

# Wirusowa białaczka kotów jako wciąż aktualny problem wśród zwierząt domowych i dziko żyjących – obecny stan wiedzy

JOANNA ZDZIENNICKA<sup>1</sup>, DOMINIKA DOBKO<sup>2</sup>, BEATA DRZEWIECKA<sup>3</sup>,  
KATARZYNA KRAĆ<sup>2</sup>, ALEKSANDRA KOZERA<sup>2</sup>, DOMINIKA NGUYEN NGOC<sup>3</sup>,  
JOANNA WESSELY-SZPONDER<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Przychodnia Weterynaryjna LOVET, Aleja Żołnierzy I Armii Wojska Polskiego 11, 22-100 Chełm

<sup>2</sup>Studenckie Koło Naukowe Analityków Weterynaryjnych działające przy Wydziale Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie, ul. Akademicka 12, 20-950 Lublin

<sup>3</sup>Zakład Patofizjologii, Katedra Przedklinicznych Nauk Weterynaryjnych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie, ul. Akademicka 12, 20-950 Lublin

Otrzymano 09.01.2023

Zaakceptowano 16.02.2023

Zdziennicka J., Dobko D., Drzewiecka B., Krać K., Kozera A., Nguyen Ngoc D., Wessely-Szponder J.

## Feline leukemia as a still relevant problem in domestic and wild animals – the current state of knowledge

### Summary

The aim of this review is to present information about leukemia caused by feline leukemia virus (FeLV) infection in felids. Despite widespread vaccinations, leukemia is still one of the most common diseases in cats. FeLV infection occurs by direct contact between animals, especially through contact with saliva. Infection with this highly contagious virus is characterized by immunosuppression and non-specific signs, such as cytopenia or tumorigenesis. The virus is transmitted horizontally through close contact between cats and vertically from infected queens to their kittens. Persistently infected cats are the reservoir of the virus. Rapid ELISA tests and immunochromatography play a major role in diagnosis, but RT-PCR is the most reliable diagnostic method. There is no specific therapy against FeLV, so treatment is mainly symptomatic. Research on the use of antiviral drugs, i.e. tenofovir, raltegravir, and fozvivudine, is underway. Proper prophylaxis, including regular vaccination of animals, is important to minimize the risk and consequences of infection

**Keywords:** Feline Leukemia Virus, FeLV, leukemia

Białaczka kotów to wywoływana przez wirus białaczki (Feline Leukemia Virus – FeLV) choroba zakaźna, stanowiąca wciąż poważny problem wśród kotów domowych i dziko żyjących kotowatych (*Felidae*) na całym świecie (2, 13) (tab. 1). Od pierwszej wzmianki na temat FeLV w 1964 r. (31) zdołano poznać i opisać etiologię, epidemiologię, objawy kliniczne oraz różnorodne metody diagnozowania zakażenia. Pomimo rozpowszechnienia szczepionek, zakażenie FeLV nadal jest jednym z głównych powodów zachorowań i zgonów kotów. Wirus ten jest odpowiedzialny za powstawanie wielu postaci nowotworów, a przetrwała infekcja powodować może ciężką immunosupresję i niedokrwistość, dlatego wciąż aktualnym problemem pozostaje brak skutecznego leczenia oraz zapobieganie transmisji FeLV u kotowatych (2).

Tab. 1. Zestawienie gatunków kotowatych, od których wyizolowano wirusa FeLV

| Gatunek                | Nazwa łacińska                             |
|------------------------|--------------------------------------------|
| Kot domowy             | <i>Felis catus</i>                         |
| Manul stepowy          | <i>Otocolobus manul</i>                    |
| Puma płowa             | <i>Puma concolor coryi</i>                 |
| Żbik europejski        | <i>Felis silvestris</i>                    |
| Ryś iberyjski          | <i>Lynx pardinus</i>                       |
| Lampart amurski        | <i>Panthera pardus orientalis</i>          |
| Kotek bengalski        | <i>Prionailurus bengalensis euptilurus</i> |
| Kot pustynny           | <i>Felis margarita</i>                     |
| Ocelot wielki          | <i>Leopardus pardalis</i>                  |
| Ryś rudy               | <i>Lynx rufus</i>                          |
| Jaguarundi amerykański | <i>Puma yagouaroundi</i>                   |
| Lew afrykański         | <i>Panthera leo</i>                        |
| Gepard grzywiasty      | <i>Acinonyx jubatus</i>                    |

## Etiologia

FeLV jest otoczkowym, egzogennym wirusem należącym do rodzaju *Gammaretrovirus* z rodziny *Retroviridae* (4, 13, 31). Zbudowany jest on z części centralnej, stanowiącej rdzeń oraz położonej na zewnątrz otoczki wirusowej – kapsydu, pokrytej płaszczem białkowym (15). Rdzeń wirionu stanowi białko p27 o budowie antygenowej takiej samej dla każdego szczepu FeLV (10). Materiał genetyczny wirusa stanowi jednoniciowy RNA. Genom FeLV zawiera trzy główne geny, które odpowiadają za syntezę białek strukturalnych. Pierwszym z nich jest gen *gag* – antygeny swoistego grupowo (w tym białko p27), drugi gen *pol* – polimerazy – kodujący proteazę, odwrotną transkryptazę oraz integrację. Dzięki odwrotnej transkrypcji informacja genetyczna z RNA wirusa jest przepisywana na DNA, które w dalszej kolejności jest włączane do genomu komórek gospodarza, przyczyniając się do replikacji FeLV. Trzecim genem jest *env* – kodujący białka osłonki (19). Genom FeLV nie posiada onkogenów, co oznacza, że nie ma zdolności do samoistnego nowotworzenia, więc warunkiem transformacji nowotworowej jest wcześniejsza aktywacja onkogenów w komórkach gospodarza. Znajdująca się na zewnątrz otoczki zawiera na swojej powierzchni białko P15E warunkujące właściwości immunosupresyjne wirusa oraz gp70 – powierzchniowe glikoproteiny umożliwiające łączenie się wirusa z receptorami zakażonych komórek gospodarza (10). Oprócz egzogennych populacji wirusa FeLV opisano także postaci endogenne – enFeLV oraz RD-114 (19). Ostatnia z wymienionych samoistnie nie ma zdolności wywoływania choroby ani tworzenia cząstek zakaźnych, natomiast może wpływać na przebieg zakażeń wariantem egzogennym FeLV, zwiększając lub zmniejszając podatność na zakażenie (4). Do zrozumienia etiologii podtypów FeLV konieczna jest wiedza na temat zarówno egzo-, jak i endogennego wirusa. Wykazano, że obydwa podtypy ulegają rekombinacji, co prowadzi do powstawania nowych wariantów FeLV (6, 8). Na tej podstawie wyróżniono podtyp FeLV A, który jest odpowiedzialny za pierwotne zakażenia, występując u wszystkich naturalnie zakażonych kotów. Zakażenie innymi wariantami wirusa dotyczy tylko kotów, które najpierw zostały zakażone wirusem podtypu FeLV A (10). Innym podtypem jest FeLV B, który powstaje w wyniku rekombinacji endogennego FeLV znajdującego się w DNA gospodarza oraz prowirusowego DNA FeLV. FeLV C to podtyp wirusa, który powstaje w wyniku mutacji w genie *env*. Natomiast FeLV D jest efektem rekombinacji między endogennym retrowirusem ERV-DC a wirusem egzogennym. FeLV E został odkryty w naturalnym chłoniaku grasicy u kota, a FeLV T ma niezwykle wysokie powinowactwo do limfocytów T (4, 10, 31).

## Epidemiologia i drogi transmisji

Białaczka może rozwinąć się u zwierząt w każdym wieku, ale najbardziej narażone są na nią kocięta

między 4. a 5. miesiącem życia (10, 13). To dotyczy zarówno zwierząt mieszkających w domach, jak i tych żyjących dziko (33). Człowiek nie jest podatny na zakażenie (31). Możliwe źródła zakażenia stanowią zwierzęta chorujące oraz bezobjawowi nosiciele (10). Transmisja infekcji może odbywać się na drodze poziomej i pionowej. Podczas transmisji poziomej, zakażenie przenosi się przez bezpośredni kontakt, zwykle przez styczność ze śliną, np. przez jedzenie i picie ze wspólnej miski lub pokąsanie przez chorego osobnika (17). Zwierzęta mogą również zakażać się poprzez kontakt z wydzielinami i wydalaminami, takimi jak: kał, mleko, mocz, płyny ustrojowe. Możliwa jest także transmisja wirusa w sposób jatrogenny podczas transfuzji krwi (17, 18, 21). FeLV jest przenoszony również przez ektopasożyty, takie jak pchły (31). Transmisja pionowa to przekazywanie wirusa z matki na płody poprzez łożysko (droga śródmaciczna). W takim przypadku potomstwo może się urodzić już zakażone wirusem lub zakażać się podczas porodu poprzez kontakt z materiałem zakaźnym pochodzącym od matki (31). Pomimo wysokiego potencjału zakaźnego, FeLV nie jest w stanie przetrwać długo poza organizmem gospodarza. Jest bardzo wrażliwy na mydło oraz inne środki dezynfekcyjne, a także na wysoką temperaturę i brak wilgoci (20).

## Patogeneza

Błona śluzowa jamy ustnej (rzadziej nosowej) uważana jest za najczęstsze wrota zakażenia FeLV (12). W początkowym etapie wirus FeLV atakuje limfocyty i monocyty zlokalizowane w części ustnej gardła (10, 18). Te komórki odpornościowe transportują wirusa do węzłów chłonnych głowy i szyi, tkanki chłonnej przewodu pokarmowego, śledziony i grasicy, a potem do głównego miejsca replikacji FeLV – szpiku kostnego, co w konsekwencji prowadzi do trwałej wiremii (10, 18). Zakażenie może przybierać różne postaci kliniczne, wpływ na to ma m.in. zjadliwość wirusa, wielkość dawki zakaźnej oraz kondycja układu immunologicznego gospodarza. W ciągu pierwszych 6 tygodni przebieg infekcji ustala się jako samoograniczający lub trwały (10). Zakażenie samoograniczające może zostać zahamowane na każdym etapie, a organizm eliminuje wirusa poprzez wytworzenie przeciwciał neutralizujących. Przy sprawnie działającym układzie immunologicznym, po przejściowym okresie wiremii może dojść do zwalczenia infekcji. Z kolei u kotów z niskim mianem przeciwciał, podczas trwałego zakażenia regresywnego, wirus nie jest usuwany z organizmu i przechodzi w stan latencji (12, 21). Infekcja może utrzymywać się przez całe życie i być reaktywowana podczas immunosupresji, np. spowodowanej stresogennym czynnikiem, prowadząc do ponownego wystąpienia wiremii (31). Według szacunków, w środowisku, gdzie nie stosuje się środków zapobiegających infekcji FeLV, u 30-40% kotów rozwija się trwała wiremia (zakażenie postępujące),

30-40% wykazuje przejściową wiremę (zakażenie regresywne), a u 20-30% zwierząt wirus nie jest wykrywany, ale diagnozuje się obecność przeciwciał (zakażenie poronne). W przypadku 5% kotów infekcja ma nietypowy przebieg z możliwą obecnością antygenów we krwi, ale bez wiremii (21). Zakażenie postępujące (progresywne) występuje u młodych kotów, rzadziej u osobników dorosłych, które rozwinęły pewien stopień odporności w następstwie powtarzającego się kontaktu z FeLV. Jednakże u niektórych kotów, szczególnie osłabionych, lub obciążonych innymi chorobami, układ odpornościowy może być nieskuteczny w zwalczaniu wirusa i wówczas dochodzi do zajęcia szpiku, gdzie rozwinię się omawiany typ zakażenia, cechujący się trwałą wiremą (31). Koty z trwałą wiremą są nosicielami wirusa FeLV przez resztę życia i stanowią źródło zakażenia dla innych osobników (12).

### Objawy

Jak wcześniej wspomniano, na zakażenie najbardziej podatne są młode kocięta, co często prowadzi do rozwoju zespołu słabnącego kocięcia, objawiającego się ciężką immunosupresją, spadkiem masy ciała, kacheksją i w konsekwencji śmiercią. Pierwotną przyczyną wystąpienia omawianego syndromu jest atrofia grasicy (12). U starszych kotów, uzyskujących wraz z wiekiem większą odporność na zakażenie FeLV, objawy kliniczne są niespecyficzne (12). Najczęściej wymienia się: apatię, spadek masy ciała, powiększenie węzłów chłonnych, błądź widocznych błon śluzowych oraz gorączkę (17). Często wirus zostaje wykryty przypadkowo w czasie rutynowej diagnostyki zwierząt, u których najczęściej stwierdzano objawy związane z występowaniem zakażenia wirusem FIP (90% kotów) oraz FIV (3,5%) (17), zakażenia mykoplazmą, zapalenia jamy ustnej (15%), niedokrwistości (11%) oraz chłoniaka (6%) (12). Generalnie uznaje się, że większość objawów klinicznych wywołanych obecnością FeLV w organizmie można sklasyfikować jako powiązane z niedoborami odporności (immunosupresją), cytopenię, nowotwory, zaburzenia o podłożu immunologicznym oraz inne jednostki, włączając m.in. zaburzenia neurologiczne, zapalenia jamy ustnej czy zaburzenia w rozrodzie (10, 12, 13). Pierwsza grupa objawów klinicznych związana jest z immunosupresją, którą uważa się za jedną z najważniejszych konsekwencji zakażenia. Główną przyczyną jest to, że przy spadku odporności rozwija się większa podatność organizmu na wtórne zakażenie innymi chorobami zakaźnymi, stąd też często u kotów zakażonych FeLV obserwuje się towarzyszące infekcje bakteryjne, grzybicze wirusowe czy pierwotniaki, w tym wysoką podatność na zakażne zapalenie otrzewnej (ryc. 1). Po drugie, immunosupresja może przyczynić się do nasilenia rozwoju procesów nowotworowych (10).

Zmiany w obrazie hematologicznym obejmują głównie występowanie niedokrwistości (9), która najczęściej ma charakter nieregeneracyjny, jako efekt



Ryc. 1. Kot domowy z niespecyficznymi objawami klinicznymi, takimi jak apatia, gorączka i wtórne zakażenia bakteryjne skóry w przebiegu zakażenia wirusem FeLV (fot. J. Zdziennicka)

m.in. pierwotnego zakażenia hematopoetycznych komórek macierzystych szpiku kostnego, a jedynie 10% niedokrwistości jest oceniane jako regeneracyjne (9). W przypadku płytek krwi można zaobserwować: po pierwsze, ogólny spadek ich liczby (ze skróceniem lub nie długości życia), a po drugie – deficyty w funkcjonowaniu tych komórek. Za przyczynę tych odchyśleń podaje się bezpośrednią supresję szpiku przez FeLV lub obecność nacieku białaczkowego. W układzie białokrwinkowym u większości kotów obserwuje się neutropenię i limfopenię, przy czym ta pierwsza często stanowi jedyny obraz zmian w badaniu hematologicznym zakażonego zwierzęcia bądź występuje wspólnie z niedokrwistością i małopłytkowością (12). Zmiany hematologiczne związane z zakażeniem wirusem FeLV obejmują między innymi niedokrwistość i pancytopenię, może dojść także do zwłóknienia szpiku, które jest powikłaniem chorób hematologicznych (23).

Następstwem zakażenia wirusem FeLV są także zmiany nowotworowe, wśród nich wymienia się: białaczki, chłoniaka, inne nowotwory układu krwiotwórczego oraz bardzo rzadko pozostałe nowotwory złośliwe. Szacuje się, że najczęściej występującym nowotworem poinfekcyjnym jest mięsak limfatyczny (chłoniakomięsak) wywodzący się z limfocytów T z wyjątkiem chłoniakomięsaków przewodu pokarmowego, pochodzących od limfocytów B (10). Biorąc pod uwagę lokalizację nowotworu, można sklasyfikować go do następujących postaci:

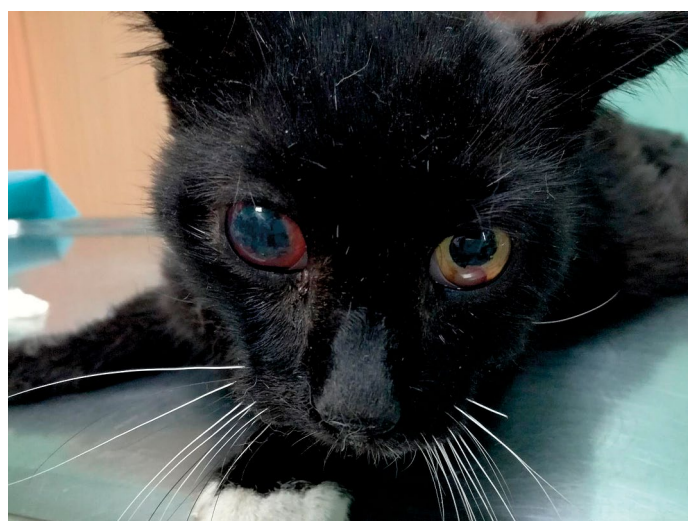
- wieloogniskowej, obejmującej węzły chłonne i szpik kostny,
- chłoniaka grasicy/przedniej części śródpiersia – występującego głównie u kociąt, trzeci pod względem częstości występowania u kotów,

– pokarmowej obejmującej przewód pokarmowy lub węzły chłonne krezkowe – najbardziej rozpowszechniony wśród kotów (22),

– niesklasyfikowanej/pozawęzłowej – znajdującej się w gałce ocznej, OUN, skórze czy nerkach.

Zakażenie wirusem FeLV jest częstą przyczyną rozwoju mięsaka limfatycznego (chłoniakomięsaka), ale większość chłoniaków u kotów obecnie nie jest powiązana z tą infekcją dzięki skutecznej profilaktyce (30). Inne nowotwory, takie jak przewlekła białaczka mielomonocytoza i ostra białaczka złośliwa (włókniakomięsaki), również mogą wystąpić w wyniku zakażenia wirusem FeLV (28). Mogą rozwinąć się zespoły mieloproliferacyjne (10), dość rzadkim powikłaniem zakażenia FeLV jest osteochondromatoza (26), w przebiegu której mimo rozrostu nienowotworowego, charakter zmiany, jak i obraz kliniczny są podobne do zmian, obserwowanych w nowotworach złośliwych (7).

Jednym z powikłań zakażenia wirusem FeLV może być występowanie zaburzeń neurologicznych, takich jak: anizokoria (nierówność źrenic), rozszerzenie źrenic, ślepotą centralną lub zespół Hornera (objawy związane z uszkodzeniem układu współczulnego), nietrzymanie moczu spowodowane neuropatią, zaburzenia wokalizacji, przeczulica (podwyższone pobudzenie układu czuciowego) i niedowład (osłabienie lub brak ruchu) prowadzący do paraliżu. Te zaburzenia są często spowodowane przez chłoniaka lub nacieki limfocytarne w mózgu lub rdzeniu kręgowym, które prowadzą do ucisku na te struktury (5). Chłoniakomięsak może się rozwijać w różnych obszarach oka, w tym w naczyniówce, spojówce i oczodole. W początkowym stadium chłoniakomięsaka obejmującego naczyniówkę występują zmiany zapalne tej struktury, natomiast tęczówka i ciało rzęskowe zazwyczaj stają się grube i nieregularne wraz z postępem choroby. Istnieje również możliwość wystąpienia jaskry (ryc. 2). Inne



Ryc. 2. Typowe objawy okulistyczne podczas zakażenia FeLV. W prawym oku zapalenie błony naczyniowej oraz jaskra, lewe oko – uveitis z widocznym strątem włókniaka w przedniej komorze oka (fot. J. Zdziennicka)

rozpoznawane objawy to krwotoki do siatkówki i zaburzenia ruchomości źrenicy (29).

Zaburzenia o podłożu immunologicznym często są skutkiem nadmiernej reakcji organizmu na zakażenie FeLV. Najczęściej spotykane są: niedokrwistość hemolityczna na tle immunologicznym (Immune-Mediated Hemolytic Anemia – IMHA) (16), kłębuszkowe zapalenie nerek, zapalenie błony naczyniowej oka z odkładaniem kompleksów immunologicznych w tęczówce i ciele rzęskowym (31), a także zapalenie wielostawowe.

## Rozpoznanie

W celu potwierdzenia zakażenia wirusem FeLV najczęściej stosuje się metody immunologiczne oparte na wykrywaniu przeciwciał w próbce biologicznej oraz testy molekularne, które pozwalają na wykrycie obecności samego wirusa lub jego genów w organizmie kota. Z uwagi na brak uniwersalnego protokołu testowego, który byłby odpowiedni dla wszystkich przypadków, stosuje się różne testy i procedury, których przykłady zostały zebrane w tabeli (18) (tab. 2). W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić zaburzenia wymienione w tabeli 3.

Tab. 2. Dane przedstawiające procedury oraz różnorodność próbek biologicznych możliwych do pobrania od zwierząt w celu diagnozowania zakażenia wirusem FeLV w zależności od rodzaju wykonywanego testu

| Próbki                 |                    |
|------------------------|--------------------|
| Identyfikacja antygenu | Testy serologiczne |
| Tkanka limfoidalna     | Krew pełna         |
| Gruzoł ślinowy         | Ślina              |
| Przewód pokarmowy      | Szpik kostny       |

| Procedury                                            |                                                                                         |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Identyfikacja antygenu                               | Testy serologiczne                                                                      |
| Izolacja wirusa – rzadko przeprowadzana              | ELISA – pod kątem białka gp27. Ma zdolność wykrywania białka gp37 miesiąc po ekspozycji |
| PCR – najczęściej stosowany jako test potwierdzający |                                                                                         |
| IFA – często daje wyniki fałszywe                    |                                                                                         |

Tab. 3. Wykaz chorób mających istotne znaczenie w diagnostyce różnicowej FeLV

| Rozpoznanie różnicowe                                     |
|-----------------------------------------------------------|
| FIV – wirus niedoboru odporności kotów                    |
| FIP – zakaźne zapalenie otrzewnej kotów                   |
| Wirus panleukopenii kotów                                 |
| Zakażenie hemopasożytami ( <i>Mycoplasma haemofelis</i> ) |
| Toksoplazmoza                                             |
| Zaćma, jaskra, odwarstwienie rogówki                      |
| Kłębuszkowe zapalenie nerek                               |
| Niewirusowy mięsak limfatyczny                            |
| Niewirusowy włókniakomięsak                               |
| Szpiczak mnogi, mielofityza                               |
| Inne przyczyny immunosupresji                             |

**Test ELISA (Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay) i metoda immunochromatografii (IC).** Testy ELISA oparte na wykorzystaniu przeciwciał poliklonalnych, wykrywających antygen p27 wirusa FeLV, były pierwszymi testami immunoenzymatycznymi stosowanymi do detekcji tego wirusa. Charakteryzowały się one możliwością ilościowej oceny antygeny p27, jednak niekiedy dawały fałszywie dodatnie wyniki, ponieważ przeciwciała w nich zawarte wiązały się także z elementami niewirusowymi, nie tylko z białkami wirusa (19). Następnie test ELISA został zmodyfikowany o wykorzystanie przeciwciał monoklonalnych o dużej swoistości, skierowanych przeciwko antygenowi p27 kapsydu FeLV we krwi lub surowicy. Próbką badanej surowicy jest mieszana z przeciwciałami monoklonalnymi, a następnie przenoszona na nośnik opłaszczony przeciwciałem monoklonalnym. W przypadku obecności antygeny w surowicy, przeciwciała monoklonalne go wiążą, co można uwidoczniać reakcją barwną po dodaniu substratu. Pozytywny wynik świadczy o wirerii trwałej lub przejściowej. Technika ta jest wysoce czuła i swoista w wykrywaniu wirerii (18, 20).

Immunochromatografia (IC) jest metodą wykorzystywaną do szybkiego, bezpośredniego oznaczania antygenów lub przeciwciał w próbkach biologicznych, takich jak: krew, surowica, mocz lub ślina. W przypadku wykrywania zakażenia wirusem FeLV immunochromatografia jest często wykorzystywana jako szybki test przesiewowy. Podobnie jak test ELISA, immunochromatografia opiera się na reakcji immunologicznej między antygenem p27 wirusa FeLV a przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko temu antygenowi. W przeciwieństwie do ELISA, immunochromatografia nie wymaga użycia plastikowych płytek 96-dołkowych ELISA i może być przeprowadzana bezpośrednio na próbkach surowicy. W wyniku reakcji immunologicznej między antygenem a przeciwciałem na specjalnym nośniku pojawia się kolorowa linia, potwierdzająca obecność antygeny. Metoda ta jest prosta w użyciu i może być przeprowadzona w warunkach terenowych, co czyni ją bardzo przydatną w przypadku badania dużych populacji kotów (18, 20).

**Test immunofluorescencji (IFA).** Test immunofluorescencji jest metodą molekularną, która polega na wykrywaniu antygeny p27 wirusa FeLV za pomocą specjalnych przeciwciał fluorescencyjnych, głównie w neutrofilach i płytkach krwi (18, 25). Testy te wykazują trwałą wirerii u zakażonych kotów, już po zajęciu szpiku kostnego. Zanim jednak dojdzie do jego zakażenia, u kotów występuje ujemny wynik testu przy użyciu IFA (18). Warto zauważyć, że test immunofluorescencji jest czuły, ale nie w pełni swoisty, co oznacza, że może dać fałszywie dodatni wynik w przypadku obecności innych antygenów podobnych do antygeny wirusa FeLV. Należy liczyć się z wynikami fałszywie dodatnimi i ujemnymi.

**Reakcja łańcuchowa polimerazy (PCR).** Reakcja łańcuchowa polimerazy (PCR) to technika molekularna pozwalająca na amplifikację fragmentów DNA lub RNA w warunkach laboratoryjnych. Jest ona szczególnie czuła i pozwala na wykrycie bardzo małych ilości materiału genetycznego, jest w stanie wykryć wirusa we krwi nawet w przypadku braku aktywnej wirerii (18, 25). Obecnie badania te stanowią złoty standard w wykazywaniu obecności FeLV. W diagnostyce zakażenia można zastosować cztery metody powyższego badania: konwencjonalny PCR, nPCR (nested PCR) (1) ilościowy PCR Real-Time (RT-PCR) oraz reakcję łańcuchową polimerazy z odwrotnym transkryptem (RT-PCR) (14, 18, 32). We wszystkich przypadkach najpierw należy wyizolować całkowite DNA z badanego materiału, a następnie zamplifikować fragmenty kwasu nukleinowego charakterystyczne dla genu FeLV.

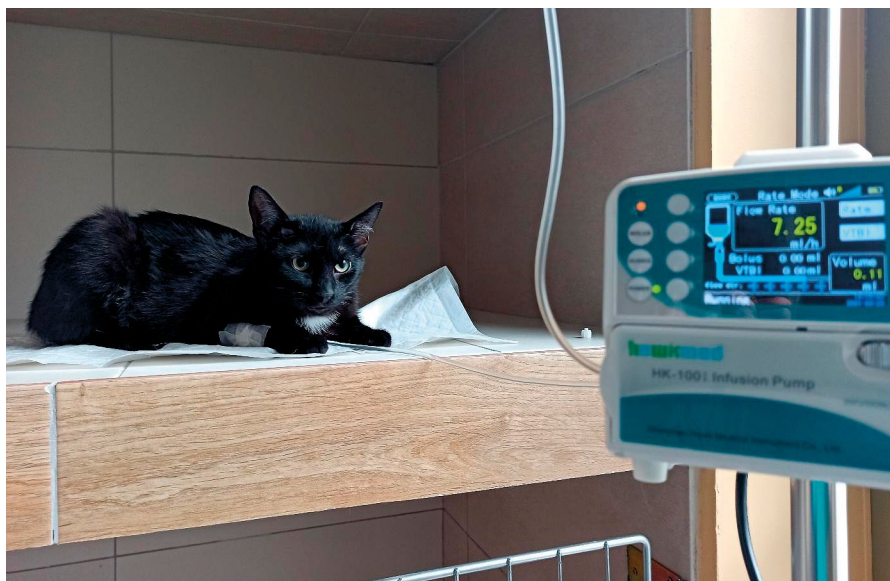
Nested PCR to technika polegająca na przeprowadzeniu dwóch kolejnych odrębnych reakcji PCR w celu zwiększenia czułości standardowej techniki amplifikacji wybranego fragmentu DNA lub RNA. W pierwszej reakcji używa się uniwersalnych starterów, a w drugiej – specjalnie zaprojektowanych par starterów, komplementarnych do fragmentu DNA lub RNA wyizolowanego i powielonego w pierwszej reakcji. Jest to często stosowana w diagnostyce zakażenia wirusem FeLV metoda, ponieważ pozwala na wykrycie wirusa we krwi nawet pomimo niskiego miana (13). W przypadku RT-PCR ilość otrzymanego materiału jest monitorowana w czasie rzeczywistym, co pozwala na określenie stopnia zakażenia. Natomiast reakcja PCR z odwrotnym transkryptem umożliwia wykrycie i zliczenie kopii genomu FeLV w próbce biologicznej. Polega na wyizolowaniu RNA z próbki biologicznej, a następnie przeprowadzeniu reakcji odwrotnej transkrypcji (RT) i reakcji PCR. Jest to metoda szczególnie przydatna do wykrywania FeLV w próbkach pochodzących od kotów, u których stwierdzono jedynie obecność przeciwciał anty-FeLV, a nie samego wirusa. Materiał genetyczny wirusa może zostać wykryty we krwi pełnej, osoczu, surowicy lub ślinie, przy czym wirusowy RNA zawarty w ślinie może zostać wykryty już 2 tygodnie wcześniej niż antygen p27 we krwi (18). Za pomocą tej metody FeLV można wykryć we krwi lub ślinie już tydzień po ekspozycji, wada tych testów są jednak wysokie koszty oraz czas potrzebny do uzyskania wyniku (1-3 dni).

## Leczenie

Dotychczas nie opracowano skutecznego leczenia celowanego w przypadku zakażenia wirusem FeLV. Wynika to między innymi z niskiej efektywności znanych leków przeciwwirusowych w terapii białaczki kotów, ponadto stosowanie niektórych z nich wiąże się z wystąpieniem poważnych skutków ubocznych. Najnowsze badania wskazują, że w hodowlach komórkowych hamowanie replikacji wirusa powodują: tenofovir, raltegravir oraz fozywudyna. Wyniki te jednak

wymagają dalszych badań w kierunku bezpieczeństwa stosowania (27, 31). Duże nadzieje wiąże się z aplikacją innego związku o działaniu antywirusowym – azydodymidyny (AZT). W zakażeniach wywołanych doświadczalnie wykazano, że AZT w dawce 5-10 mg/kg m.c. podawanej doustnie lub podskórnie co 12 godzin hamuje replikację wirusa zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo*, a ponadto może przyczyniać się do poprawy stanu klinicznego pacjenta i zmniejszenia nasilenia wirerii. Należy jednak pamiętać, o ograniczeniach w stosowaniu tego związku, ponieważ zbyt wysoka dawka może spowodować wystąpienie niedokrwistości regeneracyjnej (21). Powszechnie znane w leczeniu kotów zakażonych FeLV są interferony (ludzkie i kocie). Preparat ten hamuje replikację wirusa w warunkach *in vitro*, poprawia stan kliniczny zwierzęcia, przedłużając czas życia, niemniej jednak nie jest w stanie zahamować wirerii (19). Dotychczas przeprowadzone badania kliniczne wykazują, że u kotów po podaniu pozajelitowym zarejestrowanego dla tego gatunku interferonu omega (Virbagen® Omega, Virbac Animal Health) zwierzęta zakażone wykazywały wyższy wskaźnik przeżycia po 9 miesiącach terapii w porównaniu z grupą kontrolną (również zakażoną FeLV) otrzymującą placebo. Nie ma jednak badań, które wykazywałyby, że preparat ten skutecznie niweluje zakażenie FeLV, ponieważ w toku doświadczeń nie określano parametrów wirusologicznych. Wykazano tylko hamowanie wtórnych objawów klinicznych (18). Obecny schemat podawania preparatu Virbagen® Omega obejmuje podania podskórne, 1 raz dziennie przez 5 kolejnych dni w dawce 1 MJ/kg m.c. Należy wykonać trzy oddzielne cykle iniekcji od dnia 0, 14 i 60.

Obecnie leczenie zakażenia wirusem FeLV sprowadza się głównie do terapii objawowej. Ważne jest, aby zapobiegać występowaniu towarzyszących infekcji wtórnych u tych zwierząt. Z uwagi na częstą immunosupresję słuszne wydaje się ograniczenie do minimum stosowania glikokortykosteroidów lub innych leków o działaniu obniżającym status immunologiczny i upośledzającym funkcje szpiku kostnego. Wyjątek stanowią choroby o podłożu autoimmunologicznym oraz niektóre nowotwory. Nie należy zapominać o odpowiedniej płynoterapii (ryc. 3). Towarzyszące wtórne infekcje bakteryjne należy zwalczać przez zastosowanie antybiotykoterapii. Przy silnej anemii czy leukopenii należy rozważyć wykonanie transfuzji krwi (18). W przypadku chłoniaków dozwolone jest użycie chemioterapeutyków, pomimo uzyskanych dotychczas zmiennych efektów leczenia, zwłaszcza w przypadku zwierząt z towarzyszącą wirerią. Generalnie u tych



Ryc. 3. Kot w czasie typowej terapii objawowej białaczki. Odpowiednie nawodnienie jest potrzebne do utrzymania homeostazy organizmu (fot. J. Zdziennicka)

ostatnich ze względu na spowodowaną przez chemioterapeutyki dodatkową supresję funkcji szpiku kostnego rokowanie jest złe (20).

### Profilaktyka

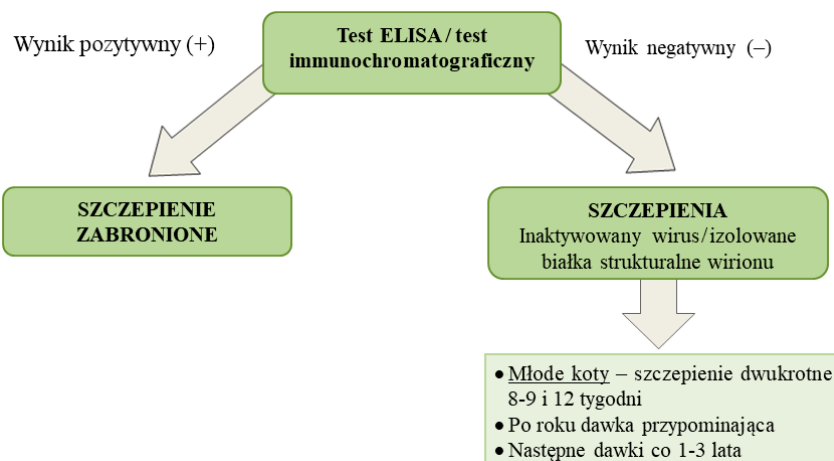
W przypadku zakażenia FeLV kluczową rolę odgrywa profilaktyka, którą można podzielić na sanitarną i medyczną. Pierwsza z nich obejmuje m.in. stosowanie środków dezynfekcyjnych oraz detergentów, na które wirus ten wykazuje wysoką podatność. Ważna jest izolacja kotów FeLV-pozytywnych od FeLV-negatywnych. Należy również regularnie badać koty. Przyjmuje się, że profilaktyka kotów zakażonych FeLV powinna obejmować kontrolne przeglądy u lekarza weterynarii co najmniej raz na 6 miesięcy (badanie kliniczne i hematologiczne), natomiast badania biochemiczne i moczu zalecane jest raz na rok (20). Należy ograniczyć wszelkie bodźce stresowe, związane np. z brakiem własnego miejsca, odpowiedniej diety czy kuwety. Osobniki zakażone oraz nosiciele powinny się eliminować ze stada i nie dopuszczać do ich rozmnażania. Niesterylizowane kocury i kotki należy poddać tym zabiegom, aby ograniczyć reakcje stresowe związane z rują oraz pogryzienia (20, 31).

Profilaktyka medyczna opiera się głównie na szczepieniach. Warto pamiętać, że szczepionki nie gwarantują całkowitej ochrony przed zakażeniem, ale mogą znacząco zmniejszyć nasilenie oraz progresję choroby (3). Powszechnie stosowane szczepionki zawierają inaktywowanego wirusa z adjuwantem bądź izolowane białka strukturalne wirionu uzyskane za pomocą inżynierii genetycznej. Dostępne na polskim rynku preparaty do uodparniania przeciwko białaczce kociej to: Purevax FeLV oraz Nobivac LeuFel. Pierwsza z nich jest to szczepionka żywa, zawierająca żywy antygen (vCP97) wirusa białaczki kociej rekombinowanego w wirusie Canarypox, wykazującego ekspresję genów *env* i *gag* wirusa białaczki kotów FeLV-A. Z kolei

Nobivac LeuFel jest szczepionką inaktywowaną, zawierającą oczyszczone białko p45 wirusa białaczki kociej – antygen otoczkowy uzyskany drogą rekombinacji genetycznej szczepu *E. coli*. Szczepienia te obejmują podanie podskórne 1 ml preparatu. Wykonuje się je jedynie u zwierząt klinicznie zdrowych z wykluczeniem samic ciężarnych i w okresie laktacji. W obydwu przypadkach często jako skutek uboczny iniekcji powstaje mały guzek znikający po upływie 1-4 tygodni. Przed zaszczepieniem warto wykonać test ELISA lub immunochromatograficzny, który potwierdzi brak obecności wirusa w organizmie. Młode koty powinno się szczepić dwukrotnie: w wieku 8-9 i 12 tygodni, a po roku podaje się dawkę przypominającą. Kolejne dawki w zależności od rodzaju użytej szczepionki mogą być powtarzane co 1-3 lata (24, 31). Za początek powstawania odporności uważa się okres 2-3 tygodni po pierwszym szczepieniu (24) (ryc. 4). Preparaty te nie wpływają na wyniki testów diagnostycznych w kierunku białaczki (11).

### Piśmiennictwo

- Addie D.: Feline leukemia and immunodeficiency virus (FeLV & FIV) tests. University of Glasgow 2017, 1-15.
- Aiello S. E., Mays A., Amstutz H. E., Anderson D. P., Armour S. J., Jeffcott L. B., Loew F. M., Wolf A. M.: The Merck Veterinary Manual. Merck & C.O., INC. Merial Limited 1998.
- Briggs M. B., Ott R. L.: Feline leukemia virus infection in a captive cheetah and the clinical and antibody response of six captive cheetahs to vaccination with a subunit feline leukemia virus vaccine (1986). JAVMA (USA) 1987, 189 (9), 1197-1199.
- Cano-Ortiz L., Tochetto C., Roehe P. M., Franco A. C., Junqueira D. M.: Could phylogenetic analysis be used for feline leukemia virus (FeLV) classification? Pub. Med. 2022, 14 (2), 249.
- Carmichael K. P., Bienze D., McDonnell J. J.: Feline leukemia virus-associated myelopathy in cats. Vet. Pathol. 2002, 39 (5), 536-545.
- Chiu E. S., Hoover E. A., Vande Woude S.: A retrospective examination of feline leukemia subgroup characterization: viral interference assays to deep sequencing. PMC PubMed. Viruses 2018, 10 (1), 1-12.
- Dernell W. S., Straw R. C., Withrow S. J.: Tumors of the skeletal system, [w:] Withrow S. J., McEwen E. G. (ed.): Small animal clinical oncology. 3<sup>rd</sup> edit., W. B. Saunders Company, Philadelphia 2001, s. 378-417.
- Erbeck K., Gagne R. B., Kraberg S., Chiu E. S., Roelke-Parker M., Vonde Woude S.: Feline leukemia virus (FeLV) endogenous and exogenous recombination events result in multiple felv-b subtypes during natural infection. J. Virol. September 2021, 95 (18).
- Gleich S., Hartmann K.: Hematology and serum biochemistry of feline immunodeficiency virus-infected and feline leukemia virus-infected cats. J. Vet. Intern. Med. 2009, 23 (3), 552-558.
- Gliński Z., Kostro K.: Choroby zakaźne psów i kotów. PWRiL, Warszawa 2005, wyd. 1.
- Greene C. E.: Choroby zakaźne psów i kotów. Galaktyka 2010, s. 130.
- Hartmann K.: Clinical aspects of feline retroviruses. Viruses MDPI 2012, 4 (11), 2684-2710.
- Hoffman-Lehman R., Hartmann K.: Feline leukaemia virus infection: A practical approach to diagnosis. J. Feline Med. Surg. 2020, 22 (9), 831-846.
- Hoffmann-Lehmann R., Huder J. B., Gruber S., Boretta F., Sigrist B., Lutz H.: Feline leukemia provirus load during the course of experimental infection and in naturally infected cats. J. Gen. Virol. 2001, 82, 1589-1596.
- Iwan E., Szczotka M., Kuźmiak J.: Retrowirusy i ich znaczenie w zakażeniach zwierząt. Życie Wet. 2015, 90 (2), 85-90.
- Kohn B., Weingart Ch., Eckmann V., Ottenjann M., Leibold W.: Primary immune-mediated hemolytic anemia in 19 cats: diagnosis, therapy, and outcome (1998-2004). J. Vet. Intern. Med. 2006, 20 (1), 159-166.



Ryc. 4. Schemat postępowania profilaktycznego – program szczepień przeciwko FeLV u kotowatych

- Lacharaje S., Techangamsuwan S., Chaichanawongsaraj N.: Rapid characterization of feline leukemia virus infective stages by a novel nested recombinase polymerase amplification (RPA) and reverse transcriptase-RPA. Scientific Report 2021, 22023 (11).
- Little S., Levy J., Hartmann K., Hofmann-Lehmann R., Hosie M., Olah G., St Denis K.: 2020 AAEP feline retrovirus testing and management guidelines. J. Feline Med. Surg. 2020, 22 (1), 5-30.
- Lutz H., Addie D., Belák S., Boucraut-Baralon C., Egberink H., Frymus T.: Zakażenie wirusem białaczki kotów. Wytyczne Europejskiej Rady Ekspertów ds. Chorób Kotów. Cz. I. Weterynaria po Dyplomie 2018, 05.
- Lutz H., Addie D., Belák S., Boucraut-Baralon C., Egberink H., Frymus T.: Zakażenie wirusem białaczki kotów. Wytyczne Europejskiej Rady Ekspertów ds. Chorób Kotów. Cz. II. Weterynaria po Dyplomie 2018, 06.
- Lutz H., Addie D., Belák S., Boucraut-Baralon C., Egberink H., Frymus T., Gruffydd-Jones T., Hartmann K., Kosie M. J., Lloret A., Marsiloi F., Pennisi M. G., Radford A. D., Thiry E., Truyen U., Horzinek M. C.: Feline Leukaemia: ABCD guidelines on prevention and management. J. Feline Med. Surg. 2009, 11 (7), 565-574.
- Meichner K., Kruse B., Hirschberger J., Hartmann K.: Changes in prevalence of progressive feline leukemia virus infection in cats with lymphoma in Germany. Vet. Rec. 2012, 171, 348.
- Nowicka J., Nahaczewska W., Owczarek H., Woźniak M.: Zmniejszona aktywność prolidazy w nowotworach mieloproliferacyjnych. Adv. Clin. Exp. Med. 2012, 21 (6), 767-777.
- OIE Reports 2021 FELINE LEUKAEMIA VIRUS. Aetiology, Epidemiology Diagnosis, Prevention and Control. Potential Impacts of Disease Agent Beyond Clinical Illness References.
- Pare A., Ellis A., Jette T.: Clinicopathological findings of FeLV – positive cats at a secondary referral center in Florida, USA (2008-2019). Plos One 2022, 1-11.
- Sapierzyński R.: Nowotwory narządu ruchu u psów i kotów. Część II. Chrzęstniakomięsak, kostniakochrzęstniakomięsak wielopłakowowy i osteochondromatoza kotów. Życie Wet. 2005, 80 (10), 551-559.
- Scherk M. A., Ford R. B., Gaskell R. M., Hartmann K., Hurley K. F., Lappin M. R., Levy J. K., Little S. E., Nordone S. K., Sparkes A. H.: Disease information fact sheet feline leukemia virus. IFMS 2013, 15, 1-3.
- Shimoda T., Shiranaga N., Mashita T., Hasegawa A.: Chronic myelomonocytic leukemia in a cat. J. Vet. Med. Sci. 2000, 62, 195-197.
- Stiles J.: Ocular manifestations of feline viral diseases. The Veterinary Journal. 2014, 201 (2), 166-173.
- Stuetzer B., Simon K., Lutz H., Majzoub M., Hermanns W., Hirschberger J., Sauter-Louis C., Hartmann K.: Incidence of persistent viraemia and latent feline leukaemia virus infection in cats with lymphoma. J. Feline Med. Surg. 2001, 13, 81-87.
- Sykes J. E., Hartmann K.: Canine and feline infectious diseases. Elsevier Inc. 2013, 224-238.
- Torres A. N., Mathiason C. K., Hoover E. A.: Re-examination of feline leukemia virus: Host relationships using real-time PCR. Virology 2005, 332 (1), 272-283.
- Willett B. J., Hosie M. J.: Feline leukaemia virus: half a century since its discovery. Vet. J. 2013, 195 (1), 16-23.

Autor korespondencyjny: dr Joanna Zdziennicka, Przychodnia Weterynaryjna LOVET, Aleja Żołnierzy I Armii Wojska Polskiego 11, 22-100 Chełm; e-mail: joanna.michalska15@gmail.com