DA FeLV

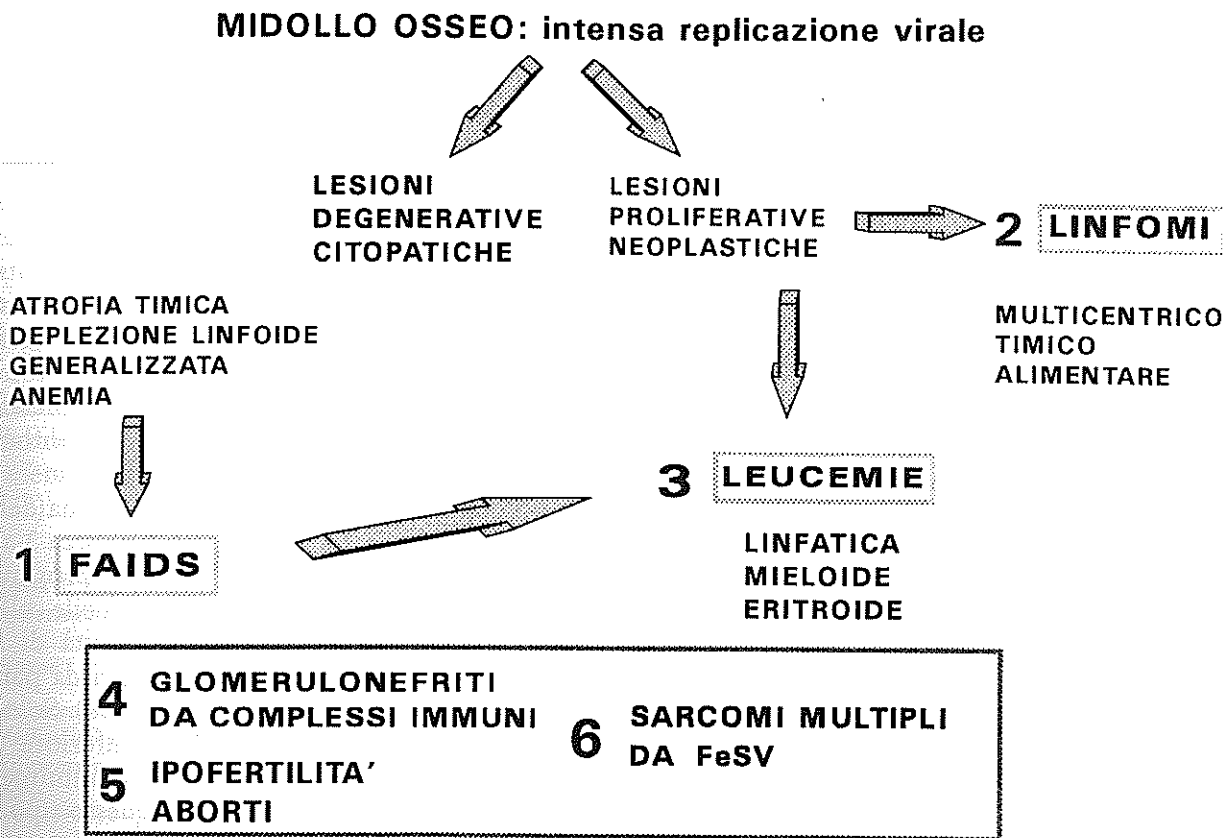


Fig. 2 - Schema delle lesioni associate all'infezione da FeLV.

Fig. 3 - Gatta FeLV positiva: polmonite interstiziale. È evidente l'ispessimento dei setti alveolari, dovuto all'infiltrato infiammatorio.

Fig. 4 - Gatto FeLV positivo: linfoma renale. Si rileva la presenza dell'infiltrato tumorale in prossimità di un glomerulo collassato.

zioni relative ai test diagnostici sono riportate in altri articoli in questa stessa pubblicazione.

## Lesioni indotte dal FeLV

Gli effetti patologici dell'infezione da FeLV sono

apparentemente paradossali, in quanto possono sfociare sia in uno stato proliferativo neoplastico: linfoma o leucemie, sia in uno degenerativo citopenico, culminante in una condizione patologica di AIDS felino (FAIDS). Queste due patologie non

sempre appaiono nettamente distinte, infatti alcuni soggetti con FAIDS, in fase avanzata, possono sviluppare un processo neoplastico leucemico o linfomatoso. Il quadro patologico indotto dall'infezione virale può apparire inoltre complicato da glomerulonefriti da complessi immuni, dovute sia alle elevate quantità di antigeni virali dismessi in circolo dopo l'infezione, sia alle frequenti infezioni opportunistiche da cui sono aggrediti i soggetti con immunodeficienza. Ipofertilità ed aborti sono frequenti nelle femmine con viremia cronica. Infine quadri clinici caratterizzati dallo sviluppo di sarcomi multipli si configurano in quei casi più rari, in cui si attua la coinfezione da FeLV e dal Virus del Sarcoma Felino (FeSV). Quanto riportato è schematizzato nella figura 2.

#### *Lesioni degenerative-citopeniche ed immunosoppressive.*

Gli effetti citopenici ed immunosoppressivi del FeLV sono quelli responsabili del decesso della maggior parte dei soggetti con infezione persistente. Infatti solo il 20% dei gatti FeLV positivi sviluppano un linfoma o una leucemia, mentre il rimanente 80% muore per gli effetti degenerativi-citopenici insorti a livello dei diversi tessuti bersaglio del virus.

Le lesioni degenerative sono sostanzialmente a carico del sistema ematopoietico, ma non solo, e a seconda delle circostanze una componente cellulare può essere più coinvolta di altre. Anche se non si conoscono a fondo i meccanismi attraverso i quali, nella malattia citopenica, prevale un aspetto piuttosto che un altro, pare che il tipo di virus infettante e l'intervento di mutanti, possano influenzare l'andamento del processo patologico in associazione all'età del soggetto e al suo stato di salute al momento dell'infezione.

Se questa si attua nel periodo perinatale, solitamente induce ipotrofia timica grave con conseguente FAIDS acuta e morte dei cuccioli in breve tempo per infezioni da vari patogeni. La malattia è più graduale quando il virus aggredisce l'animale adulto. Il processo degenerativo citopenico può manifestarsi con aspetti polimorfi a seconda del comparto cellulare prevalentemente interessato, che di volta volta può essere: il sistema linfatico, quello eritropoietico o mielopoietico.

Osservazioni condotte in corso di infezione sperimentale con isolati virali, capaci di indurre uno stato di FAIDS cronica nell'animale adulto, hanno rivelato che la sindrome si instaura dopo un'iniziale e transitoria iperplasia linfonodale,

contraddistinta da intensa replicazione virale nei follicoli linfatici. La sindrome clinica di immunodeficienza è caratterizzata da linfopenia, con progressiva deplezione dei linfociti T CD4 e CD8, da perdita di peso, episodi diarroici ricorrenti o cronici, anemia ed infezioni opportunistiche. La prognosi è severa (Hoover e Mullins, 1995).

Numerosi sono gli stati patologici che fanno seguito ad una condizione di immunodeficienza: infezione da FIP e/o FIV, gengiviti, stomatiti croniche, bronchiti, polmoniti (Fig. 3), enteriti, infezioni cutanee, setticemie. In alcuni soggetti in cui l'instaurarsi dello stato di FAIDS è più lento, può sovrapporsi una condizione proliferativa neoplastica con lo sviluppo di un linfoma (Hoover e Mullins, 1995).

L'anemia aplastica non rigenerativa è una delle forme più comuni nel gatto giovane (circa 3 anni) infetto con FeLV-C. La malattia è verosimilmente associabile alla perdita di parte delle cellule eritroidi progenitrici, e all'incapacità di rispondere ai normali stimoli fisiologici da parte di quelle rimaste (Waedrop e Coll 1986). Solo il 10% dei casi di anemia associata ad infezione da FeLV è di tipo rigenerativo ed è presumibilmente dovuta ad emolisi. Solitamente questo tipo di anemia è associato ad immunodepressione, ad emobartonellosi e ad infezione da FeLV-A. Il midollo osseo appare ipercellulare, e spesso si rileva ematopoiesi extramidollare a livello epatico e splenico (Macy, 1996).

La neutropenia è un'altra condizione spesso associata all'infezione FeLV. Il grado di depressione cellulare dipende dal ceppo virale. Una condizione di leucopenia grave è stata osservata in gatti con febbre, enterite e notevole accumulo di proteine virali nell'epitelio intestinale (Hoover e Mullins, 1995). Ovviamente in questi casi si rende necessaria la diagnosi differenziale con la leucopenia da FIV o da virus della panleucopenia.

#### *Lesioni neoplastiche*

##### *Lesioni linfo- e mielo-proliferative*

I tumori del sistema ematopoietico costituiscono circa un terzo di tutti i tumori del gatto e di questi la maggior parte (circa il 90%) sono linfomi. È stato valutato che negli USA l'incidenza è di 200 casi su 100.000 animali in un anno e non c'è apparente predisposizione di razza o di sesso (Essex e Francis, 1976; Meincke e Coll. 1972).

Il 70% dei gatti affetti da linfoma sono FeLV positivi (Fig. 4), mentre nel 30% dei casi non si rileva vi-

remia e sia i tessuti sani, sia quelli neoplastici non mostrano positività per gli antigeni virali. L'età media di incidenza del tumore è attorno ai tre anninei gatti FeLV positivi e ai sette in quelli negativi e, mentre nei primi prevalgono i linfomi mediastinici e multicentrici con elevata frequenza di tumori di tipo T, nei secondi prevale il linfoma alimentare, che è di tipo B (Hardy, 1981). Nella tabella n.1 sono riportati i dati epidemiologici relativi alle forme di linfoma felino, come emerso dalle indagini statunitensi (MacEwen, 1996). La maggiore frequenza di una forma di linfoma rispetto ad altre sembra variare geograficamente e tale variabilità pare possa essere correlabile, almeno in parte, ai diversi ceppi virali presenti in un determinato ambiente (Schneider, 1972).

Tabella 1: Frequenza delle diverse forme di linfoma felino e correlazione con la FeLV positività.

| Forme                 | %  | FeLV+ |
|-----------------------|----|-------|
| Multicentrica         | 44 | 80    |
| Mediastinica (timica) | 38 | 77    |
| Alimentare            | 13 | 23    |
| Varie                 | 5  | 38    |

Uno degli interrogativi posti da vari ricercatori e clinici veterinari è se il linfoma nel gatto debba considerarsi sempre indotto dal FeLV, oppure se altri virus o fattori patogenetici diversi debbano essere chiamati in causa. Sebbene non si sia ancora in grado di dare una risposta definitiva al quesito, alcune considerazioni di carattere epidemiologico ed altre di tipo biologico lascerebbero supporre che, almeno in una parte dei soggetti FeLV negativi, l'agente eziologico del linfoma sarebbe il FeLV. Sono interessanti al riguardo le osservazioni condotte da Hardy (1981). Su 1612 gatti studiati, 1074 erano soggetti di controllo mai venuti a contatto con il FeLV, mentre 528 erano stati esposti al virus. Di questi ultimi solo 149 avevano viremia persistente, gli altri 389 erano FeLV negativi. Nessuno dei gatti non esposti svilupparono un linfoma, mentre tra quelli esposti, 11 su 389 gatti FeLV negativi e 33 su 149 FeLV positivi lo svilupparono. Le osservazioni di questi e di altri Autori (Hardy e coll.1977, 1980; Koshy e Coll.1979) unitamente a quelle fatte sul FOCMA, lascerebbero supporre che, almeno in una parte dei gatti FeLV negativi con linfoma, una pregressa o criptica infezione con questo virus starebbe alla base dell'induzione tumorale.

Il FOCMA (Feline Oncornavirus-Associated Cell Membrane Antigen) è una proteina di membrana che si trova nelle cellule delle neoplasie indotte dal FeLV e dal FeSV ed è molto simile a una proteina del FeLV-C. Il fatto che questo antigene si trovi sulla superficie cellulare dei linfomi sia insorti in soggetti FeLV positivi, sia in soggetti FeLV negativi (Snyder e Coll.1978) è un altro punto a favore dell'ipotesi dell'induzione tumorale da FeLV anche in gran parte dei gatti FeLV negativi. Detto questo va ricordato che sono descritti casi di linfoma e leucemia in gatti SPF. Sembra associata a FeLV negatività la maggior parte dei casi di linfoma a linfociti granulocitari tipo tumorale peraltro piuttosto raro, che si sviluppa principalmente nel gatto anziano, attorno ai 12 anni di età, e sotto forma alimentare (Wellman e Coll. 1992).

La frequenza dei disordini mieloproliferativi nel gatto è decisamente inferiore a quella dei linfomi, attestandosi, a seconda delle casistiche, su valori del 5-10% di tutti i tumori del sistema ematopoietico. Tra i gatti con disordini mieloproliferativi si rileva una elevata incidenza di soggetti FeLV positivi (Hardy, 1981; MacEwen, 1996) e tutti i tipi di leucemia sembrano correlabili all'infezione da FeLV (MacEwen, 1981; Lewis, 1985). Spesso lo stato leucemico è associato ad anemia, spleno ed epatomegalia. Tra le diverse forme leucemiche quelle linfatiche sono le più frequenti e quella acuta è più comune di quella cronica. A seconda delle varie casistiche dal 60 al 80% dei gatti con leucemia linfatica acuta è FeLV positivo e nella maggior parte dei casi si tratta di una leucemia di tipo T (Essex, 1982).

Neoplasie associate all' infezione da FeSV.

Il FeSV è un virus difettivo che ha bisogno dell'azione helper del FeLV per replicare, infatti il suo genoma è incompleto. Manca totalmente o parzialmente delle sequenze necessarie a codificare la replicazione; mentre contiene delle sequenze oncogeniche (derivanti dal genoma del gatto) responsabili dell'attività cancerogenetica di questo agente. È un virus ricombinante, formatosi ex novo dall'interazione fra parte del genoma del FeLV-A e una parte del genoma del gatto contenente un protooncogene. La continua replicazione del virus FeLV per lunghi periodi, aumenta la probabilità che la sequenza provirale si inserisca in prossimità di uno dei 30 proto-oncogeni presenti nel genoma del gatto, da cui può prendere origine un nuovo ricombinante FeSV.



Sono stati riconosciuti infatti 25 diversi isolati di FeSV (Hardy, 1981; Rojko e Hardy, 1994). I soggetti portatori di questo virus quindi devono essere FeLV positivi, ma non è ancora del tutto chiaro se c'è trasmissione spontanea del FeSV tra gatto e gatto. Il FeSV è responsabile dell'insorgenza, nei soggetti giovani, di fibrosarcomi multipli di cui alcuni con caratteri di elevata aggressività. La percentuale di fibrosarcomi FeSV indotti è tuttavia bassa (2%), rispetto al totale dei fibrosarcomi spontanei del gatto (Hardy, 1981).

Va segnalato ad ulteriore prova dell'elevata potenzialità oncogenica del FeSV, l'induzione sperimentale di melanomi nel gatto, tramite l'inoculazione di questo virus a livello sottocutaneo o intraoculare (McCullough e Coll. 1972; Nierdkorn e Coll. 1981).

#### Osteocondromatosi multicentrica

È una malattia poco frequente, che colpisce i gatti di età variabile da poco più di un anno a 8 anni; quindi non è una lesione di accrescimento. I tumori (ostecondromi) sono multipli ad insorgenza continua e a progressiva espansione, per cui la prognosi è molto severa. Generalmente viene richiesta l'eutanasia per la mostruosità raggiunta dall'animale, per l'impedimento al movimento e per il dolore a cui il paziente è soggetto. Nei tessuti tumorali sono state osservate particelle virali simili a quelle del FeLV e del FeSV e tutti i gatti sottoposti ad indagine sono risultati sierologicamente positivi per il FeLV (Pool and Harris, 1975; Pool, 1990). Malgrado questi dati non è ancora del tutto accertata la diretta correlazione fra infezione da FeLV/FeSV e questo stato patologico.

#### Altre patologie associate all'infezione da FeLV

È stato rilevato che circa il 70% delle gatte non fertili e il 60% di quelle che hanno abortito sono FeLV positive (Cotter e Coll. 1975; Hardy, 1981). All'infezione materna si deve inoltre la nascita di cuccioli, che, come già visto, vanno incontro a FAIDS acuta, caratterizzata da ipotrofia timica.

Anche se in misura meno rilevante, alcuni soggetti FeLV positivi mostrano quadri clinici di insufficienza renale cronica con proteinuria, dovuti nella maggior parte dei casi a glomerulonefriti da complessi immuni. La formazione degli immunocomplessi è attribuita in gran parte alla elevata produzione di antigeni virali, che una

volta dismessi in circolo si legano agli anticorpi specifici e, in minore misura, ai ripetuti episodi infettivi a cui sono soggetti questi pazienti immunodeficienti.

Infine sono da considerare le lesioni neurologiche, riconducibili in prevalenza a quelle del midollo spinale e dei nervi periferici. In parte sono attribuibili allo sviluppo di linfomi midollari, ma in diversi casi questa associazione è assente (Macy, 1996).

Da quanto fin qui espresso, anche se in modo necessariamente sintetico, emerge che i quadri clinico-patologici, associati alla infezione da FeLV, sono quanto mai eterogenei e per alcuni aspetti apparentemente contraddittori.

L'attivazione di protooncogeni contenuti nel genoma dell'ospite, indotta dall'inserzione del DNA provirale, è verosimilmente alla base dell'induzione neoplastica. Il riarrangiamento del locus c-myc è stato rilevato nel 30% dei linfomi T spontanei e nel 50% di quelli indotti sperimentalmente (Cremer e Gruber, 1992). Per quanto riguarda le lesioni non proliferative il problema patogenetico appare più complesso. È di particolare interesse il rilievo che isolati virali, ottenuti da gatti naturalmente infetti, sono frequentemente composti da più virus (generalmente due) di genotipo strettamente correlato. Uno dei virus è competente per la replicazione ed è di sottogruppo A; l'altro è un virus ricombinante, difettivo ed è verosimilmente responsabile delle maggiori differenze patogenetiche esistenti tra i diversi isolati. Al riguardo sono di notevole interesse le numerose indagini condotte su un isolato, in grado di indurre FAIDS sperimentale e recentemente recensite in un articolo a cui rimando (Hoover e Mullins, 1995).

#### Riferimenti bibliografici

- COTTER S. M., HARDY W. D. JR., ESSEX M. E.: (1975). Association of feline leukemia virus with lymphosarcoma and other disorders in the cat. *J Am Vet Med Assoc*: 66,49.
- CREMER K. J., GRUBER J.: (1992). Commentary: Animal model of retrovirus-associated malignancies. *Vet Pathol*: 29,572.
- ESSEX M., FRANCIS D. P.: (1976). The risk to humans from malignant diseases of their pet: An unsettled issue. *JAAHA*: 12,386.
- ESSEX M. E.: (1982). Feline leukemia: A naturally occurring cancer of infectious origin. *Epidemiol Rev*: 4,189.
- FRANCIS D. P., ESSEX M., HARDY W. D.: (1997). Excretion of feline leukemia virus naturally infected pet cats. *Nature*: 269,252.
- HARDY W. D. JR., HESS P. W., MAC EWEN E. G. et al.: (1976).

- Biology of feline leukemia virus in the natural environment. *Cancer Res*: 36,582.
- HARDY W. D. JR., ZUCKERMAN E. E., MACEWEN E. G. et al.: (1977). A feline leukaemia virus- and sarcoma virus-induced tumor-specific antigen. *Nature*: 270,249.
- HARDY W. D. JR., MCCLELLAND A. J., ZUCKERMAN E. E. et al.: (1980). Development of virus non-producer lymphosarcomas in pet cats exposed to FeLV. *Nature*: 288,90.
- HARDY W. D. JR.: (1981). The Feline Leukemia Virus. *JAAHA*: 17,951.
- HARDY W. D. JR.: (1981). The feline sarcoma virus. *JAAHA*: 17,981.
- HOOVER E. A., MULLINS J. I.: (1995). FeLV/FAIDS immunodeficiency syndrome. In "Feline immunology and immunodeficiency" B. J. Willett and O. Jarrett Eds., Oxford University Press, pp.318.
- JARRETT W. F. H., CRAWFORD E. M., MARTIN W. B. et al.: (1964). A virus-like particle associated with leukemia (lymphosarcoma). *Nature*: 202, 567.
- JARRETT O., LAIRD H. M., HAY D.: (1973). Determinants of the host range of feline leukaemia viruses. *J Gen Virol*: 20,169.
- JARRETT O., HARDY W. D. JR., GOLDER M. C. et al.: (1978). The frequency of occurrence of feline leukemia virus subgroups in cats. *Int J Cancer*: 21,334.
- KOSHY R., WONG-STALL F., GALLO R. C. et al.: (1979). Distribution of feline leukemia virus DNA sequences in tissues of normal and leukemic domestic cats. *Virology*: 99,135.
- LEWIS M. G., KOCIBA G. J., ROJKO J. L. et al.: (1985). Retroviral associated eosinophilic leukemia in the cat. *Am J Vet Res* 46: 1066.
- MACEWEN E. G.: (1996). Feline lymphoma and leukemia in: "Small animal clinical oncology" S. J. Withrow and E. G. MacEwen Eds. W. B. Saunders Company. pp 479.
- MACY D. W.: (1996). Hematopoietic tumors. A: feline retroviruses. In: "Small Animal Clinical Oncology" SJ Withrow and E. G. MacEwen Eds. Saunders Company. pp 432.
- MCCULLOUGH B., SCHALLER J., SHADDUCK J. A. et al.: (1972). Induction of malignant melanomas associated with fibrosarcoma in gnotobiotic cats inoculated with Gardner feline fibrosarcoma virus. *J Natl Cancer Inst*: 48,1893.
- MEINCKE J. E., HOBIE W. V., HARDY W. D., JR.: (1972). Lymphoreticular malignancies in the cat. I. Clinical findings. *JAVMA*: 160,1093.
- MULLINS J. I., CHEN C. S., HOOVER E. A.: (1986). Disease-specific and tissue specific production of Unintegrated leukemia virus DNA in feline AIDS. *Nature*: 319,333.
- NIEDERKORN J. Y., SHADDUCK J. A., ALBERT D. et al.: (1981). Serum antibodies against feline oncornavirus associated cell membrane antigen in cats bearing virally-induced uveal melanomas. *Invest Ophth Vis Sci*: 20,598.
- POOL R. R., HARRIS J. M.: (1975). Feline osteochondromatosis. *Feline Pract*: 5,24.
- POOL R. R.: (1990). Tumors of bone and cartilage. In "Tumors of domestic animals" J. E. Moulton Ed. University of California Press. pp.157.
- ROJKO J. L., HOOVER E. A., QUAKENBUSH S. L. et al.: (1982). Reactivation of latent feline leukaemia virus infection. *Nature*: 298,385.
- ROJKO J. L., HARDY W. D. JR.: (1994). Feline leukemia virus and other retroviruses. In "The cat diseases and clinical management" Scherding RG Ed. Churchill Livingstone, pp.263.
- SARMA P. S., LOG T.: (1973). Sub group classification of feline leukemia and sarcoma viruses by viral interference and neutralization tests. *Virology*: 54,160.
- SCHNEIDER R.: (1972). Feline malignant lymphoma: Environmental factors and the occurrence of this viral cancer in cats. *Int J Canc*: 10,345.
- SNYDER H. W. JR., HARDY W. D. JR., ZUCKERMAN E. E. et al.: (1978). Characterization of a tumor specific antigen on the surface of feline lymphosarcoma cells. *Nature*: 275,656.
- SOE L. H., SHIMIZU R. W., LANDOLPH J. R. et al.: (1985). Molecular analysis of several classes of endogenous feline leukemia virus elements. *J Virol*: 56,701.
- TODARO G. J.: (1980). Interspecies transmission of mammalian retrovirus. In: *Viral Oncology*. Kein G Ed. Raven Press, New York pp.291.
- WARDROP K. J., KRAMER J. W., ABKOWITZ J. L. et al.: (1986). Quantitative studies of erythropoiesis in the clinically normal, phlebotomized and feline leukemia virus-infected cat. *Am J Vet Res*: 47,2274.
- WELLMAN M. L., HAMMER A. S., DiBARTOLA S. P. et al.: (1992). Lymphoma involving large granular lymphocytes in cats: 11 cases (1982-1991). *JAVMA*: 201,1265.

# Rilievi sui metodi di diagnosi nella infezione da FIV del gatto e prime indicazioni sulla efficacia di preparati vaccinali contro questa infezione(\*)

Franco Tozzini

*Prof. Ordinario di Patologia e Profilassi delle Malattie Infettive degli A. D. 1° Facoltà Veterinaria, Università di Pisa.*

Patrizia Bandecchi

*Supplente di Microbiologia e Immunologia Veterinaria Facoltà Veterinaria, Università Pisa*

**I**l veterinario ha a disposizione per la diagnosi delle infezioni FIV-FelV i ben noti i Kit diagnostici basati sul sistema Elisa.

Questi prodotti dell'industria straniera possono indicare all'operatore che utilizza sangue o siero se un fatto ha anticorpi contro il FIV o antigeni contro il FelV. Con questi Kit non è però possibile conoscere il titolo anticorpale provocato dalla infezione da FIV.

Nei laboratori specializzati è invece necessaria l'applicazione di tecniche più elaborate che consentono di avere conoscenze più approfondite della sierologia dell'infezione FIV, cioè come la produzione anticorpale si sviluppa in rapporto al tempo, in seguito alla inoculazione sperimentale di virus o alla evoluzione naturale.

La diagnosi della infezione da FIV si basa oggi su tecniche diverse anche sofisticate come da Tabella 1.

In seguito alla organizzazione del gruppo di ricerca sul FIV, di cui ho accennato nella precedente relazione, iniziammo a studiare il FIV dopo aver ricevuto dal DR. Pedersen una linea cellulare cronicamente infetta con FIV prototipo Petaluma; la linea cellulare infetta era la Crandell Feline Kidney cells (CrFK).

\* Relazione tenuta alle Giornate di studio «Virosi leucemiche del gatto». Saint Vincent, 3-4 giugno 1995.

Tabella 1

| METODI DI DIAGNOSI DELLA INFEZIONE DA FIV |                  |                                             |
|-------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------|
|                                           | Campioni         | Tecnica                                     |
| Ricerca di anticorpi                      | sangue<br>saliva | Elisa<br>IFA<br>WB<br>Sieroneutralizzazione |
| Isolamento virus                          | vari             | co-culture con sangue di gatti SPF          |
| Ricerca dell'antigene                     | vari             | linee cellulari<br>linfoblastiche<br>Elisa  |
| Ricerca del RNA/DNA virale                | vari             | in situ ibridaz.<br>PCR                     |

Queste cellule cronicamente infette non potevano servire per la messa a punto di un metodo di coltura del virus da applicare ad una tecnica di sieroneutralizzazione secondo le norme classiche dell'osservazione dell'effetto neutralizzante al microscopio ottico a meno che non si volesse adottare un complicato metodo basato sull'associazione CrFK-Elisa o IFA come usano in altri paesi. Utilizzando un terreno colturale per le cellule di nostra preparazione siano riusciti a perfezione una tecnica che consente di evidenziare un particolare effetto del FIV sulle cellule Crandell: il «sincizio a corona».

La formazione di tali sincizi da parte di FIV è proporzionale alle concentrazioni di virus e quindi abbiamo ora a disposizione un valido e semplice e poco costoso metodo di misura del titolo anticorpale. Vedremo anche in seguito che tale metodo può essere utile anche per altri scopi. La prova di sieroneutralizzazione in vitro si svolge come riportato nella Tabella 2. Con questo metodo iniziamo a controllare i

Tabella 2

| PROVA DI SIERONEUTRALIZZAZIONE<br>(sistema riduzione 100% sincizi)                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0,1 ml dei sieri in esame (inattivati a 56°C per 30") diluiti per raddoppio sono stati messi a contatto, in piastre 24 pozzetti con un ugual volume di stock virale diluito fino a contenere 100 UFS per 0,1 ml. |
| Dopo un'ora di incubazione a temperatura ambiente, sono state aggiunte in ciascun pozzetto 20.000 cellule CrFK/MESNA in 1 ml di terreno MESN.                                                                    |
| Dopo 6 giorni, previa colorazione con cristallio violetto, è stato calcolato il titoli neutralizzante espresso come la più alta diluizione del siero capace di prevenire la formazione di sincizi.               |

Tabella 3

| PROVE DI SIERONEUTRALIZZAZIONE SU<br>GATTI PORTATI IN ABULATORIO PER<br>SOSPETTA INFEZIONE DA FIV |       |               |                  |                                                    |   |                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------|------------------|----------------------------------------------------|---|-------------------|
| Gatto                                                                                             | Sesso | Età<br>(anni) | Stato<br>clinico | Risultato<br>Combo test<br>FIV FeLV riduz. sincizi |   | Titolo<br>SN*100% |
| 1                                                                                                 | m     | 18            | Asintom.         | +                                                  | - | 1:8192            |
| 2                                                                                                 | m     | 7             | Les. orali       | +                                                  | - | 1: 256            |
| 3                                                                                                 | m     | 2             | Asintom.         | +                                                  | - | 1:1024            |
| 4                                                                                                 | f     | 3             | Les. orali       | +                                                  | - | 1:2048            |
| 5                                                                                                 | m     | 4             | Diar. Derm.      | +                                                  | - | 1: 128            |
| 6                                                                                                 | m     | 7             | Anem. Ipoter.    | +                                                  | - | 1:2048            |
| 7                                                                                                 | m     | 10            | Sint. resp.      | +                                                  | - | 1: 512            |
| 8                                                                                                 | m     | 3             | Sint. resp.      | +                                                  | + | 1:                |
| 9                                                                                                 | m     | 2             | Sint. resp.      | +                                                  | - | 1:4096            |
| 10                                                                                                | m     | 5             | Les. orali       | +                                                  | + | 1: 32             |
| 11                                                                                                | f     | 9             | Asintom.         | +                                                  | - | 1: 256            |
| 12                                                                                                | f     | 8             | Asinto.          | -                                                  | - | <1: 4             |
| 13                                                                                                | m     | 6             | Sint. resp.      | -                                                  | - | <1: 4             |
| 14                                                                                                | m     | 10            | Asintom.         | -                                                  | - | <1: 4             |
| 15                                                                                                | m     | 3             | Gengivite        | -                                                  | - | <1: 4             |
| Siero ref. FIV U.S.A.                                                                             |       |               |                  | +                                                  | - | 1:2048            |
| Siero ref. FIV N.L.                                                                               |       |               |                  | +                                                  | - | 1:1024            |
| Siero ref. neg.                                                                                   |       |               |                  | -                                                  | - | <1: 4             |
| Siero ref. neg.                                                                                   |       |               |                  | -                                                  | - | <1: 4             |

(\*) Conta dei sincizi dopo colorazione con cristallio violetto 0,3%.

gatti nel campo parallelamente all'impiego dei Kit diagnostici.

I risultati riportati nella Tabella 3 mostrano l'attendibilità del metodo impiegato nei confronti della infezione da FIV.

Ma noi andammo oltre e l'indagine ebbe quindi lo scopo di verificare la maggiore o minore sensibilità del nostro metodo di sieroneutralizzazione nei confronti dei due tipi di Kit presenti nel commercio.

Le Tabelle 4-5 indicano che mentre i due tipi di Kit sembrano ugualmente efficaci, la SN probabilmente ha una maggiore sensibilità considerando anche che mentre i Kit usano sangue intero, la SN usa siero con la prima diluizione 1:4. Ma abbiamo detto che la SN basata sulla neutralizzazione in vitro dei sincizi da FIV, poteva essere usata anche per verificare la sierologia in caso di infezione sperimentale. E infatti noi vediamo (Tabella 6) che in seguito alla inoculazione

Tabella 4

| INDAGINE COMPARATA SN/VIR/IDX<br>SU GATTI FIELD |      |     |          |
|-------------------------------------------------|------|-----|----------|
| GATTO                                           | SN   | VIR | IDX      |
| ZI                                              | <4   | -   | -        |
| PU                                              | >512 | +   | +        |
| MIN                                             | <4   | -   | -        |
| Bi                                              | <4   | -   | -        |
| MA                                              | 128  | +   | +(FeLV+) |
| BO                                              | <4   | -   | -        |
| PAR                                             | >512 | +   | +        |
| EO                                              | 32   | -   | -(FeLV+) |
| FAR                                             | 512  | +   | +        |

VIR Vira CHEK/FIV Kit (Synbyotics Co.) Agrolabo.

IDX IDEXX Combo (Agritech Systems Portland, Maine)  
A.T.I.

Tabella 5

| INDAGINE COMPARATA SN/VIR/IDX<br>SU GATTI INOCULATI CON M2 |               |        |     |     |
|------------------------------------------------------------|---------------|--------|-----|-----|
| GATTO                                                      | Mesi da inoc. | SN     | VIR | IDX |
| M2 II                                                      | 14            | 8.192  | +   | +   |
| M2 III                                                     | 9             | 16.384 | +   | +   |
| M2 IV                                                      | 4             | 256    | +   | +   |
| M2 IV                                                      | 11            | 4.096  | +   | +   |
| M2 VI                                                      | 0,5           | 4      | -   | -   |
| M2 VI                                                      | 16            | 4.096  | +   | +   |
| M2 VII A                                                   | 1             | 32     | +-  | +-  |
| M2 VII B                                                   | 1             | 32     | +-  | +-  |

VIR Vira CHEK/FIV Kit (Synbyotics Co.) Agrolabo.

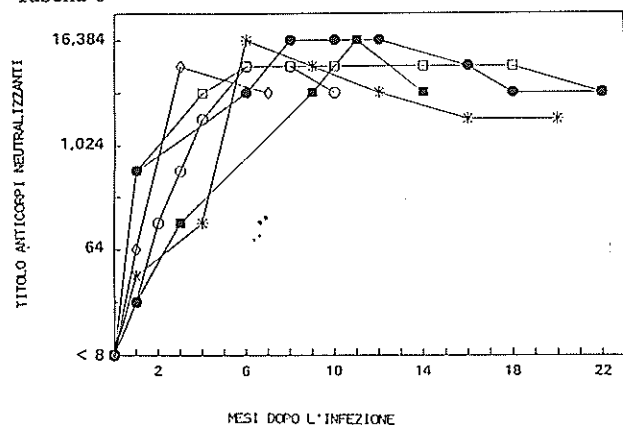
IDX IDEXX Combo (Agritech Systems Portland, Maine)  
A.T.I.

M2 = FIV Isolato da gatto locale

II III IV ecc. = passaggi seriali di sangue infetto

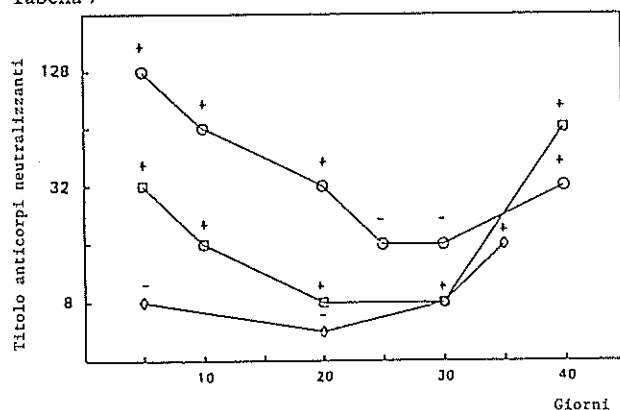


Tabella 6



GATTI SPF INOCULATI CON FIV-M2. TITOLO IN AC NEUTRALIZZANTI FINO A 22 MESI DALLA INOCULAZIONE.

Tabella 7



Gatti inoculati con sangue di gatti infetti. Andamento sierologico.

di virus di campo M2, i gatti rispondono con una rapida produzione di anticorpi che raggiungono anche valori elevati per mantenersi poi a livelli alti anche per due anni e forse oltre. Nella Tabella 7 si nota come la inoculazione di sangue di gatti infetti (contenente virus ed anticorpi) porta in un primo momento alla riduzione del titolo anticorpale per effetto della diluizione nella corrente sanguigna, ma anche il virus non viene neutralizzato in vivo, come avviene in vitro, anzi dopo circa un mese si assiste alla risalita del titolo anticorpale come espressione della moltiplicazione virale. I segni + e - sono il risultato del Kit diagnostico ulteriore conferma della maggiore sensibilità della prova di siero-neutralizzazione.

Ciò è dovuto secondo noi, al fatto che le ditte produttrici preferiscono allestire Kit non particolarmente sensibili per non avere risultati falsi positivi. Invece di falsi positivi è meglio avere falsi negativi che peraltro diventeranno poi positivi mesi più tardi quando la prova Kit sarà ripe-

tuta dal veterinario se continueranno i sospetti che indussero ad usare il Kit la prima volta. Ma il nostro test di neutralizzazione è risultato anche utile quando applicato ad un'indagine su felini di zoo (Tabella 8).

Tabella 8

| INDAGINE FIV SU FELINI SELVATICI |               |      |        |
|----------------------------------|---------------|------|--------|
| Animali                          | Kit Combo FIV | FeLV | SN FIV |
| ZOO di PISTOIA                   |               |      |        |
| LEONE                            | +             | -    | -      |
| TIGRE                            | -             | -    | -      |
| LEONESSA                         | +             | -    | -      |
| LEONESSA                         | +             | -    | -      |
| TIGRE                            | -             | -    | -      |
| GIAGUARO                         | -             | -    | -      |
| LINCE                            | -             | -    | -      |
| ZOO di ZURIGO                    |               |      |        |
| 14 LEONI                         | +             | -    | -      |

Leoni che erano positivi al Kit-FIV risultarono negativi alla SN. Sospettammo allora che una qualche mutazione era avvenuta nel FIV come espressione dell'adattamento al leone. Ed infatti successivamente furono pubblicate relazioni scientifiche che confermarono che i ceppi di FIV che infettano i felini selvatici (es. - Leone e Puma) differiscono geneticamente in percentuali variabili dal virus del gatto.

È proprio in tema di struttura presentiamo nella fig. 1, il virus dell'immunodeficienza felina. Nella sua parte superficiale (envelope) vi sono peptidi divisibili in frazioni (V3-V4-V5-V6) come riportato nella fig. 2.

Tali peptidi sintetizzati separatamente sono stati

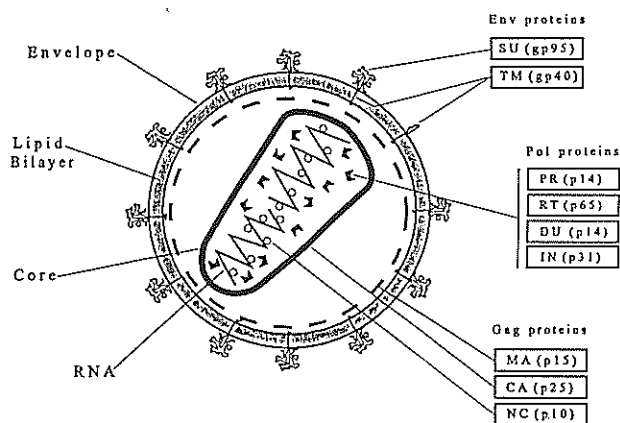


Fig. 1

inoculati in topi e successivamente il siero di questi animali è stato inviato al nostro laboratorio per la prova di SN. Il peptide V3 è risultato aver indotto nel topo la formazione di anticorpi che poi neutralizzavano in vitro la formazione dei sincizi FIV.

Lo scopo finale del nostro gruppo è la messa a punto di un vaccino contro l'infezione da FIV. Sono ricerche che potrebbero dare un contributo alla messa a punto del vaccino contro l'HIV. Tentativi sono stati fatti in vari laboratori del mondo ma come si nota nella Tabella 9 i risultati sino ad ora sono stati spesso contraddittori e per certi tipi di vaccino completamente negativi quando come virus di challenge veniva usato virus eterologo cioè non vicino strutturalmente al virus usato nel vaccino. Le correlazioni antigeniche tra i vari ceppi di virus isolati nel mondo sono riportate nella fig. 3. Le ricerche sui vaccini stanno continuando riteniamo che bisognerà aspettare ancora anni prima di avere una esatta valutazione dell'efficacia di un vaccino FIV contro l'infezione.

Tabella 9

| ESPERIMENTI DI VACCINAZIONE CONTRO IL FIV   |           |            |           |
|---------------------------------------------|-----------|------------|-----------|
| Vaccino                                     | Challenge | Protezione |           |
|                                             |           | Omologo    | Eterologo |
| Cellule infette fissate con paraformaldeide | P         | SI         | ND        |
| Cellule infette fissate con paraformaldeide | P         | SI         | SI        |
| Cellule infette fissate con paraformaldeide | P         | SI         | SI        |
| Cellule infette fissate con paraformaldeide | M         | NO         | NO        |
| Cellule infette fissate con paraformaldeide | P         | SI         | NO        |
| Cellule infette fissate con paraformaldeide | P         | NO         | ND        |
| Ricombinante P24                            | P         | NO         | ND        |
| Ricombinante env (da E. coli)               | P         | ND         | NO        |
| Ricombinante env (da baculovirus)           | P         | NO         | NO        |
| Peptide sintetico della regione V3 env      | P         | NO         | ND        |

ND = non fatto

P = parenterale

M = mucose

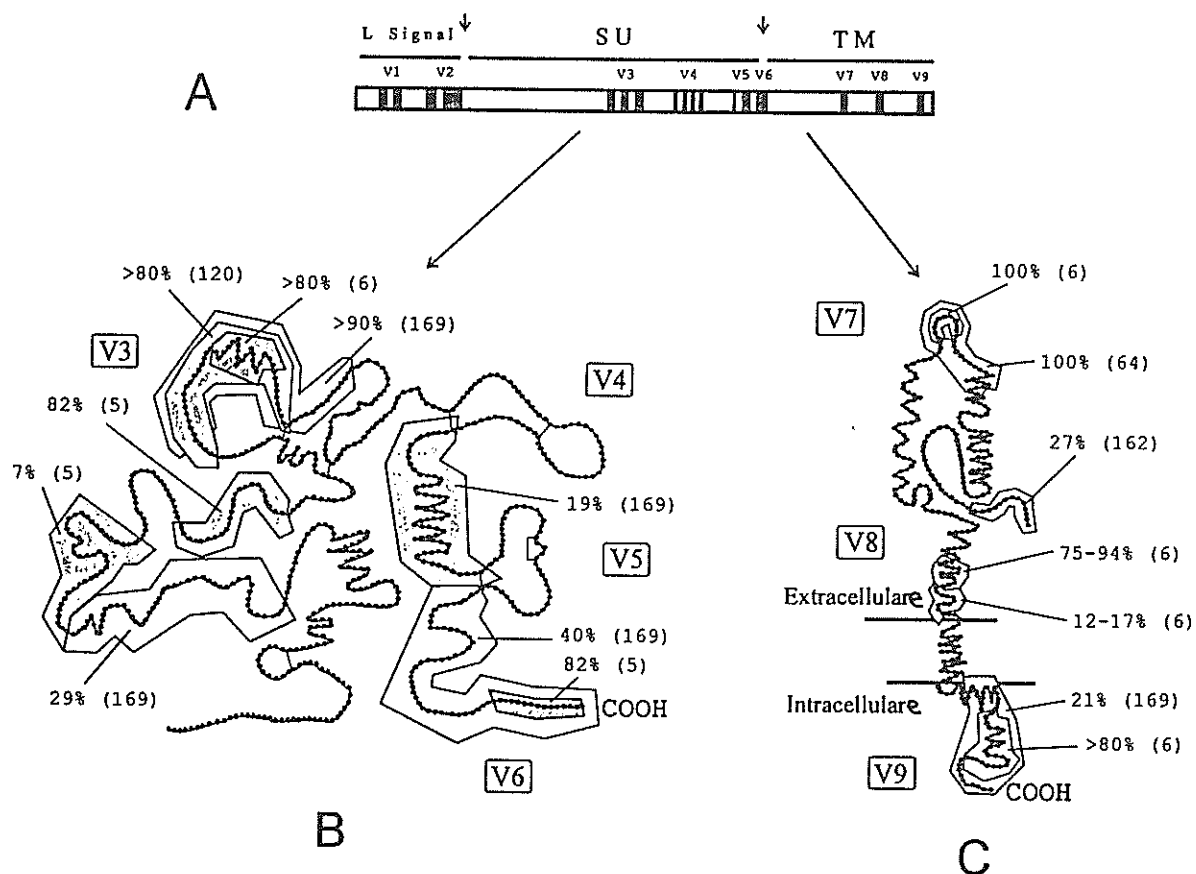


Fig. 2

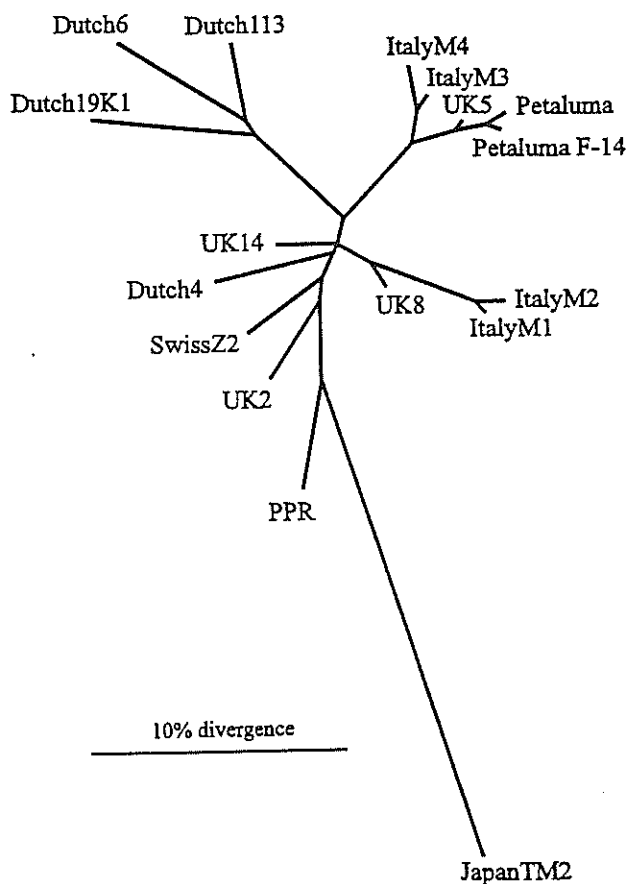


Fig. 3

#### Bibliografia

- TAZZINI F., MATTEUCI D., BANDECCHI P., BALDINOTTI F., POLI A., PISTELLO M., SIEBELINK K., CECCHERINI-NELLI M., BENDINELLI M.: (1992). Simple in vitro methods for titrating FIV and neutralizing antibodies. *J. Virol Methods* 37: 241-252.
- TOZZINI F., MATTEUCCI D., BANDECCHI P., BALDINOTTI F., SIEBELINK K., OSTERHAUS A., BANDINELLI M.: (1993). Neutralising antibodies in cats infected with FIV. *J. Clin. Microbiol.* 31: 1626-1629.
- LOMBARDI S., GARZELLI C., LA ROSA C., ZACCARO L., SPECTER S., MALVALDI G., TOZZINI F., ESPOSITO F., BENDINELLI M.: (1993). Identification of a linear neutralization site within the third variable region of FIV envelope. *J. Virol.* 67: 4742-4749.
- BANDECCHI P., PISTELLO M., MATTEUCCI D., LOMBARDI S., BENDINELLI M., TOZZINI F.: (1995). Examination of variables effecting syncytium formation by, and serum neutralization of FIV on CrFK cells. *«Microbiologica»*.
- BENDINELLI M., PISTELLO M., LOMBARDI S., POLI A., GARZELLI C., MATTEUCCI D., CECCHERINI-NELLI L., MALVALDI G., TOZZINI F.: (1995). Feline Immunodeficiency virus: an interesting model for AIDS studies and an important cat pathogen *«Clinical Microbiology Reviews»* 8, 87-112.

# Retrovirus felini

Marian C. Horzinek  
Utrecht

## Introduzione

I gatti sono suscettibili ad infezioni da parte di diversi retrovirus, famiglia di virus che comprende i virus oncogeni e virus capaci di provocare immunodeficienza acquisita negli esseri umani e negli animali.

Le Retroviridae sono caratterizzate dalla presenza dell'enzima Trascrittasi Inversa, scoperta che ha segnato l'avvento della moderna genetica molecolare. Virus di questa famiglia potenzialmente patogeni per i felini sono il Virus della Leucemia Felina (FeLV) ed il Virus del Sarcoma Felino (FeSV), entrambi oncovirus esogeni (cioè a trasmissione orizzontale), oltre al Virus Sinciziale Felino (FeFV), classificato fra gli Spumavirus. Il ruolo eziologico sostenuto da quest'ultimo nella patogenesi della poliartrite progressiva necessita tutt'ora di conferma. Infine i gatti possono ospitare oncovirus endogeni, come il virus RD114 (per una recente review si veda il lavoro di Lutz del 1990). Per i veterinari il Virus FeLV è certamente il retrovirus patogeno più importante. È responsabile di gravi e spesso fatali infezioni a carico dei gatti domestici ed inoltre può provocare anemia, neoplasie linfocitarie e mieloidi, perdita della fertilità e problemi neurologici. L'evoluzione dei virus mediata da semplici mutazioni puntiformi o dalla ricombinazione di intere porzioni del genoma, è ben evidente nei retrovirus.

Così il FeSV oncogeno è un ibrido derivato dalla ricombinazione del genoma FeLV con sequenze di nucleotidi oncogeni appartenenti al genoma dell'ospite. Solo una piccolissima percentuale di gatti infettati dal virus FeLV presenta questa ricombinazione. Quando le sequenze del genoma cellulare sono incorporate, il genoma virale FeSV perde le informazioni necessarie per la sintesi di virioni infettivi.

Queste carenze sono compensate quando la stessa cellula è infettata anche dal FeLV che garantisce la capacità di sintetizzare le componenti che il virus FeSV non può più produrre autonomamente.

Utilizzando un test che evidenzia la reazione polimerasica a catena, allo scopo di evidenziare i genomi FeLV ricombinanti, la presenza del provirus può essere evidenziata approssimativamente nei tre quarti dei linfosarcomi felini timici e gastrointestinali a comparsa naturale, ed in circa un terzo dei tumori multicentrici comparsi in gatti che si presentavano positivi a test antigenici eseguiti in immunofluorescenza. Al contrario solo in 1 caso su 22 di linfosarcoma felino a comparsa naturale in soggetti FeLV negativi si evidenziavano provirus ricombinanti. Inoltre nessun gene env ricombinante è stato osservato in sette prelievi effettuati su tessuti normali o su tessuti prelevati da soggetti FeLV positivi deceduti per altre cause (Sheets et al 1993).

Molti gatti FeLV positivi muoiono a causa di una sindrome da immunodeficienza acquisita che è stata definita in passato l'AIDS dei felini. Questa terminologia non è più considerata appropriata dopo la scoperta di Niels Pedersen (della Facoltà di Veterinaria dell'Università di Davis, California) di un lentivirus felino, appropriatamente definito Virus della Immunodeficienza Felina (FIV).

Questo virus presenta caratteristiche strutturali e biochimiche simili a quelli dell'immunodeficienza degli esseri umani e delle scimmie ed è stato usato per studi sull'AIDS, nell'uomo.

Il Virus della immunodeficienza felina, ufficialmente classificato come lentivirus felino T-linfotropico, è stato isolato per la prima volta in un gruppo di gatti a Petaluma, California, nel 1986: strutturalmente e morfologicamente è un

classico lentivirus. Si moltiplica preferibilmente ma non esclusivamente nelle cellule T-linfoblastiche, sulle quali esercita un caratteristico effetto citopatico. Le principali proteine strutturali rientrano nei limiti dimensionali dei lentivirus noti. Viceversa i determinanti antigenici sono diversi rispetto a quelli degli altri lentivirus, sebbene il siero di cavalli affetti da anemia infettiva su base virale, possa dare reazioni crociate con alcuni antigeni FIV correlati (Egberink et al, 1990). Gattini infettati sperimentalmente con FIV presentano una febbre transitoria (con durata da alcuni giorni a 2 settimane) e neutropenia che compare da 4 a 8 settimane dopo l'inoculo. Questo quadro è associato con una linfadenopatia generalizzata che può durare fino a 9 mesi. Molti gatti guariscono da questa fase iniziale della patologia e diventano portatori sani del virus per tutta la vita. La guarigione completa non si verifica mai né in natura né in test di laboratorio. Un gatto infettato sperimentalmente è morto per una sindrome mieloproliferativa alcuni mesi dopo l'inoculo. La fase terminale della Sindrome AIDS simile è stata osservata essenzialmente in gatti infettati per via naturale: compare almeno un anno dopo l'infezione in una percentuale non nota di soggetti infetti. Il virus FIV è stato osservato in gatti provenienti da ogni parte del mondo. Ha una prevalenza maggiore in popolazioni ad alta densità di gatti randagi, selvatici o domestici, ed è molto raro in famiglie chiuse di razza pura. I maschi presentano un rischio di infezione doppio rispetto alle femmine. Comunque i maschi anziani randagi o selvatici sono quelli a maggior rischio di infezione. Il rischio di infezione in gatti randagi aumenta con l'aumentare dell'età, e raggiunge livelli che oscillano dall'1 al 12% o più, in funzione dall'area di origine. I gatti ammalati presentano un'età di 5 anni o più al momento dell'ospedalizzazione. Studi sperimentali e sieroepidemiologici suggeriscono che il FIV venga trasmesso soprattutto attraverso i morsi. Il contatto intimo ma non traumatico (la tolettatura reciproca, l'uso promiscuo di cibo, la condivisione di ciotole d'acqua o lettiera) non sono sufficienti per trasmettere l'infezione. Non esiste correlazione statistica fra le infezioni naturali da FIV e da FeLV. La percentuale di infezioni da FeLV in soggetti FIV positivi è identica a quella riscontrata in soggetti FIV negativi (Pedersen 1989).

In questo lavoro si parlerà soprattutto di FeLV poiché per questo virus esistono vaccini efficienti in uso veterinario già da qualche anno.

Per quanto concerne il FIV, la ricerca di vaccini efficaci prosegue in diverse Università, ma i risultati finora sono contraddittori (Yamamoto et al, 1991 e 1993). I dati più recenti sono fatti oggetto di revisione da parte di Hosie nel 1994. La risposta immunitaria evocata dai vaccini può essere considerata addirittura nociva: Siebelink et al (1995) hanno sottoposto un gruppo di gatti ad un ciclo di tre richiami con diversi vaccini sperimentali FIV ricombinanti, successivamente hanno inoculato nella stessa popolazione il FIV omologo nativo. Dopo due settimane il titolo virale si è dimostrato significativamente superiore nei gatti vaccinati rispetto ai controlli non vaccinati: ciò suggerisce che l'immunizzazione aumenti la suscettibilità del gatto all'infezione virale. L'aumentata suscettibilità all'infezione può essere trasferita a gatti non vaccinati tramite plasma raccolto il giorno di inoculo del virus nativo in soggetti vaccinati.

Al momento attuale non esistono elementi che giustifichino la speranza di poter disporre nel prossimo futuro di un vaccino utilizzabile nella pratica veterinaria quotidiana.

#### *Struttura del Virus e corredo antigenico*

I retrovirioni sono particelle con un diametro di 80-100 nm; la loro superficie presenta proiezioni glicoproteiche della lunghezza di circa 8 nm, che veicolano determinanti antigenici importanti per la neutralizzazione. La struttura interna è complessa ed è caratterizzata da un core icosadrico per gli oncovirus (come il FeLV), o da una struttura conica allungata per i lentivirus (come il FIV); le strutture del core di questi virus contengono catene di ribonucleoproteine a simmetria elicoidale. In microscopia elettronica a sezione sottile risultano distinguibili le strutture esterne dei due virus, la parete interna ed il nucleotide nelle sue due varianti.

Il genoma dei retrovirus è un dimero speculare della catena singola lineare del RNA a polarità positiva. I monomeri sono legati fra loro in corrispondenza delle estremità 5', con legami idrogeno, probabilmente a basi appaiate. Non si sa quale delle due copie del genoma è quella attiva. Le informazioni del genoma virale sono contenute nei geni GAG (che codificano per le proteine interne non-glicosilate con determinanti antigenici gruppo-specifici), POL (che codificano per la trascrittasi inversa o polimerasi) ed ENV (per le proteine di membrana o envelope). La sequenza 5'-gag-pol-env-3' è caratteristica



dei virus FeLV e FIV, mentre altri retrovirus incorporano informazioni genetiche relative a proteine non strutturali dal genoma della cellula ospite. Dopo la trascrizione del RNA virale in DNA a catena singola con successiva trascrizione a catena doppia, la copia del DNA provirale è incorporata nel genoma della cellula ospite e può rimanere lì per tutta la durata della vita della cellula stessa. Quando la cellula si divide il DNA provirale viene replicato automaticamente.

Come descritto precedentemente, i geni della cellula ospite possono sostituire o addirittura cancellare sequenze virali rendendo il virus incompleto e quindi dipendente dal supporto di un virus coinfeziente come il FeLV. Questo è un esempio di evoluzione virale con dirette conseguenze sulla patogenesi. Esiste anche un altro esempio di mutazione genetica del virus FeLV importante dal punto di vista clinico per le conseguenze che può avere sullo sviluppo di un vaccino. In natura il virus FeLV non è uniforme: si differenzia in tre sottogruppi A, B e C. Il sottogruppo A è il principale ed il più diffuso, gli altri due derivano da A, ed è interessante osservare come si sviluppano. Il virus FeLV-A è altamente stabile e circola nella popolazione felina senza apparenti modificazioni del suo corredo antigenico. Però la sua ricombinazione con oncogeni cellulari produce virus responsabili di leucemia o di altre neoplasie maligne. Altre ricombinazioni tra i geni ENV del FeLV-A e quelli FeLV endogeni sono state ricondotte al secondo sottogruppo FeLV-B, la cui presenza è correlata con un aumentato rischio di infezione da FeLV ed un aumentato rischio di leucemia. I mutanti del FeLV che presentano il gene ENV sono fenotipicamente classificabili nel terzo sottogruppo, FeLV-C, e sono strettamente legati alla comparsa di aplasia eritroide. Questo sottotipo ha uno spiccato tropismo per i macrofagi e l'infezione è correlata con l'espressione dell'alfa-TNF nei macrofagi stessi: l'alfa-TNF stimola la replicazione del FeLV nei fibroblasti. Sia l'infezione dei macrofagi da FeLV-C che l'espressione dell'alfa-TNF sembrano essere importanti nella soppressione dell'ematopoiesi nei gatti infettati da FeLV (Khan et al. 1993). Solo il FeLV è trasmesso in natura. La comparsa di nuovi sottotipi virali e lo sviluppo della malattia sono conseguenze delle alterazioni del genoma che compaiono in corso di infezione da FeLV (Neill et al 1991, Jarret 1992). I sottogruppi FeLV possono essere distinti in vitro sulla base dello spettro delle rispettive cellule

ospiti. Il sottogruppo FeLV-A non si sviluppa in cellule di specie non feline, mentre il sottogruppo virale B cresce in colture di cellule provenienti da ospiti diversi: cani, visoni, criceti, maiali, bovini, scimmie e uomo (ma non di roditori); il sottogruppo C cresce in cellule di cane, visone, cavie, bovini e uomo, ma non in quelle di topo, ratto, criceto, maiale o scimmia. Più del 90% delle linee cellulari isolate contiene i sottogruppi FeLV-A o A+B; il sottogruppo B si presenta sempre in associazione con il sottogruppo A, mentre il sottogruppo A può comparire da solo. Viene comunque sempre isolato in tutti i casi di infezione da FeLV, mentre i sottogruppi B e C sono isolati nel 50% e nel 2% dei casi rispettivamente. È importante sottolineare che dopo l'inoculo in gatti sani, di virus del sottogruppo A, i sottogruppi B e C possono comparire tardivamente in questi animali: questa osservazione conferma che le mutazioni nel genoma del sottogruppo A può risultare nella comparsa degli altri sottotipi.

Per collocare nella giusta prospettiva gli eventi che si collegano alle fasi patogeneticamente significative dell'evoluzione del FeLV bisogna distinguere tre fasi principali:

- \* ricombinazione delle sequenze del genoma FeLV con oncogeni appartenenti ad oncogeni felini collegati alla comparsa del linfosarcoma.
- \* ricombinazione del genoma FeLV con sequenze del genoma di un retrovirus felino endogeno e comparsa del sottogruppo virale FeLV-B.
- \* mutazioni puntiformi nel genoma FeLV-A con comparsa del sottogruppo C.

Sebbene il sottogruppo C si osservi solo nel 2% circa dei casi FeLV positivi, è però presente in circa un terzo dei casi diagnosticati di anemia severa non rigenerativa. Il difetto genetico causa un'alterazione specifica con blocco della differenziazione eritroide.

Per quanto concerne il tema di questo articolo è importante notare che il sottogruppo virale A è il progenitore di tutti gli altri sottogruppi FeLV circolanti. I tipi B e C possono giocare un ruolo importante nella storia individuale di un paziente, ma sono epidemiologicamente irrilevanti: solo il sottogruppo virale A è trasmissibile. Il significato clinico di questa affermazione è che un eventuale vaccino efficace nei confronti del virus FeLV-A potrebbe proteggere il soggetto anche dagli altri sottotipi FeLV.

*Vaccini attivi nei confronti dei retrovirus FeLV*  
Mentre la possibilità di sviluppare un vaccino at-

tivo nei confronti del virus dell'AIDS umana è tutt'ora di attualità drammatica, la possibilità di difesa nei confronti dei virus oncogeni è un dato di fatto storicamente acquisito.

Negli anni settanta i ricercatori del laboratorio del Prof Werner Schafer al Max Planck Institute a Tubinga hanno dimostrato che il topo può essere protetto nei confronti della leucemia sia tramite immunizzazione passiva (somministrazione di siero immunitario attivo nei confronti del virus della leucemia dei topi) sia tramite immunizzazione attiva.

Gli epitopi protettivi sono stati identificati nelle glicoproteine superficiali del capsido virale, le proiezioni di membrana di tipo nodulare, visibili in microscopia elettronica. È stato anche dimostrato che la proteina isolata può proteggere i gatti dalle conseguenze della infezione da FeLV e dalla leucemia.

In medicina veterinaria sono molto popolari i vaccini ottenuti da virus vivi modificati o attenuati, grazie al loro ampio spettro di protezione, ed ai bassi costi di ricerca e produzione.

In realtà è stata coronata da successo anche la vaccinazione di gatti con ceppi di virus FeLV a bassa virulenza, ma un effetto pienamente soddisfacente si è avuto solo quando sono state somministrate basse dosi a gatti anziani: lo stesso ceppo virale infatti determina anemia fatale se somministrato in gatti giovani. Inoltre sembra che molti vaccini provochino la comparsa di linfosarcomi virus-negativi.

Tutto ciò dovrebbe condurre all'abbandono nella pratica clinica dei vaccini a base di virus vivi. Non resta quindi altra alternativa che lo sviluppo di vaccini a base di preparati immunogeni non replicanti.

Questo è stato possibile con discreto successo per esempio nella enterite canina da parvovirus, e nella malattia di Newcastle. Comunque l'efficacia dei preparati a base di virus interi spenti è dubbia, in alcuni casi questi tentativi hanno condotto addirittura ad una accentuazione degli effetti dell'infezione.

Inoltre la presenza di un dominio immunosoppressivo nella proteina transmembrana p15E a livello del mantello glicoproteico virale depone contro questo approccio. Notevoli quantità di virus devono essere prodotte, purificate e concentrate per poter produrre un vaccino efficace: i costi di questa procedura sono proibitivi per un prodotto commerciale.

Sarebbe molto meno costoso inoculare i gatti con

cellule modificate ed uccise dal virus, che veicolino antigeni virali sulla membrana. In alcuni studi questi vaccini hanno dimostrato la loro efficacia: d'altra parte un esame più attento ha dimostrato che la loro efficacia è legata al persistere nella preparazione di virus attivi. Quando l'inattivazione è completa il vaccino è inefficace.

Un'altra strategia potrebbe consistere nel frazionamento dei costituenti virali e nell'uso esclusivamente delle glicoproteine del peso molecolare di 70.000 Dalton (gp 70).

In studi pilota questo approccio si è dimostrato efficace ma è risultato difficile eliminare completamente la proteina transmembrana p15E, che rimane agganciata ai noduli di gp70, dando origine ai complessi di membrana nativi gp85.

La catena ben conservata di amino acidi 17-idrofilici appartenenti alla proteina transmembrana altrimenti idrofobica può sopprimere l'attivazione delle B-cellule, inibire la produzione di alfa e gamma interferone, inibire la produzione di interleukina 2 e l'espressione dei recettori IL-2, sopprimendo la azione citotossica dei linfociti.

È perciò indispensabile che i vaccini siano depurati di questo dominio immunosoppressivo che è probabilmente responsabile dell'intero spettro delle immunodeficienze che si manifestano in corso di infezione da FeLV.

Il primo vaccino ad apparire sul mercato veterinario era basato sugli studi condotti da Olsene e dai suoi colleghi negli anni ottanta. Il vaccino «Leucocell» (Smithkline Norden, ora Pfizer) era prodotto a partire dal clone di linfociti felini FL74, che libera virus FeLV di tutti i tre sottogruppi. La cellula esprime antigeni virali dei tre tipi sulla superficie delle sue membrane durante la duplicazione. Sono inoltre espressi a livello di membrana anche antigeni del gruppo FOCMA il cui ruolo nella protezione dai tumori è tutt'ora ambiguo.

Oggi ci si riferisce al FOCMA come al complesso p15E del sottogruppo virale C. Poiché è il sottogruppo FeLV-A quello predominante nei confronti del quale va indotta una risposta immune allo scopo di prevenire la comparsa degli altri sottotipi FeLV, i preparati contenenti FeLV-C non dovrebbero mostrarsi particolarmente efficaci.

In realtà anche se il vaccino non si è dimostrato particolarmente efficace nella sua formulazione originale attualmente la ditta produttrice ha aumentato il suo corredo antigenico e dichiara una aumentata efficacia.

Effettivamente sono stati condotti studi comparati che dimostrano una efficacia protettiva ac-

cresciuta (Legendre et al 1991, Legendre 1994 e Jarret 1994).

Quando l'azione protettiva sembra essere riconducibile all'espressione di un singolo gene, ad una sola proteina, la tappa successiva dovrebbe essere quella di produrre sufficienti quantità di questa proteina mediante ingegneria genetica. Questo approccio è stato in realtà sperimentato quando fu identificata nel 1981 la sequenza nucleotidica codificante per il gp70 del FeLV-A. La sequenza fu subito isolata, inserita in una sequenza espressiva che potesse essere facilmente manipolata e utilizzata per la produzione di un agente immunizzante in grandi quantità. Una sequenza del gene gp70 priva del dominio immunosoppressivo p15E venne inserita in un plasmide, in prossimità di un promoter termosensibile ed incorporata in E-Coli.

Successivamente i batteri vennero coltivati in idoneo substrato e, quando si ottenne una densità sufficiente, si portò la temperatura a 42 °C, ottenendo la trascrizione e la traduzione del gene gp70 i cui prodotti si accumulavano nella cellula come corpi di inclusione. Dopo purificazione delle proteine batteriche e formulazione in un preparato che utilizzava come carrier idrossido di alluminio e Quil A come frazione adiuvante, il vaccino fu sottoposto a test di in laboratorio e sul campo. Sorprendentemente si rivelò molto efficace. Sorprendentemente dal punto di vista biologico, poiché le cellule batteriche normalmente non glicosilano correttamente le proteine: in realtà un polipeptide costituito da una catena p45 non glicosilata, funzionava come il vaccino. Comunque, come hanno dimostrato gli esperimenti condotti nei laboratori di Hans Lutz a Zurigo, il vaccino immunizzerebbe i gatti addirittura nei primi stadi della infezione da FIV (Hofmann Lehmann et al 1994). Questo approccio, per quanto possa essere sembrato efficace, non è privo di problemi. L'estrema eterogeneità del RNA delle popolazioni virali è stata ben inquadrata grazie al concetto di «quasispecie» sviluppato dal Premio Nobel Manfred Eigen.

In breve il concetto è che l'estrema rapidità di mutazione del genoma dei virus a RNA, compreso fra  $10^{-4}$  e  $10^{-5}$ , darebbe origine a popolazioni di virus nelle quali non esisterebbero praticamente due genomi uguali. Il concetto di quasispecie prevede che i virus evolvano ad un ritmo circa un milione di volte più rapido dei microrganismi cellulari, cosa che è stata provata sperimentalmente.

Ci sono molti problemi legati allo sviluppo di un vaccino nei confronti del virus FeLV. Mentre l'inocuità è relativamente semplice da ottenere, realizzare un prodotto efficace è molto più difficile. Poiché non tutti i gatti, vaccinati e non vaccinati, sviluppano viremia persistente dopo l'infezione da FeLV, è meglio misurare l'efficacia del vaccino in termini di percentuale di casi in cui la vaccinazione previene la comparsa di viremia persistente, rispetto ai casi attesi in assenza di vaccinazione.

Ciò è meglio definito dalla seguente equazione:

$$pf = \%C - \%V/\%C$$

dove %C rappresenta la percentuale di controlli non vaccinati che sviluppano viremia persistente dopo inoculazione e %V la percentuale di gatti vaccinati che sviluppa viremia persistente dopo inoculo.

#### *Vaccini retrovirali - FIV*

Il primo tentativo coronato da successo, di proteggere gatti contro infezioni da FIV, venne descritto da Yamamoto et al nei Laboratori di Niels Pedersen (Yamamoto et al., 1991 e 1993). Due vaccini sperimentali, entrambi preparati utilizzando linee T-cellulari FL4 infette, risultarono di efficacia protettiva simile.

Il primo era preparato a partire da cellule infette fissate in paraformaldeide in associazione col dipeptide treonilmuramile, il secondo conteneva cellule inattivate libere da virus nell'adiuvante di Freud. Dopo inoculo intraperitoneale con dieci dosi pari al 50% della dose infettante il gatto, più del 90% dei gatti non sviluppò infezione. Non venne osservata neppure protezione nei confronti di una dose di prova 1000 volte superiore. In uno studio successivo i gatti vennero immunizzati con entrambi i preparati uniti al dipeptide adenil-muramile (a-MDP). Più del 90% dei gatti così trattati risultarono protetti contro una dose infettante contenente virus omologhi ed eterologhi. Non si osservò invece alcuna protezione a seguito dell'inoculo di una varietà di virus FIV eterologo più distante, il FIV-Shizuoka. È stata studiata anche la possibilità di una immunizzazione passiva del gatto nei confronti dell'infezione da FIV, ed in realtà la somministrazione di anticorpi si è dimostrata in grado di proteggere il soggetto dalle infezioni da FIV omologo. Comunque l'esatto meccanismo di protezione coinvolto nell'immunizzazione da vaccini FL-4 derivati rimane poco chiaro, mentre protocolli simili a quelli descritti, da noi spe-

rimentati utilizzando differenti varietà di FIV e linee cellulari, sono risultati non efficaci, almeno nella nostra valutazione (E. Verschoor, PhD thesis, Utrecht 1995).

Vaccini a base di proteine di FIV purificate, sia native che ricombinanti, in associazione con diversi adiuvanti sono stati studiati per il loro potenziale protettivo. Una preparazione purificata a base di virus FIV-UK8, ed una preparazione a base di proteine ricombinanti del capsido principale incorporate nel ISCOM non hanno dato alcun tipo di protezione, anche se si è osservata una stimolazione immunitaria.

Svariate volte si è osservata una aumentata virulenza dell'infezione dopo immunizzazione tentata con glicoproteine ricombinate dell'envelope. Le proteine dell'envelope espresse in un vaccino virale oppure i prodotti batterici a base di B-galattosidasi unitamente a porzioni dell'envelope sono state incorporate nell'ISCOM o potenziate con Quil A. Dopo l'inoculo tutti i gatti hanno sviluppato l'infezione, ma i gatti immunizzati presentavano una significativa carica virale due settimane dopo l'inoculo, e un più rapido sviluppo degli anticorpi anti proteine «gag». Un peptide che esprime un dominio lineare neutralizzante ha dimostrato la capacità di indurre la produzione di anticorpi neutralizzanti nei gatti. Comunque, dopo l'inoculo, tutti i gatti sviluppavano viremia, e gli animali vaccinati col vaccino peptidico presentavano una maggiore e più rapida risposta anticorpale rispetto ai controlli, ancora una volta indicativa per una accresciuta replicazione virale (Siebelink et al., 1995).

### Conclusioni

Dal punto di vista del ricercatore il problema della FeLV si può considerare risolto. Questa non è una affermazione azzardata anche se i clinici potranno dissentire. Da più di una decade si sono resi disponibili metodi di laboratorio che permettono di identificare gli animali affetti da infezioni persistenti. Anche utilizzando i metodi più vecchi e meno sensibili, come l'immunofluorescenza, la trasmissione e lo sviluppo dell'infezione possono essere facilmente controllati. Condizione fondamentale è naturalmente che il gatto risultato positivo ai test per la viremia, venga subito isolato. Con test diagnostici più sensibili, come i kit ELISA, l'infezione da FeLV dovrebbe essere (e di fatto è) controllata senza necessitare un vaccino.

Purtroppo i programmi di identificazione ed eli-

minazione non sono popolari in medicina veterinaria, specialmente quando si parla di animali da compagnia, in funzione della loro importanza emotiva.

L'approccio vaccinale è risultato abbastanza efficace, la siringa è il marchio di fabbrica del veterinario, ed il vaccino richiede meno mentalità manageriale dell'implementazione di un programma di identificazione ed eliminazione.

Sfortunatamente la vaccinazione è anche considerata la soluzione di ogni problema microbiologico, e questo approccio può ridurre gli sforzi per comprendere l'evoluzione naturale di un processo infettivo. La vaccinazione sconsigliata di tutti gli animali viremici è il tipo di comportamento che sto qui stigmatizzando.

Sebbene i vaccini FeLV classici certamente resteranno sul mercato per lungo tempo, i prodotti ricombinanti stanno cambiando la scena. Senza ignorare i loro possibili aspetti negativi, i prodotti dell'ingegneria genetica guadagneranno sicuramente importanza in futuro. I loro vantaggi sono ovvii: bassi costi di produzione, definizione chimica dell'agente immunogeno, uniformità e riproducibilità dei lotti vaccinici, assenza di contaminazione e di sequenze polipeptidiche non desiderate (per esempio domini immunosoppressivi). Ignorare questa tendenza significherebbe tornare ai tempi del treno a vapore. Sfortunatamente purtroppo il successo di un vaccino dipende a volte più dalle capacità di marketing dell'azienda produttrice piuttosto che da criteri scientifici; ignoranza e superstizione regnano ancora in questo campo e la riluttanza del pubblico di fronte al concetto di manipolazione genetica (mentre si tollerano le mostruosità prodotte dall'agricoltura classica), può essere uno dei fattori di rallentamento dell'evoluzione della moderna vaccinologia.

### References

- EGBERINK H. F., EDERVEEN J., MONTELARO R. C., PEDERSEN N. C., HORZINEK M. C. & KOOLEN M. J. (1990). Intracellular proteins of feline immunodeficiency virus and their antigenic relationship with equine infectious anaemia virus proteins. *J Gen Virol* 71, 739-43.
- HOFMANN LEHMANN R., AUBERT A., WOLFENBERGER C., CRONIER J. & LUTZ H. (1994). Vaccination of cats against infection with feline leukemia virus (FeLV): first recombinant vaccine and the effect of a pre-existing infection with feline immunodeficiency virus (FIV). *Schweiz Arch Tierheilkd* 136, 340-51.
- HOSIE M. J. (1994). The development of a vaccine against feline immunodeficiency virus. *Br Vet J* 150, 25-39.
- JARRETT O. (1992). Pathogenicity of feline leukemia virus is

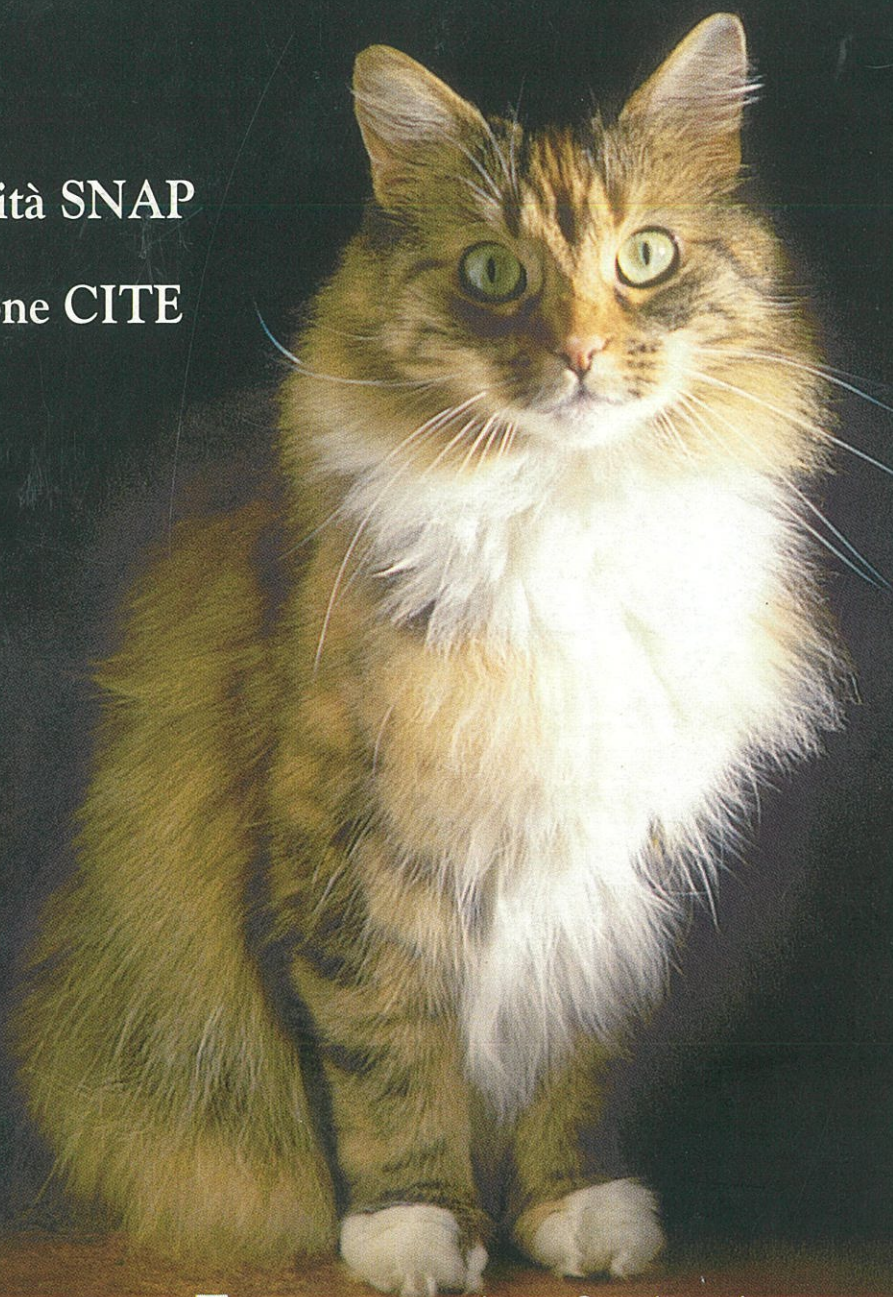
- commonly associated with variant viruses. *Leukemia* 6 Suppl 3, 153s-154s.
- JARRETT O. (1994). Vaccination against feline leukaemia virus (letter). *Vet Rec* 134, 198.
- KHAN K. N., KOCIBA G. J. & WELLMAN M. L. (1993). Macrophage tropism of feline leukemia virus (FeLV) of subgroup-C and increased production of tumor necrosis factor-alpha by FeLV-infected macrophages. *Blood* 81, 2585-90.
- LEGENDRE A. M., HAWKS D. M., SEBRING R., ROHRBACH B., CHAVEZ L., CHU H. J. & ACREE W. M. (1991). Comparison of the efficacy of three commercial feline leukemia virus vaccines in a natural challenge exposure. *J Am Vet Med Assoc* 199, 1456-62.
- LEGENDRE A. M. (1994). Evaluation of feline leukemia virus vaccines (letter). *J Am Vet Med assoc* 205, 28.



# SNAP COMBO FeLV/FIV

La semplicità SNAP

La precisione CITE



Tempo operativo: 2 minuti

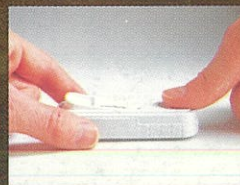
Aggiungere il coniugato  
al campione di  
sangue intero



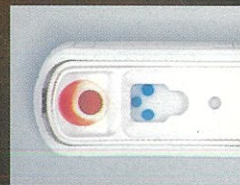
Versare il campione  
trattato nel dispositivo



Premere il dispositivo  
per attivarlo



Leggere i risultati  
dopo 10 minuti



- Facile da eseguire
- Facile da interpretare
- Risultati immediati nel corso della visita



Azienda Terapeutica Italiana A.T.I.  
Via della Libertà, 1  
40064 OZZANO EMILIA (BO)  
Tel. 051/796996 - Fax 051/797030