

Virus de la Leucemia Felina ¿Cómo diagnóstico y manejo cada fase?

M^a Luisa Palmero
Gattos Centro Clínico Felino (Madrid)
www.gattos.net
Miembro de GEMFE

El Virus de la Leucemia felina (FeLV) es un gammaretrovirus responsable de la aparición de enfermedades no neoplásicas como anemia no regenerativa, inmunosupresión y neoplásicas como linfomas, leucemia y trastornos mieloproliferativos. La prevalencia es muy variable dependiendo de la zona o núcleo de población estudiado (albergues, gatos de ciudad...)

Patogénesis:

- 1º Adsorción vírica a la superficie de la célula diana.
- 2º Fusión de la envuelta vírica con la pared celular y liberación de la nucleocápside con ARN vírico.
- 3º El ARN vírico se transcribe a ADN por acción de la transcriptasa inversa. El ADN vírico es transportado al núcleo celular donde se integra. Se forma así el PROVIRUS.
- 4º Durante la mitosis celular, las células hijas heredan el provirus (ADN vírico integrado). Por ello las infecciones por retrovirus son de por vida.
- 5º Producción de nuevas partículas víricas: El ADN integrado, produce ARNm, proteínas de la cápside (gag y pol) y ARN de nuevas partículas. El virión se ensambla bajo la membrana celular donde se encuentran proteínas de la envuelta necesarias para su salida de la célula por gemación. Este proceso no conlleva muerte celular.

Diagnóstico:

a. Pruebas diagnósticas:

En FeLV las proteínas internas son muy inmunógenas y antigénicamente idénticas para todos los subgrupos de FeLV. La proteína de la cápside vírica gag, p27, se sintetiza en gran cantidad y se encuentra tanto en el citoplasma celular como en el medio extracelular como antígeno libre.

ELISA: Detecta antígeno vírico extracelular libre en plasma (proteína de la cápside vírica p27).

Tiene alta sensibilidad (90%) y alta especificidad.

+ Un positivo por si solo no tiene por qué indicar viremia persistente.

IFD (Inmunofluorescencia Directa): Detecta antígeno vírico intracelular p27 en el citoplasma de neutrófilos y plaquetas de sangre y médula ósea. Los neutrófilos y las plaquetas se liberan infectados a sangre desde la médula ósea invadida por el virus.

Necesita sangre entera con anticoagulante y refrigerada, o bien se remite frotis de sangre entera.

- + Un positivo indica viremia persistente.
- Falsos negativos: gato virémico con leucopenia (neutropenia y trombocitopenia) donde sólo un pequeño porcentaje de leucocitos periféricos están infectados.

PCR: Sobre células mononucleares de sangre periférica y médula ósea.

- **Real time PCR DNA** que detecta y cuantifica el número de copias de Provirus (DNA vírico integrado en célula). Detecta viremia persistente (ELISA+, RT-PCR+) Y virus latente (ELISA -, RT-PCR +).
Especificidad: muy alta.
Necesitan un buen laboratorio
- **Real time PCR ARN:** Permite la cuantificación de virus sin necesidad de células. Se realiza sobre sangre entera, suero, plasma, **saliva**, heces.
Demuestra viremia al detectar ARN vírico pero no detecta latencia ya que estos gatos no producen RNA detectable en plasma, saliva o heces.
Es de utilidad en colonias para detectar positivos en gatos poco manejables utilizando saliva, ya que es muy sensible.

b. Patogenia e interpretación de resultados

Se produce Infección oronasal mediante contacto con saliva, heces, leche, orina y secreción nasal.

Ocurre replicación en tejido linfático local y área orofaríngea.

- Gatos inmunocompetentes: gracias al sistema inmune mediado por células el virus se elimina completamente. El virus en ellos nunca se disemina sistémicamente y no se detecta la infección ya que no hay antígeno.
- Gato con sistema inmune no eficaz: El virus se replica en linfocitos y monocitos y se disemina por todo el organismo: **VIREMIA PRIMARIA**. El gato se encuentra mal, con fiebre y linfadenopatía. El virus se disemina al timo, bazo, nódulos linfáticos y

glándulas salivares por lo que es infeccioso. Esta fase dura entre 3 y 16 semanas y en algunas ocasiones hasta un año.

Viremia primaria
ELISA +
IFD –
RT-PCR +

Tras la viremia primaria:

- **VIREMICO TRANSITORIO o REGRESOR:** El sistema inmune puede eliminar el virus antes de que éste llegue a Médula Osea. Ocurre en el 30-40% de los gatos infectados. Desarrollan respuesta inmune eficaz por neutralización con anticuerpos que le protege frente a futuras infecciones pero no tiene una duración de por vida. Se deberán vacunar anualmente de leucemia felina para aumentar su inmunidad natural

Virémico transitorio (pruebas en sangre)
1º ELISA +, RT-PCR + y tras meses del primero se hace el
2º ELISA -, RT-PCR -, IFD –

- **VIRÉMICO PERSISTENTE (viremia secundaria)** El sistema inmune NO puede eliminar el virus, y éste llega a Médula Osea (ocurre en un 30-40% de los gatos infectados). Las células hematopoyéticas producen granulocitos y plaquetas infectadas que circulan por el cuerpo. El virus se encuentra integrado en el DNA celular en forma de provirus, por lo que la división celular resulta en células hijas que también contienen virus. Esta es la causa de que se mantengan durante años en el gato tras la invasión de la médula ósea. Para eliminar la infección todas las células deberían ser detectadas y eliminadas, pero eso supondría la eliminación de todo el pool hematológico y del sistema inmune. La viremia es máxima con niveles altos de virus (1 ml. de saliva con 1 millón de virus). Se trata de un
1º ELISA +
2º ELISA +, IFD + (en plaquetas y granulocitos con p27 tras afectación de médula osea). RT-PCR + (sangre y médula)

Tras la invasión de la médula osea:

- Desaparece la viremia, pero la médula persiste infectada. **PORTADOR LATENTE:** La viremia desaparece, pero no así el virus del organismo, ya que se encuentra integrado en el DNA de algunas células de la médula ósea en forma de PROVIRUS DNA. En estos gatos no se producen copias víricas libres ya que la información del DNA no se transfiere a producción de proteínas víricas. La división de esas células producirá

nuevas células con PROVIRUS pero no se producen copias víricas. Ocurre en un porcentaje bajo de gatos y cuanto más tiempo permanece la viremia 2º menos probable es que esto suceda.

ELISA – (No encuentra antígenos de la cápsula)
IFD – (No puede encontrar antígenos de la cápsula)
RT-PCR – (sangre) RT-PCR + (médula)

No son infecciosos. Pero la Infección latente **se puede reactivar** ante inmunosupresión y estrés intenso como el producido durante la preñez y durante lactación donde puede aparecer viremia eliminación de virus por saliva y leche. Pero cuanto más tiempo transcurra entre infección latente y posible inmunosupresión o estrés, menos probable será la reactivación ya que se producen errores en el material genético vírico y no es posible producir proteínas víricas viables.

Se cree que la latencia puede ser un método de eliminación del virus.

¿Produce sintomatología un virus latente en médula osea?. Puede originar mielosupresión o malignidad hematopoyética debido a que FeLV se puede integrar en lugares del genoma responsables de la regulación correcta de la división celular. Puede que el provirus integrado altere la función celular y contribuya a la patogénesis de la mielosupresión.

Debido a la realización cada vez más frecuente de RT-PCR, se ha observado que un 10% de las muestras de sangre resultan RT-PCR + (detecta provirus) pero ELISA -, osea tiene provirus integrado en células pero no se producen partículas víricas.

Son **PORTADORES LATENTE** y es más frecuente de lo que se creía. La causa está en que un sistema inmune eficaz que consiga eliminar la viremia tanto primaria como secundaria (gatos regresores) no es capaz de eliminar completamente el virus de todas las células del cuerpo.

En un estudio reciente (Dr.Hans Lutz, Universidad de Zurich, ESFM Feline Congress 2008) se ha observado que esto ocurre tanto en gatos no vacunados como vacunados con posterior exposición al virus de leucemia. Ninguna vacuna utilizada en el estudio era capaz de proteger de la integración del virus como provirus en células y de una mínima replicación, pero si de la viremia. Este provirus puede permanecer durante años y la reactivación puede ocurrir pero el riesgo es muy bajo.

Muestra de sangre:

ELISA –
RT-PCR ADN +
RT-PCR ARN + (pero muy bajo número de copias)

Nota: RT-PCR ARN es capaz de detectar FeLV en un número pequeñísimo de células, al ser más sensible que ELISA.

¿Qué efectos clínicos puede tener?: Se han encontrado provirus en células tumorales de gatos FeLV negativo (ELISA), por lo que puede estar involucrado en la patogénesis del tumor.

- **GATOS DISCORDANTES:** El virus no permanece en médula ósea ni en sangre, sino en otros órganos donde se replica de forma intermitente o permanece latente en vejiga, ojos, tejido mamario. Ocurre en un 5% de los gatos y explica resultados discordantes o alternancia de ELISA positivos y negativos. Puede haber madres que transmitan infección a sus hijos a través de la leche, pero que ellas resulten negativas.

Pruebas en sangre:
ELISA + variable (al eliminarse p27 a la circulación de forma intermitente).
PCR -

Tratamiento

1. Tratamiento precoz, agresivo y más duradero de complicaciones bacterianas, parasitarias... a las que son más susceptibles debido a la inmunosupresión que padecen aunque no sea detectable ya que la respuesta inmune mediada por anticuerpos está afectada en todos los gatos infectados por FeLV.
2. Tratamiento de linfoma con tratamiento quimioterápico específico. Puede dar supervivencias de hasta dos años en algunos gatos.
3. AZT: Bloquea la transcriptasa inversa. Sólo en infección temprana (en las tres primeras semanas tras infección) se ha observado en estudios experimentales que evita la llegada del virus a médula ósea. En infecciones naturales sin embargo, no se obtienen tan buenos resultados como en el tratamiento de FIV. Puede reducir la carga vírica en sangre y mejorar el estado clínico y la calidad de vida, mejorando la esperanza de vida en algunos gatos.

Dosis: 5-10 mg/kg cada 12 horas oral.

Efectos secundarios sobre todo en la dosis mayor: Anemia no regenerativa es un efecto secundario frecuente. Hay que hacer analíticas semanales.

Si el Ht llega a un 20% hay que parar el tratamiento. La anemia se recuperará en unas semanas.

Si durante las primeras 4 semanas no hay anemia, hacer analíticas una vez al mes.

No tratar a gatos con anemia por aplasia medular.

Otros efectos como vómitos y anorexia se presentan de forma muy esporádica.

4. Antivíricos. Interferón omega felino: mejora la sintomatología clínica y aumenta la vida, pero no ayuda a revertir la viremia.
 - a. Cuadros de anemia por FeLV: 1 MU/kg/sc durante 5 días. Esperar 14 días y repetir Ht. Si se ha recuperado, el tratamiento es eficaz y la esperanza de vida aumenta. Se deberá volver a inyectar otras dos veces 5 días consecutivos con varias semanas de diferencia. Si el Ht no aumenta, no se debe seguir utilizando.
 - b. En fases no neoplásicas: se utiliza Protocolo de baja dosis: 60 UI/24h vía oral en semanas alternas. Mejora la supervivencia y el estado general. Se prepara dilución que contenga 60UI en 1 ml. y se dan jeringas semanales y el resto se mantiene congelado. Con estas dosis se puede emplear interferón alfa humano sin que se estimule el desarrollo de anticuerpos anti-interferón por el gato.

Manejo de gatos FeLV +

GATOS DE CASA:

- Testar a todos los gatos de casa
- Informar del riesgo para los gatos negativos y de que lo mejor para no infectar es aislarlos.
- El riesgo para los gatos que ya vivían con un FELV + no es muy alto ya que han sido infectados antes y pueden ser inmunes para una nueva infección. Se estima que el riesgo es de un 10-15% si es FeLV- habiendo vivido con el FeLV+ durante varios meses.

De todos modos, la neutralización de virus por anticuerpos no es duradera de por vida, por lo que un gato que inicialmente es inmune, con los años puede llegar a infectarse.
Se deberán vacunar anualmente de leucemia felina para aumentar su inmunidad natural.
- La vacuna no protege al 100%
- No introducir nuevos gatos.
- Evitar corticoides en gatos negativos que conviven con positivos ya que hay riesgo de reactivación de infección latente.

GATO INFECTADO

- No debe salir a la calle para no diseminar la infección.
- Mantener una buena nutrición y evitar carnes crudas por riesgo de contagio de toxoplasma.
- Mantener programa de vacunación para prevenir infecciones. Se ha comprobado que su sistema inmune no responde tan eficazmente como un gato libre de leucemia, ante la vacunación de rabia.
- Desparasitar interna y externamente
- Revisiones cada 6 meses para curar cualquier posible patología de forma temprana: hacer analítica de sangre, radiografía, ecografía, analítica de orina. Revisar frecuentemente la boca para evitar infecciones crónicas orales.
- Pesar rutinariamente ya que la pérdida de peso es indicativo de enfermedad aunque no se detecte otro signo.

Recuerdos de Epidemiología

Transmisión Horizontal por:

Saliva (comederos, aseo entre gatos, bebederos, mordeduras...)

Heces y orina (bandejas de arena)

Secreción nasal

Semen y fluidos vaginales

Transmisión vertical por:

- Durante la gestación: gatas virémicas sufren muertes embrionarias o nacimiento de gatitos virémicos.
- Leche materna, en gatas portadoras latentes que sufren reactivación durante la preñez.
- Leche materna debido a localización de virus latente en glándulas mamarias.
- Por aseo maternal

Bibliografía

Dr. Hans Lutz, Dr. Margaret J. Hosie. Feline Retrovirus infections. ESFM Feline Congress 2008. Edimburg.

ABCD guidelines on Feline Leukaemia virus. The European Advisory Board on Cat Diseases. October 2007.

Katrin Hartmann. Feline Leukaemia virus Infection. Greene third edition. Infectious Diseases. 2006

Jennifer L. Rojko and William D. Hardy Jr. Feline Leukaemia virus and other Retroviruses. The Cat. Diseases and clinical Management. Second Edition.