

FELINE LEUKEMIE

(door het Feline leukemie virus (FELV) veroorzaakte leukose en sarcomen bij de kat)

door dr. Herman F. Egberink, Vakgroep Infectieziekten en Immunologie
Afdeling: Virologie, Faculteit Diergeneeskunde, Utrecht

Het feline leukemie virus is een oncovirus en behoort tot de familie der Retroviridae. Het virus is al voor het eerst begin jaren 60 aangetoond. Het is met name een probleem in de cattery's en de huishoudens met meerdere katten. Het virus komt wereldwijd voor en veroorzaakt in de natuur alleen infecties bij gedomesticeerde katten.

Inleiding

Onder kattenleukose verstaat men elke tumoruze verandering van het bloedcel vormende systeem van de kat. Het ziektebeeld kan worden veroorzaakt door het feline leukemie virus (FeLV), een oncovirus (familie Retroviridae). Hoewel de door het virus veroorzaakte ziekte bekend staat als feline leukemie of leukose is dit niet de ziekte die het meeste optreedt na infectie. Vaker komen ziektebeelden voor die het gevolg zijn van de door het virus veroorzaakte verzwakking van de afweer. Toen het feline immunodeficiëntievirus als verwekker van katte-AIDS nog niet bekend was werd de immunosuppressieve aandoening na infecties met feline leukemie virus ook wel aangeduid als katte-AIDS.

Ziektebeeld

Na infectie met FeLV kan men bij katten na 2-6 weken een eerste ziektefase waarnemen. De fase kan 1-16 weken duren. In deze fase kan men o.a. de volgende verschijnselen waarnemen: koorts, algemene ziektesymptomen, algehele zwelling van lymfeknopen, afname van het aantal witte bloedcellen, afname van het aantal bloedplaatjes en bloedarmoede. In deze fase treedt zelden sterfte op. Deze verschijnselen worden niet altijd opgemerkt. Na deze eerste fase kunnen de katten het virus met een opkomende immuun respons elimineren. Deze katten zijn dan beschermd tegen her infectie. Katten kunnen na deze eerste infectie ook een levenslange persisterende infectie ontwikkelen. Hoe ernstiger de symptomen tijdens de eerste fase en hoe jonger de leeftijd waarop de eerste infectie plaats vindt des te groter de kans dat de infectie blijft persisteren en de kat een tweede fase ontwikkelt. Deze dieren kunnen na maanden of zelfs jaren een tweede ziektefase ontwikkelen waarbij als gevolg van de infectie de volgende ziektesymptomen kunnen optreden.

- **voortplantingsstoornissen**
 - abortus
 - resorptie van de foetus
 - doodgeboren vruchten
 - sterfte van pasgeboren kittens (bij >80% van de geïnfecteerde poezen)
 - onvruchtbaarheid
- **tumoren** De meest voorkomende tumoren zijn lymfomen, uitgaande van lymfocyten. Maar elke cel van het bloedcelvormende systeem kan betrokken zijn bij de virus geïnduceerde tumorvorming. De lymfomen worden vaak

ingedeeld op basis van de primaire plaats van lokalisatie. Zo onderscheidt men een:

- mediastinale lymfoom die optreedt in de thymus. Deze groeit snel en veroorzaakt o.a. vochtophoping in de borstholte. Het meest frequent optredende symptoom is benauwdheid. Soms kan de kat moeilijk eten door druk op de slokdarm of een Horner's syndroom ontwikkelen door druk op sympathische zenuwen.
- alimentaire lymfoom. Regelmatig wordt deze vorm gevonden bij oudere katten. Het betreft in de meeste gevallen tumoren uitgaande van de B-lymfocyten. Slechts een klein percentage (ongeveer 10%) van deze katten is FELV positief. Dit betekent dat de meeste vormen van deze tumor een andere oorzaak hebben dan een FeLV infectie. Symptomen die kunnen optreden zijn braken, diarree en gewichtsverlies.
- multicentrische vorm met algehele vergroting van lymfeknopen, bloedarmoede, vergroting van lever en milt en nieraandoeningen.
- leukemische vorm.

Andere ziektesymptomen komen voor zoals:

- maligne lymfomen in zenuwen met acute verlamming of parese van de achterpoten
- maligne lymfoom van het oog (meest voorkomende oogtumor bij de kat)
- tumorvorming van beenmergcellen
- **Anaemieën** (te kort aan rode bloedcellen, bloedarmoede)
- **Secundaire gevolgen** van de infectie, als gevolg van verzwakking van de afweer.
 - FIP
 - niesziekte (infectie met het feline herpesvirus)
 - toxoplasmose (bij 30% samen met FeLV)
 - heamorbartonellose (bij 70% samen met FeLV)
 - cryptococcose (bij 30% samen met FeLV)
 - acute en chronische atypische bacteriële infecties (bij 30-50 % samen met FeLV)
 - ontstekingen aan het tandvlees, abscessen aan de tand- en kieswortels
 - middenoorontsteking
 - longontsteking
 - kattenziekte
- **Neuropathiën** (zeldzaam)
 - persistente verwijding van de pupillen
 - verschillende grootte van de pupillen
 - incontinentie door verlamming van de blaas
- **Zeldzame** verschijnselen, zoals
 - benige woekeringen aan schedelbeenderen, ribben, schouderblad, wervelkolom en de lange beenderen
 - keratinewoekeringen aan de kussentjes
- **Immuunpathologie**
 - ontstekingsreacties in de nier.
 - afbraak eigen rode bloedcellen.
 - chronische progressieve gewrichtsontsteking (alleen bij katers, bij 60% samen met FeLV en het FeSFV)

Pathogenese

Infectie geschiedt door direct contact met een besmette kat vaak via het speeksel. Infectie in de baarmoeder is ook mogelijk en kan leiden tot abortus, resorptie van vruchten en congenitale afwijkingen. Kittens kunnen ook gezond maar geïnfecteerd ter wereld komen en virusdrager blijven.

Na infectie vermeerderd het virus zich in de mondholte in lymfatische organen waar het zich goed kan vermeerderen. Vrij virus en geïnfecteerde witte bloedcellen komen in het bloed en op dit moment is het dan ook mogelijk virus in het bloed aan te tonen. Infectie van andere organen treedt op waaronder infectie van de speekselklier hetgeen leidt tot virusuitscheiding. Katten die niet in staat zijn het virus te elimineren ontwikkelen een persisterende infectie en zullen in de loop van enkele maanden tot 3 jaar met FeLV gerelateerde ziekten ontwikkelen. Bij deze katten is het virus in het bloed aan te tonen (viremie genaamd). Niet alle katten echter ontwikkelen een viremie en blijven persistent geïnfecteerd. Een groot deel van de katten zal het virus al vroeg in de infectie elimineren en ook negatief worden in de test.

Ook als infectie in het beenmerg is opgetreden en virus in het bloed aantoonbaar is kan een goede immuun respons het virus alsnog elimineren. Virus is dan maar voor korte tijd in het bloed te detecteren (1- enkele weken). Na deze periode worden de katten dan ook negatief. Wel blijft het virus dan nog aantoonbaar in het beenmerg maar deze katten zijn niet infectieus voor andere katten en epidemiologisch dus niet van belang. In de natuur gaan deze katten niet opnieuw virus uitscheiden. Voor de interpretatie van de FeLV test is het dus relevant een aantal aspecten van de pathogenese te kennen. Het tijdstip tussen infectie van de kat en infectie van beenmerg (en dus het verschijnen van virus in het bloed) bedraagt gemiddeld 4-6 weken. Indien de kat het virus elimineert zal de test slechts enkele weken positief zijn. Indien bij de kat langer dan 3 maanden virus in het bloed is aan te tonen wordt aangenomen dat de kat persistent geïnfecteerd is. Dit dier blijft dan levenslang virus positief.

Diagnostiek



Diagnostiek wordt gedaan bij katten met een klinische verdenking op een FeLV infectie en in het kader van preventie (het opsporen van eventuele dragers onder gezonde katten). Voor het stellen van de diagnose wordt virus (antigeen) aangetoond in witte bloedcellen of vrij in het bloed. Het eerste kan d.m.v. een immunofluorescentietest op bloeditstrijkjes of virusisolatie, het tweede door gebruik te maken van een ELISA. Aantonen van virus in speeksel is mogelijk, echter veel minder betrouwbaar. De ELISA test wordt het meest gebruikt in de routine diagnostiek en ook als diagnostische testkit toegepast in de dierenartsenpraktijk.

Deze testen hebben een hoge gevoeligheid en specificiteit. Een negatieve uitslag is zeer betrouwbaar. De betrouwbaarheid van een positieve uitslag met name bij een gezonde kat is laag. De test moet dan worden herhaald met een andere test. Praktisch kan men de volgende benadering toepassen.

Een zieke kat met verdenking op een FeLV infectie:

- ELISA negatief: geen FeLV
- ELISA positief: FeLV: eventueel met een ander testprincipe laten bevestigen: middels IFA of virusisolatie.

Gezonde kat voor screening:

- ELISA negatief: geen FeLV, echter test na 3 maanden herhalen indien recent contact is geweest met een andere kat.
- ELISA positief: kat mogelijk een acute eerste infectie of persisterende infectie. De kat na 3 maanden hertesten. Indien nog positief, heeft de kat een persisterende infectie.

De ELISA en de IFA geven geen 100% correlatie. De IFA positieve monsters zijn ook ELISA positief maar sommige ELISA positieve monsters zijn IFA negatief. Dit laatste is vooral te verwachten bij screening van gezonde katten. Hiervoor zijn een aantal oorzaken aan te wijzen.

- De ELISA is gevoeliger dan de IFA en is na een primaire infectie eerder positief dan de IFA.
- Indien na hertesten (bijvoorbeeld na 3 maanden) het verschil tussen IFA en ELISA blijft bestaan (IFA negatief, ELISA positief) is het mogelijk dat de FeLV infectie als een gelokaliseerde haard voorkomt in lymfatische, of andere weefsels en niet in het beenmerg. FeLV p27 antigeen kan in het bloed circuleren, echter deze katten worden als aviremisch beschouwd en het is onwaarschijnlijk dat zij infectieus virus uitscheiden.
- Daarnaast kunnen beide testen soms vals-positieve of negatieve resultaten geven.

Een niet-specifieke fluorescentie in bloedplaatjes of eosinofielen kan soms foutief als positieve fluorescentie worden beoordeeld. Vals negatieve resultaten kunnen het gevolg zijn van een slechte kwaliteit bloeditstrijkje of een ernstige leukopenie. De kans op een vals negatieve ELISA is klein en dan het gevolg van technisch foutief handelen. Een vals positieve ELISA kan optreden bij een foutieve uitvoering (niet goed wassen, niet de juiste tijden aanhouden), bij het gebruik van sterk haemolytisch bloed of volbloed en de aanwezigheid van anti-muis antilichamen in het bloed. Sommige testen elimineren deze laatste foutenbron door het toepassen van een interne controle.

Epizoötiologie

Voordat een bestrijdingsprogramma werd uitgevoerd kwam feline leukemie voornamelijk voor in cattery's en meerkatten huishoudens. In deze collectieven vindt een efficiënte verspreiding en persistentie van het virus plaats. Het FeLV wordt uitgescheiden door, gezonde slechts tijdelijk geïnfecteerde katten, door persistent geïnfecteerde katten, en zieke positieve katten. Het virus komt voor in speeksel en traanvocht: uitscheiding van zeer grote hoeveelheden virus waarbij de titers

vergelijkbaar zijn met die in bloed. Virusuitscheiding treedt ook op met urine en feces.

Voorwaarde voor overdracht van het virus is langdurig direct contact tussen virusuitscheiders en gevoelige dieren, waarbij virus via speeksel wordt overgedragen. Ook via bijtlesies kan virusoverdracht plaatsvinden. Het virus is buiten de kat weinig resistent en binnen enkele seconden tot minuten niet meer infectieus. Indirecte overdracht bijv via de mens speelt daarom geen belangrijke rol. Wel kan verticale infectie van kittens in utero plaatsvinden als de moederpoes geïnfecteerd is. Daarnaast dient men ook rekening te houden met de mogelijkheid van overdracht tijdens bloedtransfusies, chirurgische ingrepen en injecties met vuile naalden.

Infecties komen wereldwijd voor bij de gedomesticeerde kat. Bij andere katachtigen komt het FeLV niet voor maar deze kunnen wel experimenteel geïnfecteerd worden. De frequentie van infectie is recht evenredig met de dichtheid van de kattenpopulatie en afhankelijk van de mate van onderling contact van de dieren. Zo zal men een gering aantal positieve katten vinden in flatgebouwen en landelijke gebieden en de hoogste aantal positieve dieren in cattery's en meerkatten huishoudens. In Nederland is door het jarenlange beleid van "test en removal" de prevalentie onder de Nederlandse kattenpopulatie sterk gedaald.

Er bestaat een duidelijke leeftijdsresistentie. Jonge kittens zijn het meest gevoelig: een levenslange viremie ontwikkelt zich na infectie van pasgeboren kittens in 70-100% van de gevallen, bij 8-12 weken oude kittens in 30-50% van de gevallen en bij volwassen katten in <10-20% van de gevallen, en bij deze ook alleen na jarenlang contact.

De leeftijdsresistentie kan op elk moment door corticosteroiden worden opgeheven.

Therapie en prognose

De prognose van gezonde persistent geïnfecteerde katten is op termijn slecht. De mortaliteit is progressief- de meeste viremische katten zijn binnen 3 jaar dood (jaarlijkse mortaliteit 50%).

Indien een kat reeds ziekteverschijnselen heeft ontwikkeld is euthanasie verantwoord. Een specifieke antivirale therapie wordt niet routinematig toegepast. Antivirale middelen zoals die o.a. ook bij humane AIDS patiënten worden toegediend elimineren het virus niet en kunnen bovendien toxisch zijn. Interferon werd experimenteel met succes gebruikt. De behandeling van secundaire infecties door de immuunzwakte is gericht op het bestrijden van de symptomen.

Preventie

De preventie berust vooral op het opsporen en het uit de populatie halen van persistent geïnfecteerde dieren en eventueel vaccinatie. Het testen en verwijderen van positieve dieren is zeer effectief gebleken in de bestrijding, met name omdat virusoverdracht niet indirect plaatsvindt maar door direct contact tussen katten. Indien een geïnfecteerde kat contact heeft gehad met een groep katten (bijvoorbeeld in een cattery) kan de volgende strategie worden gehanteerd.

- Alle katten testen (in het bloed) op een infectie.
- Alle geïnfecteerde katten isoleren.
- Hoewel het virus weinig resistent is, is het toch aan te raden om ruimtes grondig huishoudelijk te reinigen, en de ligplaatsen, voerbakjes, kattenbakken e.d. te desinfecteren.
- Geen nieuwe dieren aan de groep toevoegen; dieren apart houden.

- De test 3 maanden na het eerste onderzoek herhalen. De positieve dieren om te bepalen of deze positief gebleven zijn. Indien dit het geval is zijn deze dieren dus persistent geïnfecteerd. Ook de dieren die in de eerste test negatief waren moeten opnieuw getest worden. Het is mogelijk dat deze dieren bij de eerste test pas geïnfecteerd waren en dus nog niet positief in de test.
- Verwijderen van de persistent geïnfecteerde dieren (overplaatsing, euthanasie).
- Opheffen van de isolatie nadat bij het gehele collectief twee tests met 3 maanden ertussen negatief zijn gebleken.
- Alle nieuwe dieren, die aan het collectief zullen worden toegevoegd moeten twee keer negatieve resultaten in tests vertonen.
- Alle contacten met andere (mogelijk geïnfecteerde) katten moeten worden vermeden.

Er zijn verschillende vaccins op de markt die een bescherming tegen FeLV induceren. Het zijn allemaal geïnactiveerde vaccins nl.: sub-unitvaccins, geïnactiveerde virionvaccins en recombinant DNA expressieproducten van het GP70, het oppervlakte eiwit van het virus.

Bij de afweging of men vaccinatie zal toepassen is het van belang de epidemiologische situatie in aanmerking te nemen. Het risico op infectie voor raskatten in cattery's is uiterst laag door de zeer lage prevalentie van FeLV in Nederland. Daarnaast bestaat er een duidelijke leeftijdsresistentie: primaire infectie zal in 70-100% van de jonge kittens, in 30-50% van de kittens van 8-12 weken en in <10-20% van de volwassen dieren tot een persisterende viremie leiden en bij deze laatste groep alleen na langdurig contact. Vaccinatie hoeft om deze redenen niet als routine toegepast te worden.

Vaccinaties dienen volgens de specificatie van de producent te worden uitgevoerd. Een enting van FeLV-viremische dieren is zinloos. Testen voor de enting is daarom een vereiste.

PROTOCOL FELINE LEUKEMIE FeLV

Altijd melden bij het meldpunt besmettelijke ziekten van de vereniging

Richtlijnen bij een melding van "Feline Leukemie FeLV"

- Cattery sluiten: er mogen geen katten in of uit de cattery en/of de woning.
- Alle katten in de cattery en/of de woning testen op de aanwezigheid van virus in het bloed.
- Alle positieve katten scheiden van de negatieve katten.
- Drie maanden na de eerste test alle katten in de cattery en/of de woning opnieuw testen.

Er zijn nu verschillende mogelijkheden van testuitslagen:

1. De katten die positief waren zijn negatief geworden, de katten die negatief waren zijn negatief gebleven.
2. De katten die positief waren zijn positief gebleven, de katten die negatief waren zijn negatief gebleven.
3. Katten die negatief waren zijn positief geworden.

1. In geval (1) moeten alle katten drie maanden na de tweede test opnieuw worden getest. Wanneer alle katten dan weer negatief zijn kan de cattery weer geopend worden.
2. In geval (2) dienen de persistent viremische dieren uit de cattery verwijderd te worden (overplaatsing –geeft een groot risico- of euthanasie). Drie maanden na de tweede test moeten opnieuw ALLE overgebleven katten worden getest. Indien alle katten nu negatief zijn kan de cattery weer geopend worden. Het meldpunt besmettelijke ziekten dient alle bewijzen van testen te ontvangen.
3. In geval (3) begint de gehele procedure weer opnieuw.

In het algemeen kan gesteld worden dat de cattery pas weer geopend kan worden wanneer alle aanwezige katten in de cattery (de woning) bij twee tests met drie maanden tussenpozen negatief zijn. Hernieuwde infectie kan voorkomen worden door pas nieuwe dieren aan het collectief toe te voegen wanneer deze bij twee tests met drie maanden tussentijd negatief zijn gebleken.

De diagnose FeLV wordt gesteld door virus (antigeen) aan te tonen in witte bloedcellen of vrij bloed. Het aantonen van virus in speeksel is mogelijk maar veel minder betrouwbaar. Virus in witte bloedcellen kan worden aangetoond door middel van een IFA (ImmunoFluorescent antibody Assay for cell-associated P27 antigen) op bloedstrijkjes of door middel van virusisolatie, terwijl vrij virus in het bloed kan worden aangetoond met behulp van een ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay). De ELISA-test wordt het meest gebruikt in de routinediagnostiek en is als diagnostische testkit beschikbaar in de dierenartsenpraktijk. Een negatieve uitslag is zeer betrouwbaar maar een positieve uitslag is, vooral bij gezonde katten, minder betrouwbaar.

Praktisch kan de volgende benadering worden toegepast:

Kat met ziekteverschijnselen waardoor een klinische verdenking op FeLV bestaat:

- *ELISA negatief: geen FeLV (leukemie)
- *ELISA positief: FeLV, eventueel laten bevestigen met behulp van een IFA of virusisolatie.

Gezonde kat voor FeLV (leukemie) test:

- *ELISA negatief: geen FeLV, echter test na 3 maanden herhalen wanneer er recent contact kan zijn geweest met een FeLV-positieve kat.
- *ELISA positief: kat heeft mogelijk een primaire of persisterende viremie. De test na 3 maanden herhalen. Is de kat na 3 maanden nog positief dan heeft deze een persisterende viremie.