

ENFERMEDADES POR INMUNOSUPRESIÓN ASOCIADAS AL VIRUS DE LA LEUCEMIA FELINA.

R. Rivas Maldonado, D. I. Ginel Pérez
M^a S. Camacho Quesada

Clínica Veterinaria Nerja
Chaparil n^o 3 Edf. Terrazas II bajos
29780 Nerja (Málaga)

RESUMEN

Este trabajo trata de resaltar la importancia del síndrome de inmunosupresión/mielosupresión inducido por el virus de la leucemia felina (FeLV), frente a la patología tumoral más característica y divulgada. Se realiza una revisión de las principales enfermedades asociadas a este síndrome citosupresivo, diagnosticándose por primera vez la asociación clínica de coccidiosis (*Cystoisospora felis*) y de FeLV en una colonia de gatos afectados por FeLV. Finalmente, se comentan los aspectos más destacados del tratamiento y prevención de esta importante virosis felina.

Palabras clave: Inmunosupresión; FeLV; *C. felis*.

ABSTRACT

The aim of this work is to highlight the clinical relevance of the immunosuppressive/myelosuppressive syndrome induced by the feline leukemia virus (FeLV) as opposed to the better known and reported tumoral pathology. The main diseases associated to this cytosuppressive syndrome are revised, reporting for the first time the clinical association between FeLV and feline coccidiosis (*Cystoisospora felis*) in a FeLV affected cattery. Finally, we comment on the more relevant aspects about treatment and prevention of this major feline virosis.

Key words: Immunosuppression; FeLV; *C. felis*.

INTRODUCCIÓN.

Las virosis son con diferencia las enfermedades infecciosas más importantes del gato en términos de morbilidad y mortalidad⁽¹⁰⁾. Dentro de ellas, la infección producida por el virus de la leucemia felina (FeLV) es la virosis que con más frecuencia produce la muerte del animal⁽⁴⁵⁾, hasta el punto de ser la principal causa de mortalidad felina después de los accidentes traumáticos⁽⁶⁶⁾.

Los síntomas de infección por el FeLV aparecen sólo en gatos que mantienen una viremia persistente, actuando el FeLV con carácter patógeno sólo en las células linfo-hematopoyéticas. La enfermedad puede manifestarse con carácter proliferativo (neoplasias), o por el contrario con carácter supresivo cursando con anemia, aplasia medular e inmunosupresión^(9,33).

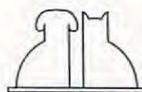
Una de las principales conclusiones de los trabajos sobre la epidemiología y clínica del FeLV ha sido su asociación no sólo con leucemia y otros tumores hematopoyéticos, sino también con enfermedades no tumorales como anemia, enteritis, inmunodeficiencia e infertilidad como manifestaciones de mielosupresión e inmunodepresión^(33, 34, 39) conocidas como síndrome citosupresivo, y que constituye la primera causa de muerte en gatos FeLV (+)⁽²⁸⁾.

Por este motivo, el presente trabajo no se ocupa de los procesos neoplásicos asociados a FeLV, sino que revisa los aspectos generales de la enfermedad para centrarnos más en profundidad en las enfermedades asociadas a inmunosupresión y en general al síndrome citosupresivo inducido por el FeLV, comentando los casos clínicos que hasta este momento hemos tenido la oportunidad de observar.

REVISIÓN DE LA ENFERMEDAD POR FeLV.

Etiología. El FeLV se descubrió en Escocia en 1964 en un gato con linfosarcoma^(19, 33). Se caracterizó, rápidamente, como un virus oncogénico asociado a enfermedades neoplásicas y a enfermedades por inmunodeficiencia⁽⁵¹⁾.

Actualmente se clasifica dentro de la familia Retroviridae debido a que posee la enzima transcriptasa inversa, que le permite copiar su cadena simple de ARN en una cadena complementaria de ADN de doble cadena que se inserta en el genoma del hospedador^(19, 66). En esta familia se incluyen también el virus endógeno RD-114 no patógeno, el virus del sarcoma felino (FeSV), el virus formador de sincitios felino (FeSFV) y el



virus de la inmunodeficiencia felina (FIV)^(19, 52). El FeLV es un virus oncogénico no citopático, es decir, la célula infectada no es destruida y continúa reproduciéndose^(19, 47, 66).

Su estructura es típica de un retrovirus con tres componentes principales: un genoma de ARN, un núcleo de proteínas de forma esférica y una envoltura de espículas proteicas que sustentan estructuras esféricas compuestas de glucoproteínas. Los anticuerpos (Ac) frente a la envoltura de glucoproteínas son Ac neutralizantes ya que son capaces de inactivar el virus^(19, 33).

La patogenia de la infección por FeLV depende, como en muchas enfermedades infecciosas, de la dinámica entre el virus y la respuesta inmune del hospedador⁽³⁹⁾. En este sentido, hay una serie de factores que son determinantes (Tabla I) especialmente la edad^(31, 35, 39, 45, 48, 57).

Transmisión y vías de infección. Al contrario que el FIV, el FeLV se transmite fácilmente por contacto directo no necesariamente agresivo^(19, 20, 39, 48). Además, se considera importante que exista una exposición prolongada⁽³⁹⁾. La principal vía de infección es la horizontal sobre todo directa a través de la saliva⁽¹⁹⁾, secreción nasal, orina^(14, 20, 45), heces⁽¹⁴⁾, parásitos hematófagos y transfusiones sanguíneas⁽²⁰⁾. Otras vías indirectas son alimentos o utensilios contaminados (ropa, personas) y la transmisión vertical vía placenta⁽³³⁾. Se ha calculado que el 90% de los gatos nacidos de una hembra FeLV (+) son a su vez FeLV (+), mientras que si la madre padece una infección latente sólo el 2% de los gatos nacen infectados⁽¹⁹⁾.

La patogenia de la infección sigue un desarrollo secuencial (Tabla II) más o menos complejo, aunque básicamente la infección puede evolucionar de dos formas: infección regresiva autolimitante, y con menos frecuencia, infección progresiva y persistente^(33, 48) influyendo los factores antes citados (Tabla I). El virus ingresa por el epitelio faríngeo y se replica en linfocitos de los ganglios linfáticos locales de la cabeza y cuello⁽¹⁹⁾. La mayoría de gatos eliminan la infección en este punto y se inmunizan. En los gatos donde la respuesta inmune no es eficaz, el virus se extiende al resto del tejido linfoide y médula ósea, replicándose en linfocitos, neutrófilos, megacariocitos y células progenitoras de eritrocitos, siempre en células que se dividan rápidamente^(48, 56, 57). En una típica viremia persistente, el virus penetra en la sangre libre o incluido en los leucocitos infectados, el gato se convierte en virémico y lo más pro-

bable es que lo siga siendo toda su vida^(19, 20). En pocas semanas se produce la infección de las células epiteliales de glándulas salivares, tracto respiratorio, gastrointestinal y páncreas. Desde aquí, las partículas víricas pasan al medio ambiente, aunque también pueden aislarse en tejido ovárico, placentario y en la leche^(19, 20, 48).

Prevalencia. Los gatos con viremia persistente no son muy frecuentes en la población general de felinos sanos. Aunque se ha calculado que, en criaderos infectados por el FeLV, hasta un 30% de los gatos sanos están infectados de forma persistente, en la población general y especialmente en gatos que viven aislados, sin contacto continuo con el FeLV, esta cifra disminuye hasta el 1-2%^(19, 45).

Un aspecto fundamental en la epidemiología de la leucemia felina son los gatos portadores en estado de latencia; entendiendo como portador aquel individuo con una infección persistente clínicamente inaparente⁽⁵⁸⁾. Estos animales en estado de infección latente son negativos a las pruebas IFA, pero mantienen el virus en células de médula ósea y son positivos a las pruebas ELISA que detectan el Ag en sangre, recibiendo el nombre de "gatos discordantes"⁽³²⁾.

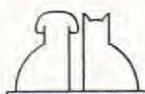
Los estudios realizados indican que los gatos con infecciones latente no eliminan el virus^(42, 63) salvo en casos excepcionales y sólo a través de la leche, sin que pueda detectarse el virus en saliva o sangre⁽³²⁾. Además, este estado de latencia se considera una fase previa a la recuperación⁽⁴⁸⁾ y se mantiene gracias a la presencia de Ac neutralizantes⁽⁴²⁾, cuando este estado supresivo se altera, por ejemplo tratando los gatos con altas dosis de glucocorticoides, el virus se reactiva⁽³²⁾. Si por el

Tabla I. Factores determinantes en el establecimiento de viremia persistente^(31, 48, 39).

Edad	Menos de 16 semanas => viremia 50% de gatos infectados tienen < de 5 años
Raza	> Gatos de pelo corto > Razas puras: Siamés, Abisimios, Azul ruso
Ambiente	> Malas condiciones higiénico sanitarias > Criaderos o residencias.
Otras enfermedades inmunosupresivas	
Dosis y genotipo del virus	
Duración del contacto	
Factores genéticos sin determinar	

Tabla II. Datos numéricos importantes en relación con la patogenia del FeLV ^(31, 42, 45).

Tiempo de incubación	4 a 30 semanas o más
Aparición de viremia	2 a 8 semanas
Virus en saliva	10 a 14 días post-viremia
Duración viremia pasajera	1 - 2 días a 8 semanas



contrario este estado de latencia se mantiene, cuando la población de células infectadas abandona la médula ósea ésta quedaría libre del virus. Además cualquier célula que expresara los Ag víricos sería destruida por el sistema inmune de estos animales⁽⁵⁰⁾.

Respuesta inmune e inmunosupresión. La inmunidad frente al FeLV está marcada por la presencia de varias categorías diferentes de Ag: a) Ag de envoltura, b) Ag internos y c) el FOCMA ⁽¹⁹⁾.

a) El principal Ag de envoltura es una glucoproteína de 70.000 daltons (gp70), y el componente menor una proteína de 15.000 daltons (p15E). La p15E está embebida en la envoltura lipoproteica del virus dando soporte a la gp70. La unión de los Ac a la gp70 impide la infección, bien bloqueando la adhesión del virus a los receptores celulares o bien alterando el proceso de penetración subsiguiente^(35, 39). El interés de estos Ac neutralizantes es que los gatos que se recuperan de la infección, tienen una respuesta especialmente fuerte contra la gp70^(35, 39). Sin embargo, aunque estos Ac protegen contra la inmunosupresión, no impiden el desarrollo de neoplasias^(19, 33, 39, 66).

b) Los Ag internos son útiles para el diagnóstico. Existen 4 proteínas antigénicas internas del FeLV (p27, p15, p12, p10), que se producen en gran cantidad en el citoplasma de las células infectadas y pueden detectarse en los leucocitos infectados por la técnica de IFA o como Ag solubles en el plasma mediante la prueba ELISA^(19, 39).

c) Finalmente, el FOCMA, acrónimo inglés del Antígeno de Membrana Celular asociado a oronavirus felino, está presente en las membranas celulares de las células infectadas por el FeLV y que se han transformado en células neoplásicas (linfoma, eritroleucemia, y leucemia mielógena). Curiosamente, el FOCMA está presente en las células de linfomas de gatos tanto FeLV (+) como el FeLV (-) pero nunca en las células normales, por lo que se ha especulado con que el FeLV sea la causa de todos los linfomas felinos^(19, 33).

Los gatos que producen Ac frente al FOCMA están protegidos del desarrollo de neoplasias inducidas por FeLV pero no de sufrir la infección y de padecer el resto de enfermedades no-neoplásicas asociadas al FeLV. Por tanto, los tests para detectar Ac específicos para el FOCMA son de poco interés clínico, sobre todo porque gatos FOCMA (+) con altos títulos también pueden desarrollar neoplasias^(19, 32, 33); incluso se ha comprobado

Tabla III. Categorías en la infección por FeLV del gato⁽²⁸⁾.

Categoría	ELISA	IFA	VN Ac	FOCMA	Frecuencia	Contagioso
0 No expuesto	-	-	-	-	-	-
1 Viremia	+	+	-	-/+	30%	+
2 Regresivo	-	-	+	+	60%	-
3 Viremia Trans.	+	-/+*	-/+	-/+	30%**	-
4 Atípico	-	-/+*	-/+	+	5%	-/+

* Puede ser negativo (más frecuente) o presentar un bajo porcentaje de células positivas (menos frecuente).

** Incluye 30% de los gatos regresivos.

Evolución: Sólo la categoría 1 desarrolla enfermedades relacionadas con el FeLV, la categoría 4 tiene una evolución atípica y las 2 y 3 no suelen desarrollar enfermedad. VN Ac: Anticuerpos neutralizantes.

cómo los gatos con títulos altos de Ac FOCMA tienen una prevalencia de la enfermedad significativamente mayor⁽⁶⁶⁾.

Algunos autores han establecido un sistema de clasificación de los gatos según su *status* en relación con el FOCMA y los Ac neutralizantes FeLV (Tabla III)^(19, 28).

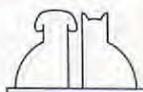
La mayoría de gatos no expuestos a gatos callejeros cuya historia de exposición no se conoce pertenecen a la categoría 1 y son por tanto susceptibles al FeLV; el 42% de gatos expuestos pertenece a la clase 4, mientras que el 58% de gatos expuestos están infectados con el virus o son susceptibles a la infección. Esta clasificación es dinámica y un mismo animal puede pasar de una categoría a otra dependiendo de su respuesta inmune⁽¹⁹⁾.

Aunque el FeLV es responsable del 25 al 33% de todas las neoplasias felinas, el estado de inmunosupresión que induce es la principal causa de muerte al predisponer al hospedador a multitud de infecciones oportunistas^(10, 33, 47, 53, 62). Estas enfermedades asociadas a inmunosupresión producen la muerte del 83% de los gatos con viremia persistente en un período de 3,5 años desde la fecha del diagnóstico inicial^(10, 62). Comparado con los animales sanos, esta cifra supone una tasa de mortalidad 5 veces mayor⁽⁵³⁾.

Los tres mecanismos básicos por los cuales el FeLV produce inmunodeficiencia son⁽⁶⁶⁾:

- Linfopenia y granulocitopenia.
- Proteína de envoltura p15E.
- Formación de complejos inmunes circulantes (CIC).

a) **Linfopenia y granulocitopenia:** El FeLV induce linfopenia por un mecanismo de citotoxicidad dependiente de Ac contra el FOCMA⁽⁶⁶⁾. El resultado es atrofia tímica, deplección linfoide paracortical (células T) a nivel ganglionar y linfopenia persistente con reducción de linfocitos T



La innovación en el tratamiento de la Queratoconjuntivitis Seca

Nuevo

OPTIMMUNE®

Síntomas



LE HARA LLORAR DE ALEGRIA



OPTIMMUNE®
Pomada oftálmica al 0,2% de Ciclosporina

Es un nuevo concepto para el tratamiento de la Queratoconjuntivitis Seca formulado en pomada, que permite tratar la enfermedad de forma específica.

- **Aumenta la producción de lágrimas.**
- **Efecto antiinflamatorio e inmunomodulador.**
- **Mejora los síntomas clínicos.**
- **Suprime el dolor y no tiene efectos secundarios.**
- **EFICACIA DEMOSTRADA:** Los resultados se observan desde la primera semana.

 Schering-Plough
Animal Health Special Pet®  



helper (CD4+) circulantes^(5, 8, 10, 37, 47, 66). Este mecanismo de citotoxicidad FOCMA-mediado, explica por qué los gatos con altos títulos de Ac FOCMA están protegidos contra las enfermedades neoplásicas pero tienen mayor incidencia de otras enfermedades asociadas al síndrome citosupresivo del FeLV^(19, 33, 66).

Los neutrófilos son fundamentales para la defensa contra patógenos oportunistas incluyendo bacterias y hongos⁽³⁸⁾. La destrucción de neutrófilos mediada por el virus también contribuye al estado supresivo del gato y puede conducir a la muerte por infecciones oportunistas^(37, 47). Además, la función de los neutrófilos permanece deprimida después de que los gatos dejan de ser virémicos, lo cual apoya la hipótesis de que los gatos infectados por FeLV no virémicos en estado de latencia pueden sufrir inmunosupresión^(38, 47).

b) **Proteína de envoltura p15E.** La proteína p15E es la principal responsable del grado de inmunosupresión encontrado. Afecta a la inmunidad celular pero especialmente a las células T helper y T supresoras^(16, 66), hasta el punto que la síntesis reducida de IgG y la falta de respuesta proliferativa a mitógenos de células B se atribuye a un defecto en la función de los T helper y no a alteraciones de los linfocitos B^(5, 47). Estas alteraciones aparecen a las 9 semanas postinfección, con una incapacidad para formar Ac en respuesta a Ag solubles⁽⁵¹⁾. Además, la p15E produce alteraciones en la blastogénesis de células T al alterar la recepción de factores de crecimiento, disminuye la respuesta al FOCMA y aumenta el crecimiento de neoplasias, bloquea la conversión de IgM a IgG en la respuesta inmune e inhibe en general la función de linfocitos y neutrófilos^(5, 16, 19, 33, 66). Como consecuencia, los gatos infectados tienen disminuida su capacidad de respuesta inmune celular mientras que la respuesta inmune humoral se vería afectada sólo para Ag dependientes de células T^(8, 10, 37, 47, 62). Además, el virus produce una reducción en la síntesis de T-linfocinas como el interferón-gamma y la interleucina 2 (IL-2)^(10, 47).

La inmunosupresión se favorece por los altos niveles de viremia que permiten la exposición de los linfocitos a la p15E, aunque no es necesario la viremia persistente para que exista inmunodeficiencia⁽⁶⁶⁾.

c) **Formación de complejos inmunes circulantes (CIC):** paradójicamente, la respuesta inmune al FeLV puede ser perjudicial para el hospedador. La producción continua de Ag virales en

los gatos con infección persistente y la respuesta inmune frente a estos Ag produce la formación de CIC, perjudiciales por dos motivos: primero, son inmunosupresores y por tanto favorecen el desarrollo de tumores o de enfermedades asociadas al FeLV; segundo, los CIC son nefrotóxicos y pueden dañar la membrana basal del glomérulo renal produciendo necrosis y glomerulonefritis^(10, 19).

En consecuencia, la elaboración de una respuesta inmune competente frente a agentes infecciosos patógenos está muy comprometida en la gran mayoría de gatos infectados por el FeLV⁽³⁸⁾.

Clínica de la infección por FeLV. Las manifestaciones clínicas de la leucemia felina son muy variadas⁽³⁷⁾. La infección puede producir la muerte en las primeras 4-8 semanas debido a leucopenia e inmunosupresión aguda, especialmente en gatos jóvenes, pero en la mayoría de casos pasan meses o años antes de que la infección se manifieste⁽²⁸⁾. Tradicionalmente se ha prestado más atención a las neoplasias inducidas por el FeLV, quizás por ser alteraciones clínicamente mejor definidas en relación con la infección vírica, mientras que en las enfermedades por inmunosupresión y en el resto de enfermedades relacionadas con el FeLV, establecer esta asociación es a menudo conflictivo.

Los posibles estadios clínicos de la enfermedad pueden resumirse en⁽⁴⁵⁾:

- a) Infección asintomática o inaparente.
- b) Infección sintomática o clínica.
- c) Enfermedad terminal con dos variantes: tumoral o no tumoral.

a) **Infección asintomática o inaparente.** Se caracteriza por la ausencia de síntomas o si existen son poco aparentes. En la mayoría de los gatos se desarrolla un estado inmunitario (anticuerpos neutralizantes contra la gp 70) y la infección es pasajera⁽⁴⁵⁾.

b) **Infección sintomática o clínica.** Se desarrolla en aproximadamente el 3% de casos y cursa con síntomas inespecíficos: anorexia, fiebre y empeoramiento del estado general, linfadenosis y anemia o trombopenia. La duración de los síntomas es de 2 a 16 semanas. La mayoría de gatos superan esta fase y se hacen asintomáticos con viremia crónica⁽⁴⁵⁾.

c) **Enfermedad terminal.** Se presenta después de un período de semanas, meses o años. El cuadro clínico de enfermedad terminal es muy

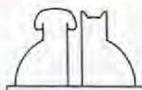


Tabla IV. Enfermedades asociadas al síndrome citosupresivo (19, 45, 55).

Acción directa del virus	Asociadas a inmunosupresión	
Anemia aplásica	Hemobartonelosis	Criptosporidiosis
Leucopenia	Traqueobronquitis	Criptococcosis
Atrofia tímica	Infecciones bacterianas	Poliartritis
Anemia hemolítica	Trombocitopenia	Cistitis
Glomerulonefritis	PIF	Demodicosis
Enteritis	Toxoplasmosis	Gingivitis
Esterilidad	Isosporidiosis	Estomatitis

Tabla V. Incidencia de alteraciones hematológicas y bioquímicas en gatos FeLV (+) afectados de isosporidiosis (N = 9).

Parámetro	Criterio (*)	%	Parámetro	Criterio (*)	%
Leucopenia	5.500/μl	28	Urea	>32 mg/dl	100
Neutropenia	<2.500/μl	0	Bil. tot.	>0.3m mg/dl	100
Linfopenia	<1.500/μl	57	ALP	>210 UI/L	71.4

variable, pero pueden distinguirse dos grupos^(23, 45, 48).

1. Enfermedades proliferativas y neoplásicas (20-33% de gatos): linfoma/linfosarcoma multicéntrico, tímico, alimentario y solitario; leucemia y alteraciones mieloproliferativas.

2. Enfermedades citosupresivas de carácter inespecífico e infecciones compatibles con un estado de inmunosupresión⁽²³⁾. Estas enfermedades son responsables de aproximadamente el 80% de muertes relacionadas con la leucemia felina⁽⁵⁵⁾ y constituyen el objeto de este trabajo.

Síndrome citosupresivo. El síndrome citosupresivo (inmunosupresión-mielosupresión) asociado al FeLV se caracteriza por una alteración inmunológica progresiva con déficit de células T y B^(23, 44). Clínicamente aparece leucopenia, linfopenia, grados variables de anemia, pérdida progresiva

de peso, diarrea persistente e infecciones oportunistas secundarias^(45, 48). La experiencia clínica indica que hay una alta asociación entre FeLV y otras infecciones felinas⁽¹³⁾, tales como septicemias, estomatitis, peritonitis infecciosa felina (PIF), neumonía, hemobartonelosis, toxoplasmosis, micosis sistémicas, etc; infecciones que serían subclínicas en ausencia de la inmunosupresión producida por el FeLV^(47, 62) (Tabla IV).

Resumiendo, las principales enfermedades asociadas al síndrome citosupresivo del FeLV son^(23, 45):

- Inmunosupresión.
- Anemia, leucopenia, trombopenia.
- Enfermedades crónicas inespecíficas.

CASOS CLÍNICOS.

Isosporidiosis asociada a FeLV. En una colonia de aproximadamente 23 individuos se presentaron de forma progresiva, a lo largo de un año, síntomas digestivos básicamente diarreas intensas de carácter mucoso/acuoso y tenesmo, afectando tanto a animales jóvenes como adultos. Los gatos estaban en libertad y mantenían contactos continuos con gatos no controlados, por lo cual se realizó en la mayor parte de ellos un test de diagnóstico para FeLV/FIV (CITE Combo IDEXX Corp. Portland), comprobándose una incidencia de FeLV del 45% aproximadamente, sin ningún animal FIV (+).

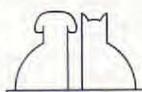
Los animales afectados (N=11) mostraban, además de la diarrea, diversas combinaciones de estomatitis, gingivitis y periodontitis (Figs. 1 y 2), ulceración de la lengua, traqueobronquitis, fiebre, adenopatía moderada y pérdida de peso. En algunos casos se apreciaron áreas de dermatitis con eritema, costras y exudación, mal estado del pelo



Fig. 1. Gingivitis crónica en un gato con isosporidiosis y FeLV (+).



Fig. 2. Depósitos de sarro en un caso de estomatitis-gingivitis asociado a viremia persistente.



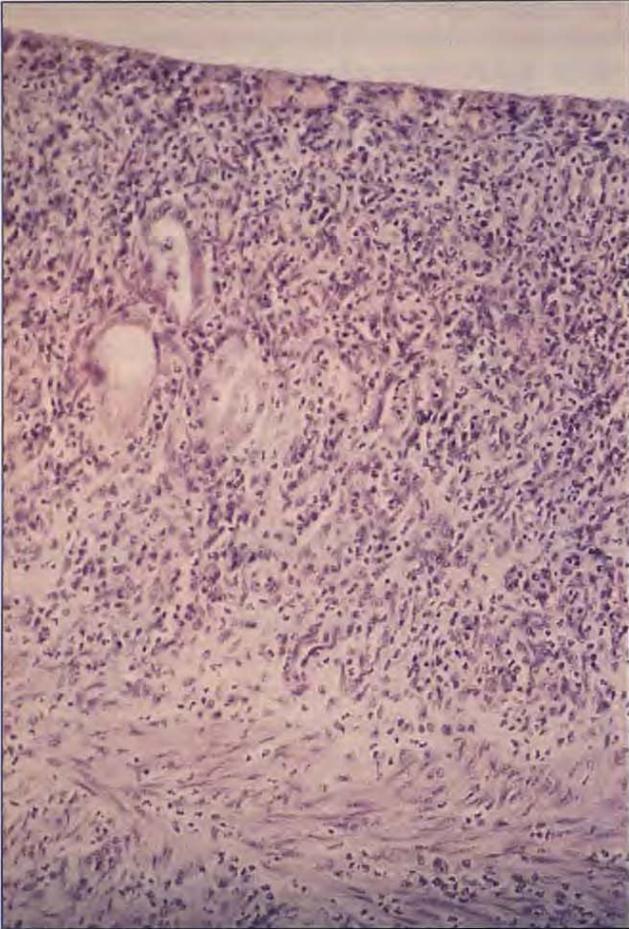


Fig. 3. Enteritis descamativa. Fusión de las vellosidades intestinales y pérdida del epitelio intestinal. (H&E40X).

y en otros casos áreas de despigmentación en labios y cara interna de la oreja. Los gatos más afectados presentaban anorexia, deshidratación, emaciación y depresión.

Las alteraciones significativas del hemograma y bioquímica sanguínea se muestran en la Tabla V. Destaca la linfopenia, la hiperbilirrubinemia y el aumento de la fosfatasa alcalina (ALP) en un tanto por ciento significativo de animales. El análisis coprológico mostró la presencia de gran cantidad de ooquistes de *C. felis* en cantidad suficiente para hacer un diagnóstico de isosporidiosis en 9 de los 11 gatos con síntomas de diarrea, aunque todos se encontraban parasitados.

El diagnóstico definitivo fue de isosporidiosis asociada a FeLV. Ante la negativa del propietario de aislar los gatos FeLV (+) o emprender cualquier intento de erradicar la infección, el tratamiento consistió en la administración de sulfamidas potenciadas (50 mg/kg/24h vía oral), y un tratamiento sintomático en los gatos más afectados. Las diarreas remitieron rápidamente y de forma paralela a la disminución de la excreción fecal de ooquistes. No obstante, los síntomas reaparecían

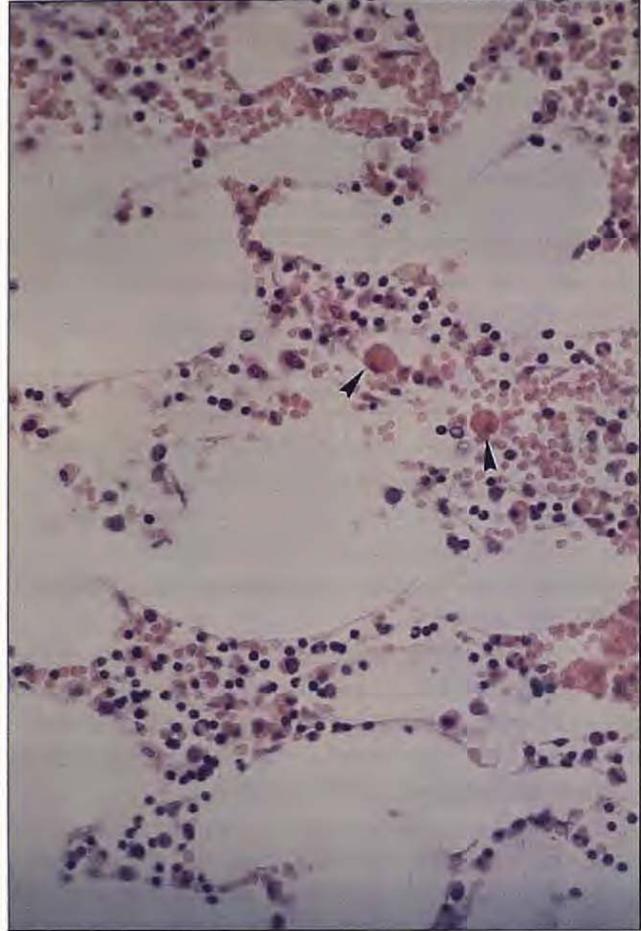


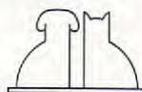
Fig. 4. Anemia asociada al FeLV. Hipocelularidad generalizada en médula ósea junto con imágenes de eritrofagocitosis (flechas) (H&E 40X).

al interrumpir el tratamiento y dos de los animales afectados murieron en los 2 meses siguientes al diagnóstico.

El estudio anatomopatológico de estos casos mostró como hallazgos más significativos, una deplección de linfocitos maduros en el bazo y ganglios linfáticos, distintos grados de enteritis con vacuolización, degeneración y descamación de células epiteliales intestinales y sobrecrecimiento bacteriano (Fig. 3). No se observaron, sin embargo, coccidios a nivel intestinal lo que se explicó por el tratamiento a que estaban sometidos los animales.

Anemia asociada a FeLV. La aparición de anemia y otros síntomas de mielosupresión como manifestaciones predominantes de FeLV es relativamente frecuente, habiendo encontrado hasta ahora 15 casos en un período de 3 años. A continuación exponemos un caso clínico ilustrativo de los aspectos comunes a estos 15 casos.

Caso clínico: Una gata siamesa de 5 años de edad se presenta con un problema de depresión, letargia, diarrea ocasional y pérdida parcial de



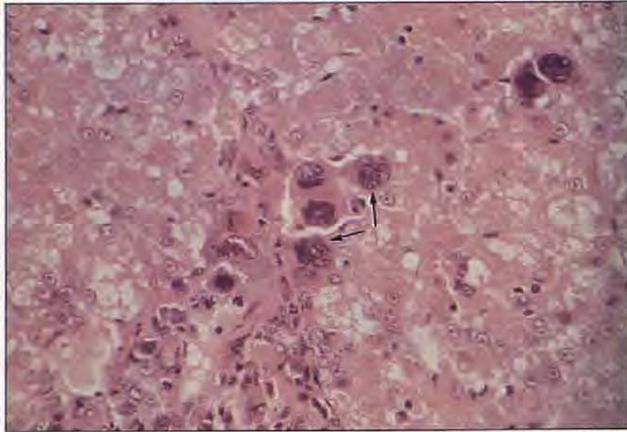


Fig. 5. Anemia asociada al FeLV. Presencia de megacariocitos circulantes (flechas) en hígado con degeneración microvacuolar difusa de hepatocitos (H&E 40X).

apetito. Durante la exploración se aprecia una ligera deshidratación, palidez de mucosas, disnea evidente y taquicardia compensadora. El hemograma mostró un hematocrito del 12%, leucopenia (4.250/ μ l) con linfopenia (1.743/ μ l). Basándose en el frotis sanguíneo se clasificó la anemia como normocítica, normocrómica y arregenerativa (ausencia de reticulocitos y otros signos de regeneración), apreciándose también la formación de rouleaux y la presencia de megacariocitos circulantes.

A la vista del mal pronóstico y del estado de viremia persistente que presenta el animal, el propietario opta por la eutanasia. En el examen anatomopatológico destacan las alteraciones en la médula ósea que muestra hipocelularidad con imágenes de hipoplasia eritroide (Fig. 4) y la presencia de megacariocitos en bazo e hígado como otro signo más de la anemia (Fig. 5).

Enteropatía asociada a FeLV. Es una manifestación más del síndrome de inmunodeficiencia provocado por el FeLV. Los síntomas son inespecíficos y con frecuencia obtenemos un diagnóstico anatomopatológico equivocado de panleucopenia.

Caso clínico: Gato macho entero siamés y de 3,5 años de edad. El motivo de la consulta es una diarrea crónica sumada ahora a vómitos hemorrágicos y anorexia. El animal no está desparasitado ni vacunado. En el examen clínico encontramos un animal delgado, deshidratado, con linfadenopatía moderada y un reflejo traqueal aumentado. Del hemograma y bioquímica sanguínea sólo destacaron anemia y monocitosis ligeras, acompañadas de hiperproteinemia (8,5 g/dl) e hipocalcemia (4,2 mEq/L). El animal se hospitalizó y trató de forma sintomática (Ringer-

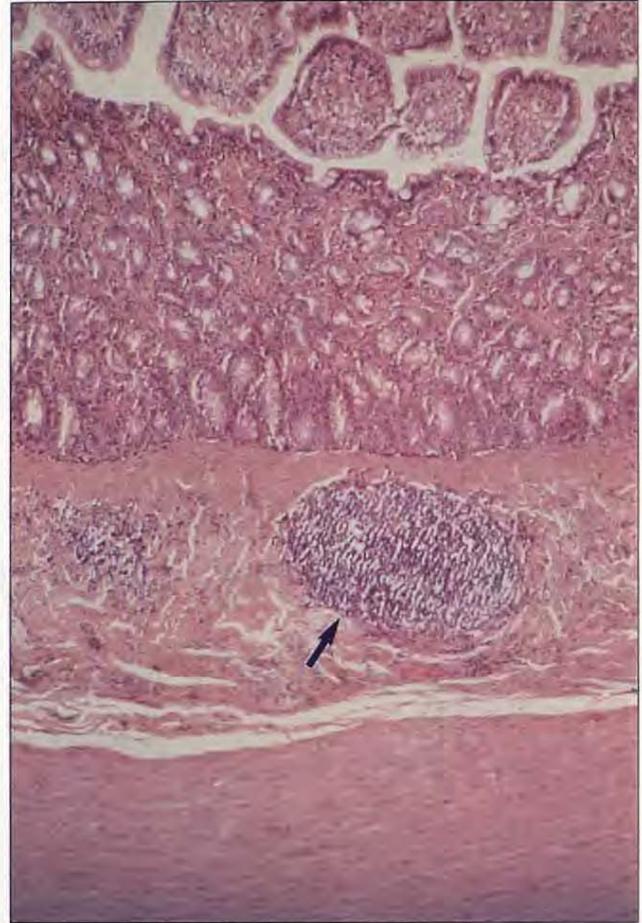
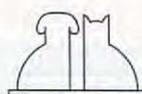


Fig. 6. Enteropatía asociada al FeLV. Hiperplasia de folículos linfoides de la submucosa (H&E 20X).

lactato, CIK, cimetidina 5 mg/Kg/8 horas IV, amoxicilina 30 mg/Kg IM). La diarrea era de carácter mucoso, poco abundante y el análisis coprológico fue negativo. El test de FeLV (Leukassay, Norden) fue positivo. El animal mejoró durante los dos días siguientes, desaparecieron los vómitos y comenzó a aceptar comida blanda, se continuó el tratamiento pero después de 5 días empeoró de nuevo y fue eutanasiado. El informe anatomopatológico destaca la presencia de áreas mucosa intestinal normal alternando con áreas de degeneración del epitelio intestinal, atrofia de las vellosidades y algunas áreas de hemorragia junto con hiperplasia de folículos linfoides en la submucosa (Fig. 6).

DISCUSIÓN.

Para asegurar su supervivencia largo tiempo, cualquier virus necesita invadir un animal y replicarse antes de causar lesiones graves. Los virus en particular son notablemente hábiles y persisten en el hospedador en contra de la respuesta inmu-



ne⁽²⁶⁾. En el caso del FeLV, no sólo elude la respuesta inmune en un porcentaje de casos, sino que induce un síndrome de inmunodeficiencia equivalente al SIDA humano^(44, 49, 52).

Clínicamente, este síndrome de inmunodeficiencia se caracteriza por leucopenia, linfopenia, anemia en grado variable, pérdida de peso progresiva, diarrea persistente, y síntomas de infecciones oportunistas y secundarias. Estas últimas incluyen infecciones crónicas, bacterianas o víricas, del tracto respiratorio, gingivitis, dermatitis crónicas, abscesos y PIF⁽²⁸⁾.

El problema que nos surge en la clínica, es la dificultad para demostrar clínicamente el síndrome de inmunodeficiencia, pues los tests de función de células T y B son caros y además no están bien establecidos en el gato⁽⁵³⁾. Sin embargo, las enfermedades por inmunosupresión asociadas al FeLV son importantes por su incidencia, por su difícil diagnóstico al ser enfermedades poco frecuentes en gatos sanos y por sus manifestaciones clínicas muy variables⁽³⁷⁾.

Una alteración más o menos constante en los gatos FeLV (+) afectados por infecciones o parasitaciones oportunistas ha sido la linfopenia. Sin embargo, otros autores⁽⁵³⁾ afirman que no existe una mayor frecuencia de linfopenia en gatos con infección natural comparados con animales sanos expuestos a un medio ambiente similar; tampoco se observaron diferencias en las pruebas de transformación linfoblástica, y en la concentración de IgG, pero este estudio se realizó sobre animales infectados asintomáticos, por lo cual no son representativos del síndrome de inmunosupresión, y sus datos sólo sirven para apoyar la idea de que los animales eran inmunológicamente normales. No obstante, según estas observaciones no estaría indicado el tratamiento inmunomodulador de los gatos sanos con viremia persistente⁽⁵³⁾.

Otra consideración importante en gatos con síntomas de inmunodeficiencia es la posibilidad de una coinfección de FeLV y FIV. Esta situación se ha demostrado en un porcentaje relativamente bajo de animales oscilando entre el 5,5%⁽⁴⁶⁾ hasta cifras tan altas como el 15%⁽⁴⁸⁾. Los gatos con infección doble solían ser más jóvenes y todos eran sintomáticos, mostrando síntomas de mialgia, conjuntivitis, otitis externa, anorexia, caquexia, abscesos, mucosas pálidas, linfosarcoma renal, pérdida de peso y anisocoria⁽⁴⁶⁾.

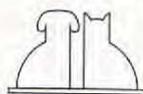
DISCUSIÓN DE LOS CASOS CLÍNICOS.

C. felis y *C. rivolta* son dos de los coccidios más comunes del gato, virtualmente todos los gatos se infectan a lo largo de su vida e incluso se han encontrado en heces de gatos criados en aislamiento^(11,12). Sin embargo, la patogenicidad de *C. felis* y *C. rivolta* es controvertida; durante muchos años se consideraron agentes patógenos importantes del gato como causa de dolor abdominal, diarrea, vómitos, síntomas neurológicos y respiratorios. Sin embargo, estos trabajos no tuvieron en cuenta la posibilidad de otras infecciones víricas o bacterianas, y el diagnóstico se basó sólo en la presencia de ooquistes en las heces. Actualmente, aunque es una infestación común y difundida, los coccidios raras veces constituyen una causa de enfermedad clínica en gatos⁽⁶⁵⁾. La coccidiosis es normalmente una enfermedad de animales jóvenes⁽⁶¹⁾, pero una infección latente se puede reactivar durante un período de inmunosupresión independientemente de la edad del animal⁽¹¹⁾.

Aunque existe una relación clara entre la coccidiosis felina y estados de inmunodepresión, no hemos encontrado ningún trabajo en la bibliografía revisada donde se recoja la asociación entre FeLV y *C. felis*. Una coccidiosis clínica no debe diagnosticarse sólo por la detección de ooquistes en las heces de gatos sin síntomas clínicos, porque se han encontrado concentraciones de ooquistes en heces superiores a 100.000/g sin que haya síntomas^(11, 12). Por este motivo, la presencia de ooquistes en animales con diarrea puede interpretarse como signo de parasitación o coccidiosis, mientras que la coccidiosis como enfermedad debe relacionarse con los síntomas histológicamente⁽¹⁵⁾.

En la serie de 11 casos aportados en este trabajo, además de la alta concentración de ooquistes, los síntomas y lesiones histológicas coinciden más con los observados en infecciones por *C. felis* que con los de enteritis FeLV-dependiente. Los gatos afectados mostraban síntomas de enteritis catarral con diarrea acuosa/mucosa, tenesmo, irritación de periné y cola, deshidratación, anorexia, debilidad, pérdida de peso, fiebre, anemia y depresión. Además, la linfopenia constante y su aparición en gatos adultos normalmente son resistente, sugieren la presencia de un estado de inmunosupresión^(15, 61, 65).

El tratamiento de las coccidiosis sintomáticas se ha hecho tradicionalmente con sulfamidas (Sulfa-



metazina, sulfamerazina, sulfadiazina) por vía oral⁽¹¹⁾. La combinación de sulfadiazina-trimetoprim a la dosis de 30-60 mg/kg/24h dividida en 2-4 tomas durante 6 días es capaz de eliminar la eliminación de coccidios en uno o dos tratamientos⁽¹⁵⁾. Sin embargo, en la colonia de gatos tratada por nosotros, aunque la respuesta al tratamiento fue rápida, se produjeron con frecuencia reinfestaciones al ser imposible tratar a la totalidad de los gatos. Además, la muerte de dos de los animales tratados puede explicarse también por la imposibilidad práctica de tratar tanto la infección por FeLV subyacente como el estado de inmunosupresión.

La anemia asociada a FeLV es frecuente en nuestra experiencia, y para algunos autores aparecería en un 60-70% de los gatos enfermos, muchas veces puede ser el único síntoma presente (valor hematócrito <15-20%)⁽⁴⁵⁾. Suele ir en parte asociada a trombopenia y pueden ser primarias o secundarias. Las primarias se clasifican como eritroblastosis (maduración anormal de los precursores de los glóbulos rojos) y aplasia pura de eritrocitos o pancitopenia⁽²⁸⁾.

Normalmente, la anemia es no-regenerativa, normocítica y normocrómica, sin reticulosis a pesar de la anemia progresiva, pero el perfil hematológico es muy amplio. El examen de médula ósea puede mostrar hiper celularidad con signos de trastornos o cese de la diferenciación eritroide o de múltiples líneas celulares. En otras ocasiones, la médula ósea es hipocelular típica de un cuadro de anemia aplásica (Fig. 4). Estos casos según Hoover y Mullin (1991) dan la imagen típica de aplasia eritroide inducida por FeLV-C⁽²⁸⁾.

En general, la aplasia medular puede desarrollarse incluso en gatos que han sido vacunados y cursa con hipoplasia de las células mieloides. El mecanismo de producción no se conoce con exactitud, pero se apunta a que la inmunosupresión inducida por el virus puede permitir la colonización del intestino por bacterias que produzcan una toxina capaz de deprimir la mielopoyesis⁽³³⁾.

Las anemias secundarias se deben a mieloptisis, hemólisis (Coomb's positivas, 10%) o infecciones (*Hemobartonella felis*). Es importante diferenciar entre primarias y secundarias, pues las secundarias pueden tratarse con éxito^(41, 66).

Los síntomas más frecuentes son los típicos de cualquier estado anémico crónico: taquipnea, anorexia, taquicardia y eventualmente soplo funcional. También podemos encontrar hepato y esplenomegalia. Salvo en el caso de anemias secundarias hemolíticas, la anemia es normocítica normocrómica y suele cursar con trombocitope-

nia y megacariocitosis. Esto parece ocurrir especialmente en casos de infección aguda. Por lo general la trombocitopenia es de carácter transitorio y se produce en gatos que desarrollan viremia después de tener contacto con el FeLV, en estos gatos, los megacariocitos y plaquetas soportan la replicación del virus y adquieren por tanto sus Ag⁽³⁾.

Según Macy (1989), la infección por FeLV es la causa del 75% de los gatos anémicos, por lo que es fundamental comprobar el *status* de estos gatos en relación con el virus.

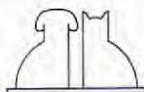
Una de las poblaciones diana del FeLV son las células germinales de las criptas de la mucosa intestinal^(28, 44, 54). La enteritis asociada a FeLV se presenta en un 10% de los gatos con infección por FeLV^(54, 55), caracterizada por diarrea crónica y emaciación producto de una enteritis persistente indicativa de daño celular en las criptas, atrofia de las vellosidades intestinales, fusión y síntomas de malabsorción^(28, 48). La enteropatía por FeLV con frecuencia se asocia a inmunodeficiencia o mielosupresión⁽⁴⁴⁾ o a ambos síndromes como en el caso clínico comentado donde la anemia se asociaba a síntomas gastrointestinales.

Este síndrome es difícil de distinguir lesionalmente de la panleucopenia felina y no se relacionaba con el FeLV inicialmente, interpretándose como una asociación de panleucopenia y FeLV. Posteriormente se ha demostrado que ambas infecciones no están relacionadas, sino que la infección por FeLV puede cursar con características similares a las encontradas en la panleucopenia felina^(28, 54).

Sin embargo, existen algunas diferencias indicativas entre ambos tipos de enteritis. Al contrario que en la panleucopenia, en la enteropatía asociada al FeLV el tejido linfoide y médula ósea muestran un aspecto normal o incluso hiperplásico. El curso es subagudo o crónico como indica el estado de emaciación que a menudo la acompaña. Finalmente, la edad media de los gatos afectados de panleucopenia es de 6 meses, mientras que en la enteritis asociada a FeLV es de 2 años⁽⁵⁴⁾.

Los síntomas de enteritis FeLV-dependiente son vómitos, a veces hemorrágicos, y diarrea mucosa a menudo de más de dos semanas de duración. Puede ir acompañado de síntomas extraintestinales típicos de infección por FeLV: anemia, emaciación, rinitis, bronquitis y diátesis hemorrágica.

La estomatitis-faringitis plasmocitaria, aunque incluida aquí dentro del síndrome mielosupresivo,



tiene en realidad un origen multifactorial y de patogenia desconocida⁽⁶⁴⁾, pero es un hallazgo frecuente tanto en gatos infectados por FeLV como FIV. En concreto, hasta un 16,6% de casos de estomatitis-faringitis plasmocitaria afectan a gatos FeLV positivos⁽⁶⁴⁾. Sin embargo, para otros autores la prevalencia de FeLV en gatos con estomatitis crónica sería más baja y no significativa respecto al total de la población, mientras que habría una mayor prevalencia de FIV y calicivirus (FCV)^(27, 36). En cualquier caso, los síntomas son típicos: anorexia, disfagia con dificultad para aprehender y masticar la comida, halitosis, ptialismo y pérdida de peso. Las lesiones son eritematosas, ulcerativas/proliferativas afectando a las encías (Fig. 1), arco glosopalatinos, la lengua, mucosa bucal, paladar duro, labios y paredes de la faringe. Además es frecuente la presencia de sarro más o menos intensa y linfadenopatía mandibular.

En nuestra experiencia, las alteraciones del hemograma son variables, y aunque se cita la presencia de leucocitosis y eosinofilia⁽⁶⁴⁾, no hemos encontrado ninguna de estas alteraciones en los gatos incluidos en la Tabla V, a pesar de presentar las lesiones típicas.

Las alteraciones bioquímicas encontradas en estos animales con más frecuencia son hiperproteïnemia (7,5 a 11,6 mg/dl) con frecuencia asociada a hiperglobulinemia producto de un aumento policlonal en la síntesis de inmunoglobulinas⁽⁶⁴⁾.

El tratamiento particular del complejo estomatitis-faringitis es difícil incluso en los casos donde no se asocia a virosis. Se han probado los antibióticos, glucocorticoides, el acetato de megestrol, aurotioglucosa, lavados bucales, limpieza dental y extracción dental. Hasta ahora los mejores resultados se han obtenido con la administración de glucocorticoides (prednisona/metil-prednisolona 1-2 mg/kg/12h, triamcinolona 4 mg/24-48h vía oral), acetato de megestrol (1 mg/kg/1-4 días vía oral) y aurotioglucosa/aurotiomalato (1 mg/kg/sem IM, hasta notar mejoría clínica y después cada 14-35 días), aunque estos dos últimos se asocian con frecuencia a efectos secundarios graves⁽⁶⁴⁾. A pesar de todo, pocos gatos muestran una recuperación total de las lesiones, especialmente el eritema de las encías, y con frecuencia hay recidivas al interrumpir el tratamiento.

Dentro del síndrome citosupresivo, se han descrito otras enfermedades provocadas por agentes infecciosos oportunistas. Estas enfermedades son menos frecuentes, y aunque no hemos tenido la oportunidad de diagnosticarlas en nuestra clínica,

las hemos incluido en esta discusión para completar este trabajo. Todas ellas como consecuencia directa del estado de inmunosupresión inducido por el virus. Hasta ahora, se ha demostrado una relación con el síndrome inmunosupresivo del FeLV en casos de:

- Criptosporidiosis.
- Criptococcosis.
- Dermatomicosis por *R. mucilaginosa*.
- Demodicosis.

Criptosporidiosis. La asociación de diarreas por cryptosporidium refractarias al tratamiento en un gato con FeLV se compara a la infección que sufren personas con SIDA^(17, 44, 49, 52).

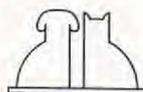
Los cryptosporidios son pequeños coccidios protozoarios que se han descrito en células epiteliales que limitan la mucosa intestinal, respiratoria y urinaria de mamíferos, reptiles, aves y peces.

En el único caso descrito hasta ahora de criptosporidiosis asociada a FeLV, el animal también presentaba *C. felis* en heces, y los síntomas fueron deshidratación y diarrea mucoide frecuente con tenesmo y melena indicando un origen de intestino grueso⁽¹⁷⁾. Aunque no se encontró evidencia histológica de infección, no se estudiaron todas las secciones intestinales, por lo cual no se descartó con claridad la ausencia de patología inducida por *C. felis*⁽¹⁷⁾.

La inmunosupresión predispone a los gatos con FeLV a padecer tanto enfermedades neoplásicas como no neoplásicas. Aunque no se puede especular sobre si la inmunosupresión precede a la infección clínica por cryptosporidium, es sin embargo llamativo el paralelismo entre gatos infectados por FeLV y la criptosporidiosis frecuente en la infección por el HIV causante del SIDA humano ⁽¹⁷⁾.

Criptococcosis. La asociación de FeLV y criptococcosis es relativamente frecuente. En la práctica, la mayoría (75%) de gatos afectados por criptococcosis son FeLV (+)^(2, 6, 41). La criptococcosis se asocia a estados de inmunodeficiencia adquirida, siendo el producido por el FeLV uno de los más frecuentes⁽²⁹⁾.

C. neoformans es una levadura saprófita que puede desarrollar dos formas patógenas fundamentalmente: una criptococcosis cutánea a partir de una inoculación accidental con material contaminando o estar originada por una diseminación a partir de otros focos de infección, sobre todo óseos. Una forma respiratoria por inhalación de las levaduras y que por tanto se localiza en las vías



respiratorias superiores fundamentalmente. El tratamiento a base de ketoconazol (5 mg/kg/12 horas durante 2 a 3 meses) es normalmente eficaz, aunque el problema fundamental a resolver en estos animales es el estado de inmunodepresión^(29, 41, 43, 59).

Dermatomicosis por *Rhodotorula mucilaginosa*. Otras micosis oportunistas también se asocian a la infección por FeLV. Bourdeau *et al* (1992) han descrito un caso de dermatomicosis por *R. mucilaginosa* en un gato infectado por el FeLV y el FIV. Las lesiones cutáneas consistían en costras adherentes de color rojo a nivel podal, nasal y periocular⁽²⁾. Respondieron al tratamiento con ketoconazol a dosis de 5 mg/kg cada 12 horas, mejorando a las 3 semanas y recuperando su aspecto normal a los 2 meses de tratamiento. El interés de esta asociación entre FeLV y *R. mucilaginosa* es que este órgano es muy débilmente patógeno en condiciones normales, lo que da idea de la importancia que tiene que considerar el síndrome de inmunodepresión producido por el FeLV y el FIV en el gato⁽²⁾.

Demodicosis. La demodicosis es una enfermedad poco frecuente en el gato. La mayoría de los casos registrados se presentaron en animales adultos infectados por el FeLV o por el FIV, o que padecían otra enfermedad sistémica como diabetes, lupus eritematoso sistémico y toxoplasmosis⁽⁴⁾.

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN.

El diagnóstico de la infección por FeLV se basa en la detección de Ag virales y en el aislamiento del virus. El aislamiento del virus es el método más fiable pero es caro y largo^(45, 47).

En la práctica, el único método de diagnóstico útil es la determinación de Ag virales mediante una prueba de inmunofluorescencia (IFA) o mediante una prueba ELISA. El ELISA es la técnica habitualmente empleada en la clínica para el diagnóstico definitivo de FeLV. En este sentido se ha comprobado que no existen diferencias significativas entre los kits de ELISA disponibles comercialmente⁽²⁵⁾. La vacunación no interfiere con los tests y tampoco la inmunidad materna⁽⁴⁸⁾.

Tanto el ELISA como el IFA están dirigidos hacia la detección de la proteína vírica p27, constitutiva de la cápsula viral y presente en las células infectadas y en el plasma^(45, 47). Ambos métodos

Tabla VI. Comparación de los métodos IFA y ELISA para el diagnóstico de leucemia felina^(21, 30).

Parámetro	ELISA	IFA
Sensibilidad	100%	-
Especificidad	90%	98%
Correlación ELISA (+)	-	26-69%
Correlación ELISA (-)	-	13%
Valor predictivo positivo	9-80%	100%

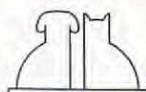
no comparten, sin embargo, las mismas características ni deben interpretarse de igual modo. Hay una serie de observaciones prácticas que debemos tener presentes (Tabla VI).

Merced a su sensibilidad, la fiabilidad de un ELISA (-) es del 86,9 al 100%^(21, 30). Por el contrario, su especificidad no es absoluta y pueden presentarse falsos positivos incluso en más del 50% de casos⁽²¹⁾. Las causas se atribuyen a errores de método, especialmente con sangre entera, saliva o lágrima y a reacciones cruzadas con proteínas séricas^(30, 40, 45). Los tests de saliva y sangre pueden dar falsos negativos entre un 10-30% y estos resultados deben confirmarse; los resultados positivos deben repetirse a las 6-8 semanas o por IFA antes de considerarse virémicos persistentes^(24, 45, 48).

La especificidad del IFA es máxima, además, al contrario que el ELISA, siempre indica que el gato está eliminando el virus. Por tanto, todos los gatos ELISA (+) deben ser valorados por IFA antes de que se recomiende la eutanasia^(19, 24). Sin embargo, un test IFA (+) no es diagnóstico de linfosarcoma o de otra enfermedad⁽¹⁹⁾. Como alternativa a la confirmación por IFA, Hawkins (1989) propone el uso de ELISA en saliva y lágrima: un animal positivo en suero y también positivo en saliva o lágrima, tiene mucha mayor probabilidad de encontrarse en un estado tardío de la infección y de ser virémico, y mucha menos probabilidad de ser un falso positivo. Además se aconseja repetir siempre el test a las 12 semanas para asegurarnos que el gato sufre una viremia persistente⁽²⁴⁾.

En este contexto hay que resaltar la importancia que tiene la prevalencia de la enfermedad sobre el valor predictivo positivo de un test serológico. En el caso del FeLV, la prevalencia varía según las condiciones de vida del animal: desde < del 1-2% para gatos aislados, sin posibilidades de contacto con otros congéneres⁽¹⁹⁾, hasta el 30% en criaderos y colonias de gatos donde la exposición es repetida⁽⁴⁵⁾.

Sobre la base de una prevalencia de la enfermedad del 1%, debido a su especificidad un test ELISA (+) predice con exactitud sólo al 9,1% de



gatos infectados, es decir, que de 10 resultados positivos 9 serán poco fiables; sin embargo, si la prevalencia es del 30% (criaderos, etc.) el valor predictivo positivo del ELISA se eleva al 81% como mínimo. Esto determina que la interpretación de un valor positivo dependa del grupo de riesgo al que pertenezca el animal^(21, 30). La importancia de la prevalencia de la enfermedad, que por cierto desconocemos en España, es por tanto fundamental para la interpretación del diagnóstico serológico aunque el fabricante reclame una especificidad y sensibilidad del 99%. Incluso si seguimos el procedimiento técnico de forma metódica, un resultado positivo en un animal de bajo riesgo debe ser considerado con escepticismo y confirmado por ELISA o IFA. Por el contrario un resultado negativo es totalmente fiable por la alta sensibilidad del ELISA.

TRATAMIENTO.

Las perspectivas de eliminación del virus en gatos virémicos son escasas. El 97% de los gatos IFA (+) permanecen virémicos toda su vida. Por tanto, sólo un 3% pueden eliminar el virus y ser IFA (-) e inmunes a la infección⁽¹⁹⁾. Hasta el momento no hay un tratamiento disponible que sea capaz de eliminar la infección y que sea práctico. Se han probado técnicas como la plasmáferesis, administración de constituyentes normales del plasma como la fibronectina, trasplante de médula ósea, quimioterapia e inmunoterapia específica con Ac anti FeLV y anti FOCMA⁽⁴⁷⁾.

Cualquier tratamiento etiológico debe también considerar las alteraciones inmunitarias inducidas por el virus, principalmente reduciendo la tasa de Ag circulante y revirtiendo la inmunosupresión asociada⁽¹⁰⁾. Por este motivo está justificado el empleo de inmunostimulantes o inmunomoduladores.

Resumiendo, el tratamiento de la infección por FeLV requiere: tratar los síntomas y las infecciones oportunistas; tratar la inmunosupresión, y por último tratar el virus.

Inmunoterapia. El tratamiento con inductores de la inmunidad inespecífica provenientes del virus de la viruela (parapoxvirus, Baypamun, Bayer)⁽⁴⁵⁾ ofrece algunas posibilidades. En un estudio sobre 148 gatos FeLV (+) se obtuvieron los siguientes resultados⁽⁴⁵⁾:

- 48 clínicamente sanos.
- 100 presentaron diferentes tipos de enfermedades.

- 14 enfermos crónicos.
- Ninguno de los gatos presentó tumores.
- La "curación" se produjo en las dos primeras semanas.
- Sólo 7 gatos murieron; dos fueron eutanasiados y dos gatos permanecieron virémicos.

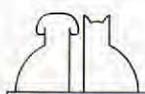
Resultados similares se han obtenido con inmunostimulantes como el bacillus de Calmette-Guerin (BCG), el levamisol, *Corynebacterium parvum* y *Propionibacterium acnes*, este último un potente estimulante de la IL-1^(7, 60). Todos se han probado en gatos con viremia persistente en estudios controlados, y aunque subjetivamente el 50% de gatos mejoran clínicamente e incluso seroconvierten a negativos, los métodos de control en estos ensayos no fueron adecuados y no se ha demostrado con claridad su eficacia^(7, 60). Incluso la vitamina C se usó un tiempo como antivírico sin ningún fundamento claro⁽⁷⁾.

Finalmente, también se ha empleado el acemanan, un inmunomodulador compuesto de un polímero de manosa y que conjuga su capacidad inmunostimulante con cierta actividad antivírica, pero no comercializado en España. En los estudios realizados indujo una mejoría significativa en animales de menos de 4 años mejorando su calidad de vida y tiempo de supervivencia⁽⁶⁰⁾.

Terapia antivírica. Los inhibidores de la transcriptasa inversa tienen un papel destacado en el tratamiento antivírico, pero su empleo está lleno de inconvenientes por su precio y por la alta incidencia de efectos secundarios.

Experimentalmente, la azidothymidina (AZT), ahora denominada zidovudina⁽⁷⁾ PO o SC a dosis de 10-20 mg/kg impide el desarrollo de viremia persistente y el progreso de la enfermedad clínica, pero sólo si se administra dentro de las 72 horas post-infección; un retraso en la aplicación del tratamiento hasta 28 días post-inoculación reduce la eficacia del AZT a niveles marginales. Además, el tratamiento de gatos virémicos con zidovudina a 20 mg/kg/8h no tuvo efecto significativo en el nivel de antigenemia circulante. La toxicidad asociada a la zidovudina incluyó anorexia, hepatotoxicidad, pérdida de peso y anemia regenerativa macrocítica dosis-dependiente^(10, 45).

El interferón-alfa es otra de las alternativas. El interferón-alfa bloquea las fases terminales de maduración vírica y la gemación de partículas víricas desde la célula. El tratamiento combiando de zidovudina a dosis de 5 mg/kg/8h PO, e interferón-alfa-2b (IntronA, Schering) con concentracio-



nes de interferón de 500 a 1000 unidades/ml actúan sinérgicamente aunque su efectividad es incierta^(10, 45). En gatos con viremia persistente, el alfa-2b dado durante 12 semanas con o sin zidovudina produjo una reducción significativa de la tasa de Ag circulante. Sin embargo, esta respuesta sólo se mantuvo 7 semanas porque los gatos desarrollaron Ac frente al interferón⁽¹⁰⁾. A pesar de esto, la ausencia de toxicidad y la respuesta clínica indican que el interferón puede ser una alternativa terapéutica interesante para el FeLV⁽¹⁰⁾.

Otros análogos de nucleósidos que se han ensayado son el ddC (2', 3'-dideoxycytidine); el ddA (2', 3'-dideoxyinosine) y los nucleósidos derivados del phosphonyl-methoxyethyl como la PMEPA⁽²²⁾. Todos tienen efectos inhibidores sobre la replicación del virus pero su utilidad clínica, solos o asociados con el interferón 2b, parece dudosa por ahora, especialmente por su precio, efectividad limitada y graves efectos secundarios^(10, 22).

Profilaxis. La vacunación, como en todas las enfermedades víricas, debe constituir la principal alternativa. No obstante, los informes sobre eficacia de las vacunas son contradictorios y es imposible elegir un producto sobre el otro⁽³⁹⁾.

Actualmente están disponibles en el mercado las siguientes vacunas:

- Leucat: virus inactivado, sub-grupos A, B y C.
- Leukocell 2: subunidades gp70, FOCMA; aluminio y saponinas.
- Leucogen: subunidad única p45 (proteína constitutiva de la gp70) producida en *S. coli*; aluminio y saponinas.

La vacuna leukocell fue la primera en aparecer y se ha probado en repetidas ocasiones, aunque muchos de estos estudios experimentales no cumplían las condiciones de la infección natural⁽³⁹⁾. La forma ideal de probar la eficacia de la vacuna es la de incluir gatos sin contacto anterior con el virus, vacunados y no vacunados, en colectividades de gatos FeLV (+). Leukocell-2 se ha probado por este sistema y los resultados han sido variables oscilando entre 34 y 100% otras vacunas como leucogen no han sido sometidas a estas pruebas⁽¹⁸⁾.

Resumiendo y para no entrar de lleno en este tema, citamos las normas generales de vacunación establecidas en una reunión sobre FeLV/FIV⁽¹⁾:

- Sólo deben vacunarse gatos sanos afebriles. Los gatos infectados no deben vacunarse.
- Todos los gatos con riesgo de exposición deben ser vacunados.

- El control del FeLV incluye medidas de manejo, además del test y la vacunación. Los gatos positivos no deben mantenerse en contacto con los demás, incluso aunque estén vacunados.

- Las vacunas se administrarán de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

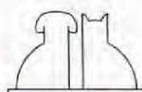
- Las vacunas contra el FeLV intentan prevenir la infección del virus o al menos la viremia persistente en caso de que ocurra la infección. La proteína gp70 es el inmunógeno y la inmunidad frente a ella previene la infección. La formación de neoplasias puede ser una consecuencia del FeLV pero no hay evidencias de que la vacunación usando FOCMA suponga ninguna protección contra la infección, por tanto las vacunas deben considerarse como vacunas contra el FeLV y no como vacunas contra la leucemia felina.

- Todas las vacunas utilizan el mismo principio, y aunque es preferible usar la misma vacuna en las revacunaciones, en principio no debe haber problemas en utilizar vacunas distintas si son de la misma eficacia.

- El análisis de los gatos de vacunar se recomienda siempre que haya habido posibilidad de contacto con el virus.

CONCLUSIÓN.

Este trabajo trata de resaltar la importancia del síndrome de citosupresión (inmunosupresión/mielosupresión) inducido por el FeLV, frente a la patología tumoral más característica y conocida. Los gatos virémicos afectados por este síndrome citosupresivo suelen ser muy susceptibles a infecciones del aparato respiratorio, enteritis, gingivitis, abscesos y septicemias, y puede prolongarse el período de cicatrización de las heridas. En nuestro manejo de estos casos debemos tener en cuenta que cualquier gato afectado de un proceso inflamatorio crónico es sospechoso de hallarse infectado por el FeLV. Finalmente, consideramos fundamental conocer las características y limitaciones de los tests de diagnóstico serológico, especialmente el método ELISA, y la influencia sobre la fiabilidad de sus resultados positivos que tiene la prevalencia de la enfermedad. Especialmente porque estamos ante un proceso contagioso y de difícil tratamiento, donde en muchas ocasiones el propietario opta por la eutanasia, procedimiento que, por otra parte, es aconsejable siempre que el animal no pueda ser aislado.



AGRADECIMIENTOS.

Los autores quieren expresar su agradecimiento a la Dra. Elena Mozos por su ayuda en la realiza-

ción e interpretación de las imágenes histológicas y al Dr. Pedro José Ginel Pérez por su ayuda en la dirección general del trabajo.

BIBLIOGRAFÍA.

- American Veterinary Medical Association Panel report on the colloquium on feline leukemia virus/feline immunodeficiency virus: Tests and vaccination. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 199; 1273-1277, 1991.
- Bourdeau, P., Hubert, B., Magnol, J.P. Suspicion de dermatomycose à *Rhodotorula mucilaginosa* chez un chat infecté par le FeLV et le FIV. *Rec. Med. Vet.* 168: 91-96, 1992.
- Boyce, J.T., Kociba, G.J., Jacobs, R.M., Weiser, M.G. Feline leukemia virus-induced thrombocytopenia and macrothrombocytosis in cats. *Vet. Pathol.* 23: 16-20, 1986.
- Chalmers, S., Schick, R.O., Jeffers, J. Demodicosis in two cats sero-positive for feline immunodeficiency virus. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 194: 256-257, 1989.
- Cockerell, G.L., Hoover, E.A., Krakowka, S., Olsen, R.G., Yohn, D.S. Lymphocyte mitogen reactivity and enumeration of circulating B and T cells during feline leukemia virus infection in the cat. *J. Natl. Cancer Inst.* 57: 1.095-1.099, 1976.
- Cotter, S.M. Feline leukemia virus infection. En: Greene, C.E. (ed). Infectious diseases of the dog and cat, pp. 316-333, 1990.
- Cotter, S.M. Management of healthy feline leukemia virus-positive cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 199: 1.470-1.473, 1991.
- Couto, C.G. Patterns of infection associated with immunodeficiency. En: Kirk, R.W., Bonagura, J.D. (eds). Current Veterinary Therapy XI. W.B. Saunders: Philadelphia, pp. 223-227, 1992.
- Crespeau, F., Pouchelon, J.L. La infección del gato por el virus de la leucemia felina. *AVEPA* 4: 283-294, 1984.
- Dow, S.W., Zeidner, N.S., Hoover, E.A. Feline antiviral therapy. En: Kirk, R.W., Bonagura, J.D. (eds). Current Veterinary Therapy XI. W.B. Saunders: Philadelphia, pp. 211-217, 1992.
- Dubey, J.P. Toxoplasmosis and other coccidial infections. En: Sherding, R.G. (ed). The cat: diseases and clinical management. NY: Churchill Livingstone. New York, pp. 439-457, 1989.
- Dubey, J.P. Feline infectious diseases: Intestinal protozoal infections. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 23: 37-55, 1993.
- Felsburg, P.J. Immunodeficiency diseases. En: Morgan, R.V. (ed). Handbook of small animal practice. Churchill Livingstone, New York, pp. 835-840, 1988.
- Francis, D.P., Essex, M., Hardy, W.D. Excretion of feline leukemia virus by naturally infected pet cats. *Nature* 269: 252-254, 1977.
- Frenkel, J.K., Kier, A.B., Wagner, J.E. Protozoan diseases. En: Holzworth, J. (ed). Diseases of the cat: medicine and surgery, W.B. Saunders Co. Philadelphia, pp. 359-390, 1987.
- Gooding, L.R. Virus proteins that counteract host immune defenses. *Cell.* 71: 5-7, 1992.
- Goodwin, M.A., Barsanti, J.A. Intractable diarrhea associated with intestinal cryptosporidiosis in a domestic cat also infected with feline leukemia virus. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 26: 365-368, 1990.
- Gruffydd-Jones, T., Sparkes, A. Frequent questions about FeLV testing and vaccination. *Feline Update*, Spring, pp. 1-3, 1994.
- Hardy, W.D. Oncogenic viruses of cats: the feline leukemia and sarcoma viruses. En: Holzworth, J. (ed). Diseases of the cat: medicine and surgery. W.B. Saunders Co. Philadelphia, pp. 246-268, 1987.
- Hardy, W.D., Old, L.J., Hess, P.W., Essex, M., Cotter, S.M. Horizontal transmission of feline leukemia virus. *Nature* 244: 266-269, 1973.
- Hardy, W.D., Zuckerman, E.E. Ten-year study comparing enzyme-linked immunosorbent assay with the immunofluorescent antibody test for detection of feline leukemia virus infection in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 199: 1.365-1.372, 1991.
- Hartmann, K., Donath, A., Beer, B., Egberink, H.F., Horzinek, M.C., Lutz, H., Hoffmann-Fezer, G., Thum, I., Thefeld, S. Use of two viraestatics (AZT, PMEA) in the treatment of HIV and of FeLV seropositive cats with clinical symptoms. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 35: 167-175, 1992.
- Hartmann, K., Kraft, W. Retrovirus-Infektionen der Katze: Felines Leukosevirus (FeLV) und Felines Immunschwächevirus (FIC). *Tierärztl. Prax.* 21: 541-557, 1993.
- Hawkins, E.C. Alternative testing procedures for FeLV. En: Kirk, R.W. (ed). Current Veterinary Therapy X. W.B. Saunders. Philadelphia, pp. 1.065-1.068, 1989.
- Hawkes, D.M., Legendre, A.M., Rohrbach, B.W. Comparison of four test kits for feline leukemia virus antigen. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 199: 1.373-1.377, 1991.
- Hein, W.R. Viral evasion of host immune defences. *Brit. Vet. J.* 149: 201-203, 1993.
- Hennet, P. Traitement des stomatites chroniques du chat. approche odontologique. *Le Point Veterinaire* 25: 337-342, 1993.
- Hoover, E.A., Mullin, J.I. Feline leukemia virus infection and diseases. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 199: 1.287-1.297, 1991.
- Huber, B., Magnol, J.P. Cas dermatologique n°8: cryptococcose cutanéé chez un chat infecté par le virus leucémogène. *Prat. Med. Chir. Anim. Cie.* 20: 253-256, 1985.
- Jacobson, R.H. How well do serodiagnostic tests predict the infection or disease status of cats? *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 199: 1.343-1.347, 1991.
- Jarrett, O., Golder, M.C., Stewart, M.F. Detection of transient and persistent feline leukemia virus infections. *Vet. Rec.* 110: 225-228, 1982.
- Jarrett, O. Feline leukemia virus. En: *Practice* 7: 125-126, 1985.
- Jarrett, J.O. Virus de la leucemia felina. En: Chandler, E.A., Gaskell, C.J., Hilbery, A.D.R. (eds). Medicina y terapéutica felinas. Acribia: Zaragoza, pp. 309-322, 1990.
- Jarrett, O. Overview of feline leukemia virus research. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 199: 1.279-1.281, 1991.
- Jarrett, O. Development of vaccines against feline leukemia virus. En: Kirk, R.W., Bonagura, J.D. (eds). Current Veterinary Therapy XI. W.B. Saunders: Philadelphia, pp. 457-460, 1992.
- Knowles, J.O., Gaskell, R.M., Gaskell, C.J., Harvey, C.E., Lutz H. Prevalence of feline calicivirus, feline leukemia virus and antibodies to FIV in cats with chronic stomatitis. *Vet. Rec.* 124: 336-338, 1989.
- Krakowka, S. Acquired immunodeficiency diseases. En: Kirk, R.W., Bonagura, J.D. (eds). Current Veterinary Therapy XI. W.B. Saunders. Philadelphia pp. 453-456, 1992.
- Lafrado, L.J., Dezzutti, G.S., Lewis, M.G., Olsen, R.G. Immunodeficiency in latent feline leukemia virus infections. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 21: 39-46, 1989.
- Loar, A.S. Feline leukemia virus immunization and prevention. *Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract.* 23: 193-211, 1993.
- López, N.A., Jacobson, R.H. False positive reactions associated with anti-mouse activity in serotest for feline leukemia virus antigen. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 195: 741-744, 1989.
- Macy, D.W. Management of the FeLV-positive patient. En: Kirk, R.W. (ed). Current Veterinary Therapy X. W.B. Saunders. Philadelphia, pp. 1.069-1.076, 1989.
- Madewell, B.R., Jarrett, O. Recovery of feline leukaemia virus from non-viraemic cats. *Vet. Rec.* 112: 339-342, 1983.
- Monticello, T.M., Levy, M.T., Bunch, S.E., Farly, R.A. Cryptosporidiosis in a feline leukemia virus-positive cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 191: 705-706, 1987.
- Mullins, J.I., Hoover, E.A., Overbaugh, J., Quackenbush, S.L., Donahue, P.R., Poss, M.L. FeLV-FAIDS-induced immunodeficiency syndrome in cats. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 21: 25-37, 1989.
- Nolte, I. Curso de Patología Felina. Córdoba, 1993.
- O'Neil, S.A., Lappin, M.R., Reif, J.S., Marks, A., Greene, C.E. Clinical and epidemiological aspects of feline immunodeficiency virus and Toxoplasma gondii coinfection in cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 27: 211-219, 1991.
- Ogilvie, G.K., Tompkins, M.B., Tompkins, W.A.F. Clinical and immunologic aspects of FeLV-induced immunosuppression. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 17: 287-296, 1988.
- Olivares, L., Húmera, s., Martínez, N., de Santos, E. Estudio comparativo de la leucemia y la inmunodeficiencia felinas. *Medicina Veterinaria.* 11: 73-82, 1993.
- Overbaugh, J., Donahue, P.R., Quackenbush, S.L., Hoover, E.A., Mullins, J.I. Molecular cloning of a feline leukemia virus that induces fatal immunodeficiency disease in cats. *Science.* 239: 906-910, 1988.
- Pacitti, A.M., Jarrett, O. Duration of the latent state in feline leukemia virus. *Vet. Rec.* 117: 472-474, 1985.
- Pardi, D., Hoover, E.A., Quackenbush, S.L., Mullins, J.I., Callahan, G.N. Selective impairment of humoral immunity in feline leukemia virus-induced immunodeficiency. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 28: 183-200, 1991.
- Pedersen, N.C., Ho, E.W., Brown, M.L., Yamamoto, Y.K. Isolation of a T-lymphotropic virus from domestic cats with an immunodeficiency-like syndrome. *Science.* 235: 790, 1987.
- Reimann, K.A., Bull, R.W., Crowl, S.W., Coffman, P., Raskin, R.E. Immunologic profiles of cats with persistent, naturally acquired feline leukemia virus infection. *Am. J. Vet. Res.* 47: 1.935-1.939, 1986.
- Reinacher, M. Feline leukemia virus-associated-enteritis: A condition with features of feline panleukopenia. *Vet. Pathol.* 24: 1-4, 1987.
- Reinacher, M. Diseases associated with spontaneous feline leukemia virus (FeLV) infection in cats. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 21: 85-95, 1989.
- Rojko, J.L., Hoover, E.A., Mathes, L.E., Olse, R.G., Schaller, J.P. Pathogenesis of experimental feline leukemia virus infection. *J. Nat. Cancer Inst.* 63: 759, 1979.
- Rojko, J.L., Kociba, G.J. Pathogenesis of infection by feline leukemia virus. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 199: 1305-1310, 1991.
- Salt, J.S. The carrier state in foot and mouth disease-an immunological review. *Br. Vet. J.* 149: 207-223, 1993.
- Schulman, J. Ketoconazole for successful treatment of cryptococcosis in a cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 187: 508-509, 1985.
- Tizard, I. Use of immunomodulators as an aid to clinical management of feline leukemia virus-infected cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 199: 1482-1485, 1991.
- Todd, K.S., Paul, A.J. En: Pratt, P.W. ed. Feline Medicine. American Veterinary Publications. Sta. Barbara, pp. 226-247, 1983.
- Trainin, Z., Wernicke, D., Ungar-Waron, H., Essex, M. Suppression of the humoral antibody response in a natural retrovirus infection. *Science* 220: 858-859, 1983.
- Weijer, K., Uydebaag, F.G.C.M., Osterhaus, A.D.M.E. Control of feline leukemia virus. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 21: 69-83, 1989.
- White, S.D., Rosychuk, R.A.W., Janik, T.A., Denerolle, P., Schultheiss, P. Plasma cell stomatitis-pharyngitis in cats: 40 cases (1973-1991). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 200: 1377-1380, 1992.
- Wright, A.I. Endoparasitos. En: Chandler, E.A., Gaskell, C.J., Hilbery, A.D.R. eds. Medicina y terapéutica felinas. Acribia: Zaragoza, pp. 403-414, 1990.
- Zenger, E., Wolf, A.M. update on feline retrovirus infections. En: Kirk, R.W., Bonagura, B.D. (eds). Current Veterinary Therapy XI. W.B. Saunders: Philadelphia, pp. 272-277, 1992.