

FIV E FELV: GUIDA PRATICA AD UN CORRETTO APPROCCIO DIAGNOSTICO

***Nicola Decaro, DVM, PhD, Professore Ordinario di Malattie Infettive degli Animali
Dipartimento di Medicina Veterinaria, Università degli Studi di Bari***

L'immunodeficienza felina e la leucemia felina sono infezioni, generalmente ad andamento cronico, causate da due retrovirus del gatto, il virus della immunodeficienza felina (FIV) ed il virus della leucemia felina (FeLV). Tali infezioni, pur essendo caratterizzate da aspetti clinici peculiari, riconoscono spesso una presentazione sovrapponibile, caratterizzata da anemia, trombocitopenia, linfadenomegalia, febbre, dimagrimento progressivo, immunosoppressione, infezioni intercorrenti (stomatiti, gengiviti, dermatiti, ecc.), segni neurologici e/o oculari, sviluppo di forme tumorali (soprattutto in caso di FeLV) e richiedono, pertanto, un corretto approccio diagnostico. Inoltre, si va consolidando sempre più la tendenza ad uno screening di routine dei gatti che sono sottoposti a visita clinica, in modo da diagnosticare per tempo l'infezione e garantire così sia la definizione di un possibile piano terapeutico che l'attuazione di idonee misure di controllo per evitare il diffondersi del patogeno (specie in ambienti quali gattili ed allevamenti). La diagnosi di infezione retrovirale nel gatto presenta aspetti critici, frequentemente sottovalutati, se non completamente ignorati dai veterinari, che è bene conoscere prima di intraprendere un qualunque percorso diagnostico.

Nella pratica ambulatoriale è molto diffuso l'utilizzo di test rapidi, basati su tecniche ELISA o immunocromatografiche, che, nella maggior parte dei casi, permettono la diagnosi simultanea ed in pochi minuti delle infezioni sostenute da FIV e FeLV. Tali test, comunemente effettuati sul sangue intero dei gatti con sospetta infezione retrovirale, hanno un diverso approccio a seconda del tipo di retrovirus che vanno ad identificare. Nel caso di FIV si tratta, infatti, di un test sierologico che ricerca gli anticorpi diretti nei confronti di alcune proteine virali (in genere la p24 e/o la proteina transmembranaria). Nel caso di FeLV, invece, si tratta di un test virologico, che rileva l'antigenemia, cioè la presenza nel sangue di un antigene virale, la proteina p27, la quale è secreta dalle cellule infette da virus in attiva replicazione. La differenza nel diverso approccio diagnostico (sierologico per FIV e virologico per FeLV) nasce dal diverso comportamento biologico dei due virus, nonché dalla diversa disponibilità di vaccini sul mercato. Analogamente a quanto succede con il virus dell'immunodeficienza umana, FIV, una volta infettato il gatto, non l'abbandonerà per tutto il resto della vita (infezione persistente), per cui la presenza di anticorpi specifici indica la contemporanea presenza del virus nell'organismo. Inoltre, sul mercato italiano non sono disponibili vaccini per FIV (sulla cui efficacia ci sono comunque notevoli perplessità nella comunità scientifica internazionale), per cui non esiste una possibilità di interferenza da parte di anticorpi indotti dalla vaccinazione. Al contrario, nel caso di FeLV è possibile osservare una "guarigione" virologica, nel senso che una certa percentuale di gatti (gatti con viremia transitoria) possono superare la fase di infezione replicativa (l'unica in grado di causare la malattia), per cui, dopo un periodo di 2-16 settimane, non vi è più traccia di antigeni virali nel sangue ed il soggetto può (generalmente) considerarsi "guarito". Tali soggetti, tuttavia, continueranno ad albergare il DNA provirale di FeLV all'interno dei leucociti circolanti, anche se tale condizione nella maggior parte dei casi non porta mai allo sviluppo di forme cliniche FeLV-associate. La presenza di anticorpi, pertanto, può non essere indice di infezione replicativa e quindi di malattia causata da FeLV, né, tantomeno, di possibile escrezione virale (ai fini dell'adozione di adeguate misure igienico-sanitarie). Inoltre, sono disponibili per FeLV diverse tipologie di vaccini, per cui la presenza di anticorpi può indicare anche una vaccinazione pregressa.

I test rapidi rappresentano solo un primo, ma a volte non esaustivo, approccio alla diagnosi di FIV e FeLV. Questi test infatti possono presentare innanzitutto un problema di specificità, in quanto alcuni soggetti (pochi per la verità) possono risultare positivi pur non essendo infetti (falsi positivi). La positività al test va quindi interpretata alla luce della prevalenza delle infezioni retrovirali nelle diverse aree geografiche, per cui richiede una conferma da parte del laboratorio diagnostico specie nelle zone in cui FIV e/o FeLV hanno una scarsa circolazione. Per quanto riguarda FIV, bisogna considerare che il test può risultare negativo (falso negativo) nelle fasi precoci dell'infezione (circa 60-70 giorni dall'esposizione, ma in alcuni casi sporadici anche fino a 6 mesi dopo), quando il virus è già presente nell'organismo, ma il sistema immunitario non ha ancora risposto con una adeguata produzione anticorpale. Inoltre, la positività al test rapido per FIV deve essere presa con estrema cautela nel caso di gattini di età inferiore alle 16 settimane e, in casi eccezionali, addirittura fino a 6 mesi, perché, qualora questi siano nati da madri infette, tale positività può essere causata dalla prolungata persistenza degli anticorpi materni pur in assenza di infezione congenita. Nel caso di FeLV, invece, il test può dare falsi negativi in alcune circostanze patogenetiche particolari, quali la latenza midollare e le localizzazioni atipiche (mammaria, uterina, oculare). In queste situazioni, il virus può essere associato a forme cliniche (per esempio, trombocitopenia in corso di latenza midollare), ma spesso non vi è presenza di antigeni virali in circolo (test rapido negativo) perché la replicazione è confinata in alcuni distretti dell'organismo. In tutte le situazioni descritte in precedenza, il ricorso a test molecolari (PCR convenzionale e real-time PCR) è fortemente consigliato per arrivare ad una diagnosi di certezza. Le tecniche di biologia molecolare, infatti, si basano sulla ricerca dell'acido nucleico dei virus e, generalmente, risultano maggiormente specifiche e sensibili rispetto alle metodiche tradizionali. Tuttavia, anche i test molecolari possono presentare criticità e, specie nel caso di FeLV, richiedono un'attenta interpretazione dei risultati. Per quanto riguarda FIV, bisogna considerare che esistono diversi genotipi (*clade*), per cui non tutti i protocolli utilizzati sono in grado di rilevare con uguale efficienza i diversi ceppi in circolazione. La situazione è ancora più complessa per FeLV, in virtù dell'esistenza di gatti che superano la fase replicativa dell'infezione. In questi soggetti, come già accennato, il DNA provirale resterà sempre integrato nei leucociti, anche se essi non svilupperanno mai alcuna forma clinica FeLV-associata nel corso della loro vita. Pertanto, per FeLV una positività al test PCR (per DNA provirale) deve sempre essere interpretata alla luce della sintomatologia clinica e delle alterazioni dei parametri emato-biochimici. Inoltre, nel caso dei test molecolari per FeLV è opportuno effettuare non solo la ricerca del DNA provirale nei leucociti circolanti (sangue intero), ma anche la ricerca dell'RNA virale nella saliva (tampone orale) mediante RT-PCR (Reverse Transcriptase-PCR) o real-time RT-PCR. Infatti, solo in corso di infezione attiva si assiste alla replicazione del virus, con formazione di nuove particelle virali complete (virioni), le quali contengono RNA genomico. Le nuove particelle virali sono poi eliminate all'esterno mediante secreti ed escreti, principalmente mediante la saliva. Va, infine, considerato che la positività al test RT-PCR effettuato su tampone orale (esattamente come quella ottenuta con i test rapidi) si riscontra anche nei gatti con viremia transitoria, per cui se la positività non è associata a segni clinici, il test va ripetuto dopo 6 settimane e, in caso di nuova positività, dopo altre 10 settimane. Solo a fronte di questa ulteriore positività (ottenuta mediante RT-PCR o test rapido), il gatto può essere considerato come infetto in maniera persistente e candidato a sviluppare forme cliniche FeLV-associate. E' bene precisare che la vaccinazione per FeLV non può interferire con i test diagnostici (test rapido e biologia molecolare), in quanto i vaccini in commercio sono inattivati, a subunità o ricombinanti, per cui incapaci di produrre p27 o sintetizzare acidi nucleici (DNA provirale e RNA genomico).

In conclusione, per la diagnosi di laboratorio delle infezioni retrovirali del gatto è sempre opportuno processare due distinti campioni biologici, il sangue intero ed il tampone orale. Per la diagnosi di FIV, la sola PCR (o real-time PCR) per la ricerca del DNA provirale nel campione di sangue intero è sufficiente, in linea generale, per confermare od escludere la presenza del virus, mentre per FeLV è sempre meglio effettuare sia la PCR (o real-time PCR) sul sangue intero per la

ricerca del DNA provirale, sia la RT-PCR (o real-time RT-PCR) per la ricerca dell'RNA genomico nel tampone orale.

Approfondimenti bibliografici

Hartmann K. Feline leukemia virus infection. In: Greene CE, ed. Infectious Diseases of the Dog and Cat, 4th edition. Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, 2012, pp 108–36.

Hosie MJ, Addie D, Belák S, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Frymus T, Gruffydd-Jones T, Hartmann K, Lloret A, Lutz H, Marsilio F, Pennisi MG, Radford AD, Thiry E, Truyen U, Horzinek MC. Feline immunodeficiency. ABCD guidelines on prevention and management. J Feline Med Surg. 2009 Jul;11(7):575-84.

Lutz H, Addie D, Belák S, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Frymus T, Gruffydd-Jones T, Hartmann K, Hosie MJ, Lloret A, Marsilio F, Pennisi MG, Radford AD, Thiry E, Truyen U, Horzinek MC. Feline leukaemia. ABCD guidelines on prevention and management. J Feline Med Surg. 2009 Jul;11(7):565-74.

Sellon RK, Hartmann K (2012) Feline immunodeficiency virus infection. In: Greene CE, ed. Infectious diseases of the dog and cat, 4th edition. Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, 2012, pp 138–49.