

INFEKCIJA VIRUSOM ZARAZNE LEUKEMIJE MAČAKA

Jagec, Barbara

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:178:900191>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Veterinary Medicine -
Repository of PHD, master's thesis](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

VETERINARSKI FAKULTET

Barbara Jagec

INFEKCIJA VIRUSOM ZARAZNE LEUKEMIJE MAČAKA

Diplomski rad

Zagreb, 2022.

Rad je izrađen na Zavodu za mikrobiologiju i zarazne bolesti s klinikom Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Predstojnik klinike: prof. dr. sc. Vilim Starešina

Mentori : izv. prof. dr. sc. Zrinka Štritof

doc. dr. sc. Matko Perharić

Članovi Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. Izv. prof. dr. sc. Vilim Starešina
2. Izv. prof. dr. sc. Suzana Hađina
3. Doc. dr. sc. Matko Perharić
4. Prof. dr. sc. Zoran Milas (zamjena)

ZAHVALA

Hvala mojim mentorima, izv. prof. dr. sc. Zrinki Štritof i doc. dr. sc. Matku Perhariću na strpljenju, savjetima, vremenu, potrebnoj literaturi i pomoći u izradi ovog diplomskog rada.

Veliko hvala mojim kolegicama i kolegama i prijateljima: Ines Gulić, Luciji Jurišić, Filipu Čoklu i svima ostalima što su tijekom svih ovih godina studiranja bili uz mene, pomagali mi i poticali me u mojem radu i studiranju!

Također, posebno se zahvaljujem mojim curama iz udruge „Sklonište dobrote“, Damiri, Marti i Tijani, koje su nebrojeno puta odradile i moj volonterski udio, oslobodile me obaveza i time mi omogućile učenje za ispite.

Najviše hvala mojoj mami koja mi je najveća podrška u životu, koja mi je omogućila da studiram i radim ono što volim, sretna sam što sam njena kćer.

Sadržaj

1. Uvod	1
2. Dosadašnje spoznaje	2
2.1. Eitologija	2
2.2. Epizootiologija	6
2.3. Patogeneza	9
2.4. Klinička slika.....	14
2.4.1. Neoplazije	16
2.4.2. Hematopoetski poremećaji	21
2.4.3. Imunosupresija	25
2.4.4. Imunološki posredovane bolesti	27
2.4.5. Ostali sindromi.....	28
2.5. Dijagnostika	30
2.6. Liječenje i prognoza.....	37
2.7. Prevencija	39
2.8. Javno zdravstvo	41
3. Sažetak	42
4. Summary	42
5. Literatura	44
6. Životopis	50

Popis kratica

AZT – azidovudin (engl. Azidothymidine)

DNK - deoksiribonukleinska kiselina

EDTA - etilendiamintetraoctena kiselina (engl. ethlenediaminetetraacetic acid)

ELISA – imunoenzimski test (engl. Enzyme Linked Immunosorbent Assay)

enFeLV - Endogeni FeLV (engl. endogenous Feline Leukemia Virus)

FeLV – virus zarazne leukemije mačaka (engl. Feline Leukemia Virus)

FURTD – bolesti gornjeg respiratornog dišnog sustava u mačaka (engl. Feline Upper Respiratory Track Disease)

FIV – virus mačje imunodeficijencije (engl. Feline Immunodeficiency Virus)

FIP – zarazni peritonitis mačaka (engl. Feline Infectious Peritonitis)

FPLS – mačji panleukopeniji sličan sindrom (engl. Feline Panleukopenija-Like Syndrome)

FeSV – mačji sarkoma virus (engl. Feline Sarcoma Virus)

FISS – postvakcinalni sarkomi u mačaka (engl. Feline Injection Site Sarcomas)

FAE – enteritis povezan sa virusom zarazne leukemije mačaka (engl. FELV-associated enteritis)

FPV – mačji parvovirus (engl. Feline Parvovirus)

FCV – mačji kalicivirus (engl. Feline Calicivirus)

gp70 – virusni glikoprotein lipidne ovojnice

HIV – virus humane imunodeficijencije (engl. Human Immunodeficiency Virus)

IBD – upalna bolest crijeva (engl. Inflammatory Bowel Disease)

IFA – test imunofluorescencije (engl. Immunofluorescence Assay)

IgG – imunoglobulin razreda G

IgM – imunoglobulin razreda M

IMHA – imunološki posredovana hemolitička anemija (engl. Immune-Mediated Hemolytic Anemia)

IL – interleukin

LTR – dugi opetovani nizovi nukleotida (engl. Long terminal repeat)

MCV – srednji volumen eritrocita (engl. Mean Corpuscular Volume)

p15 – virusni matriksni protein

p27 – kapsidni protein virusa

PCR – lančana reakcija polimerazom (engl. Polymerase Chain Reaction)

PRCA – izolirana aplazija crvene loze (engl. Pure Red Cell Aplasia)

RT – reverzna transkriptaza

RNK – ribonukleinska kiselina

qRT-PCR – kvantitativna lančana reakcija polimerazom u stvarnom vremenu

(engl. Quantitative Real-Time Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction)

WSAVA – svjetska organizacija veterinarima male prakse (engl. World Small Animal Veterinary Association)

Popis priloga

Slika 1. Struktura virusa mačje leukemije (SYKES I HARTMANN, 2014.)

Slika 2. Stvaranja provirusa i integracija FELV-a u stanicu domaćina. RT, reverzna transkriptaza (HARTMANN, 2011a).

Slika 3. Interakcija virusa zarazne leukemije mačaka sa stanicama domaćina i imunološkim sustavom čiji neefikasni imunološki odgovor vodi k različitim kliničkim problemima (HARTMANN, 2011a).

Slika 4. Sijamska mačka pozitivna na virus mačje leukemije i sa prisutnom konkurentnom teškom kriptokokalnim rinusinusitisom koji ne reagira na terapiju antifungalnim lijekovima (SYKES, 2010.).

Slika 5. Domaća europska mačka pozitivna na virus mačje leukemije sa sekundarnim rekurentnim gnojnim rinusinusitisom (nije etiološki određen uzročnik). (Udruga Sklonište dobrote, 07.2020.)

Slika 6. Gingivitis u FeLV mačke, domaća europska mačka, starosti 7 mjeseci (Udruga Sklonište dobrote, 2020.).

Tablica 1. Najznačajnije podgrupe virusa zarazne leukemije mačaka (HARTMANN, 2011a)

Tablica 2. Strukturni geni virusa mačje leukemije (HARTMANN, 2011a).

Tablica 3. Značajke stadija infekcije virusom zarazne leukemije mačaka (HARTMANN, 2011a)

Tablica broj 4. Kriteriji za testiranje mačaka na virus mačje leukemije (HARTMANN, 2011a)

1. Uvod

Infekcija virusom zarazne leukemije mačaka retrovirusna je zarazna bolest. Virus pripada porodici *Retroviridae*, potporodici *Oncornavirinae* te je proširen među populacijom domaćih mačaka diljem svijeta i predstavlja jedan od vodećih uzroka njihovog uginuća (LITTLE i sur., 2020.). Virus mačje leukemije, zajedno sa virusom mačje imunodeficijencije, pripada među najčešće zarazne bolesti u mačaka (HARTMANN, 2012.). Kao i ostali virusi iz porodice retrovirusa, uzrokuje perzistentnu infekciju ugradnjom provirusne DNK u genom domaćina, a bolest se očituje poremetnjom funkcije hematopoetskog i imunosnog sustava te neoplazijama (HARTMANN, 2011a; SYKES I HARTMANN, 2014.; POWERS i sur., 2018.). Virus mačje leukemije ima veliki utjecaj na životni vijek mačaka. Infekcija virusom zarazne leukemije mačaka može rezultirati vrlo različitom kliničkom manifestacijom, ovisno o podgrupi virusa, patogenim determinantama prisutnim u mačjem genomu, te mogućim koinfekcijama s drugim patogenim mikroorganizmima (HARTMANN, 2011a.; POWERS i sur., 2018.).

2. Dosadašnje spoznaje

2.1. Eitologija

Virus mačje leukemije je egzogeni *gammavirus* iz potporodice Oncornavirinae, porodice Retroviridae koji je dokazan u mnogim vrstama roda *Felis* uključujući i domaće mačke (*Felis catus*). Uzrokuje perzistentnu infekciju u zaraženih jedinki (MAJOR i sur., 2010.; SYKES I HARTMANN, 2014.).

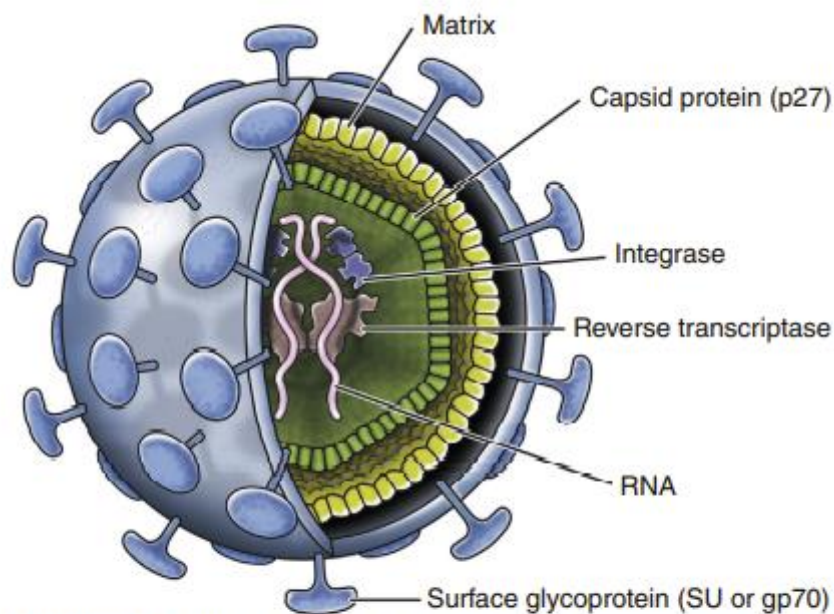
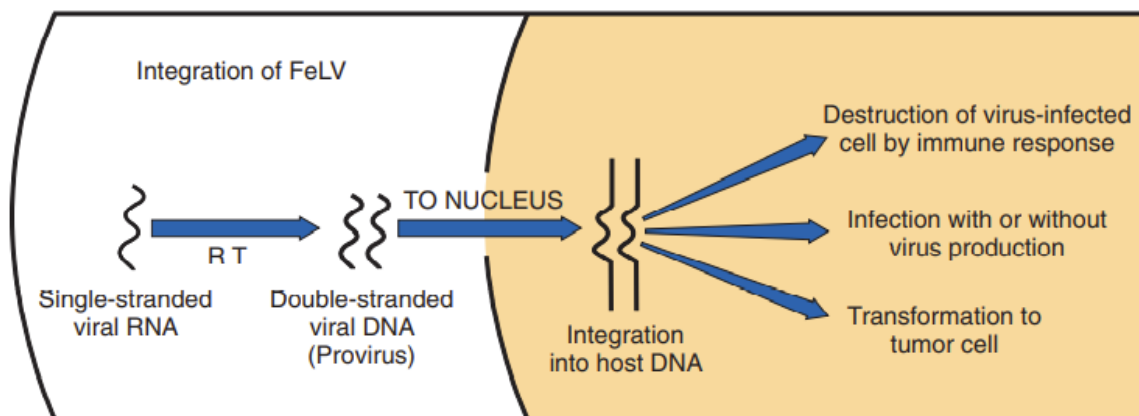


FIGURE 22-1 Structure of feline leukemia virus. Gammaretroviruses contain two identical strands of RNA and associated enzymes, which include reverse transcriptase, integrase, and protease, packaged into a core composed of the capsid protein (p27) with a surrounding matrix, all enclosed by a phospholipid membrane envelope derived from the host cell. The envelope contains a gp70 glycoprotein and the transmembrane protein p15E.

Slika 1. Struktura virusa mačje leukemije (SYKES I HARTMANN, 2014.)

Virus zarazne leukemije mačaka jednostruki je RNK virus obavljen lipidnom ovojnicom. Virus karakterizira transkripcija virusne ribonukleinske kiseline (RNK) u provirusnu deoksiribonukleinsku kiselinu (DNK) koju ugrađuje u genom domaćina (HARTMANN,

2011a.; SYKES I HARTMANN, 2014.; POWERS i sur., 2018.). Jednom kad je virus unutar stanične citoplazme domaćina, koristi svoj vlastiti enzim, reverznu transkriptazu, pomoću kojeg transkriptira (prepisuje nasljedna uputstva za sintezu bjelančevina pri čemu kao izvorni kalup služi samo jedan od polulanaca DNK) jednolančanu RNK u jednolančanu DNK (SYKES I HARTMANN, 2014.). Nova DNK se zatim ugrađuje u genom stanice domaćina enzimom integraza u kojem se trenutku retrovirusna DNK naziva provirusom. Stanica domaćina tada tretira virusnu DNK kao dio vlastitog genoma, prepisujući i prevodeći virusne gene zajedno s vlastitim genima stanice, stvarajući proteine potrebne za prikupljanje novih kopija virusa (HARTMANN, 2011a).



Slika 2. Stvaranja provirusa i integracija FELV-a u stanicu domaćina. RT, reverzna transkriptaza (HARTMANN, 2011a).

Virus zarazne leukemije mačaka prvi put je opisan kao čestica slična virusu povezana sa limfosarkomom (engl. „virus-like particle associated with leukaemia (lymphosarcoma)“) od strane Williama Jarretta i njegovih suradnika 1964. godine (HARDY i sur., 1976.) ,gdje su se virusne čestice umnažale iz membrane maligno promijenjenog limfoblasta mačke koja je prirodno oboljela od limfoma (HARTMANN, 2011a). Virus zarazne leukemije mačaka ima mogućnost replikacije u mnogim tkivima, uključujući koštanu srž, žlijezde slinovnice i respiratorni epitel. Ukoliko imunosni sustav nakon inicijalne infekcije ne uspije eliminirati virus, virus se širi do koštane srži gdje inficira hematopoetske prekursorske stanice (MAJOR i sur., 2010; HARTMANN, 2011a; SYKES i HARTMANN, 2014.). Mogućnost virusa da postaje dio genoma domaćina ima presudnu ulogu u perzistentnoj, odnosno doživotnoj infekciji

nakon što je zahvaćena koštana srž. Smatra se da nakon što su inficirane hematopoetske i imunosne matične stanice, potpuna eliminacija infekcije nije moguća (HARTMANN, 2011a; SYKES i HARTMANN, 2014.).

Zahvaljujući razvoju različitih metoda u genetici i sekvenciranju do sada je otkriveno čak 6 različitih podgrupa virusa mačje leukemije, poznatih pod imenima: FeLV-A, FeLV-B, FeLV-C, FeLV-D, FeLV-E, i FeLV-T (CANO-ORTIZ, 2022.). Najznačajnije podgrupe su A, B i C te su one i imunološki vrlo slične (HARTMANN, 2011a.; SYKES I HARTMANN, 2014.). Endogeni FeLV (enFeLV) kao forma virusa mačje leukemije koji se prirodno nalazi u genomu mačaka predstavlja nefunkcionalni element, nije patogen i nasljeđuje se sa roditelja na potomstvo kao sastavna komponenta kromosoma (CANO-ORTIZ i sur., 2022.). Egzogeni i endogeni virus mačje leukemije približno su 86% slični na nukleotidnoj razini i mogu se lako rekombinirati što će rezultirati stvaranjem novih varijanti virusa mačje leukemije (CHIU i sur., 2018.). FeLV-A podgrupa jedina se prenosi horizontalno s mačke na mačku, te je najčešće opisivana podgrupa virusa zarazne leukemije mačaka (HARTMANN, 2011a; HARTMANN, 2011b.; CANO-ORTIZ i sur., 2022.). Ostale se podgrupe ne mogu širiti s mačke na mačke u prirodnim okolnostima, te nastaju unutar inficirane mačke mutacijom FeLV-A ili rekombinacijom FeLV-A sa endogenim FeLV elementima prisutnim u mačjem genomu reproducirajući najčešće FeLV – B podgrupu, dok su ostale podgrupe nešto rjeđe (HARTMANN, 2011a). FeLV-B podgrupa nosi veći rizik za neoplazije, najčešće limfome (HARTMANN, 2011a). FeLV – C podgrupa javlja se rjeđe i obično se povezuje sa razvojem aplastične anemije (CHIU i sur., 2018.; CANO-ORTIZ i sur., 2022.) usko povezanom sa eritroidnom deplecijom (HARTMANN, 2011a). Ukoliko se proizvode antitijela za podgrupu A zarazne mačje leukemije, mačka je zaštićena od bilo koje FeLV infekcije (HARTMANN, 2011a). FeLV – D podgrupa rezultat je rekombinacije između egzogenog virusa zarazne leukemije i endogenih elemenata virusa zarazne leukemije mačaka (ERV – DC) koji se razlikuju od endogenog FeLV-a (enFeLV). FeLV – E podgrupa nedavno je izolirana iz prirodno nastalog limfoma timusa u mačke (CANO-ORTIZ i sur., 2022.). FeLV -T, rjeđa i manje klinički značajna podgrupa, ima sklonost infekciji i destrukciji T limfocita što vodi k limfoidnoj deplekciji i teškoj imunodeficijenciji (HARTMANN, 2011a), izolirana je iz mačke sa mačjim sindromom stečene imunodeficijencije, tzv. „FeLV – FAIDS“ (engl. FeLV feline acquired immune deficiency syndrome), a nastala je mutacijom FeLV-A sojeva virusa (CHIU i sur., 2018.; CANO-ORTIZ i sur., 2022.). FAIDS (engl. „FeLV feline acquired immunodeficiency syndrome ”) građen je od FeLV-A podgrupe virusa i izuzetno visoko imunopatogene varijante

koja inficira CD 4 + i CD 8 + limfocite i B limfocite u krvi, limfnim čvorovima i mijeloidnim stanicama. Takva široka proliferacija značajno narušava imunski odgovor (HARTMANN, 2011a).

TABLE 11-1			
Feline Leukemia Virus Subgroup ^a			
Viral Subgroups	Frequency of Isolation in FeLV-Positive Cats	Associated Disease	Comparison by Species of in Vitro Replication
A	100% in infected cats, mildly pathogenic but highly contagious, mildly cytopathogenic	Immunosuppression and other FeLV-associated diseases, replicating and contagious	Cat, rabbit, pig, mink, human
B	Occurs with subgroup A in 50% or more of cats with neoplastic disease (lymphoma)	Hematopoietic neoplasia, nonreplicating and noncontagious, virulent in recombination with subgroup A	Cat, dog, cow, hamster, pig, human
C	Rarely isolated, mainly in cats with nonregenerative anemia	Nonregenerative anemia and erythremic myelosis, nonreplicating and noncontagious, virulent in recombination with subgroup A	Cat, dog, guinea pig, human

Modified from Jarrett O. 1990. Feline leukemia virus subgroups, pp 473-479. In Hardy WD, Essex M, McClelland AJ (eds), Feline leukemia virus. Elsevier, New York; Nakata R, Miyazawa T, Shin YS, et al. 2003. Reevaluation of host ranges of feline leukemia virus subgroups. *Microbes Infect* 5:947-950.

Tablica 1. Najznačajnije podgrupe virusa zarazne leukemije mačaka (HARTMANN, 2011a)

TABLE 11-2			
Summary of Genetic Map and Function of FeLV Proteins ^a			
Gene	Location	Type	Function
<i>gag</i>	Core		Basis for antigen tests (ELISA/ICGA and IFA), role in immune complex disease, and cytotoxic effects
		p15c	Matrix protein
		p12	Unknown
		p27	Capsid protein used for antigen testing
		p10	Nucleocapsid protein
<i>pol</i>	Core	RT	Enzyme copying viral RNA into complementary DNA strand ("reverse transcription")
<i>env</i>	Envelope	gp70	External surface unit; type-specific antigens FeLV-A, FeLV-B, FeLV-C; responsible for neutralizing or protective antibody production
		p15e	Transmembrane protein; role in immunosuppression

ELISA, Enzyme-linked immunosorbent assay; *env*, envelope; *FeLV*, feline leukemia virus; *gag*, group-associated antigen; *gp*, glycoprotein; ICGA, immunochromatography assay; IFA, immunofluorescent antibody; *P*, protein (number is molecular weight in kilodaltons); *pol*, polymerase; *RT*, reverse transcriptase.

^aAs listed in chart, genes are located from the 5' to the 3' end with long terminal repeat (LTR) sequences at each end.

Tablica 2. Strukturni geni virusa mačje leukemije (HARTMANN, 2011a).

Virusna čestica sadrži 3 strukturna gena, povezanih sa virusom mačje leukemije i stanice koju on inficira: *gag*, *pol* i *env* (HARTMANN, 2011a). *Gag* strukturni protein FeLV-a zadužen je za sintezu matriksnog proteina p15c, kapsidnog proteina p27 te nukleokapsidnog proteina p10. Osnovna zadaća navedenih proteina je izgradnja strukturnih dijelova virusne čestice. Strukturni gen *pol* prekursor je sinteze enzimskog proteina reverzna transkriptaza (RT), pomoću koje dolazi do prepisivanja virusne RNK u provirusnu DNK. Treći strukturni *env* gen predstavlja prekursor u sintezi površinskog (gp70) i transmembranskog glikoproteina (p15e).

Navedeni proteini sudjeluju u prepoznavanju ciljnih stanica i njihovom vezivanju (HARDY i sur., 1977.; HARTMANN, 2011a; CANO – ORTIZ i sur., 2022.).

2.2. Epizootiologija

Infekcija virusom mačje leukemije rasprostranjena je širom svijeta (HARTMANN, 2011a.; SYKES i HARTMANN, 2014.). U suprotnosti sa infekcijom virusa mačje imunodeficijencije, čija prevalencija značajno varira, ona u slobodnoživućih mačaka kod infekcije virusom mačje leukemije slična je diljem svijeta, a pojavljuje se od 1% do 6% u zdravih mačaka (LITTLE i sur., 2009.; SYKES I HARTMANN, 2014.), odnosno do 8% prema navodima pojedinih autora (HARTMANN, 2009.; HARTMANN, 2011a.). Posljednji podaci iz Hrvatske o infekciji FeLV-om su ukupno 14.5% seropozitivnih mačaka, od čega je 6,06 % pozitivno među slobodnoživućim nasumično pretraženim mačkama u urbanom području, dok je 18.22 % seropozitivnih vlasničkih mačaka koje očituju kliničke znakove bolesti. U tom istom istraživanju nije nađena značajna razlika prevalencije u odnosu na spol (19.20 % u mužjaka i 17% u ženki) među bolesnim vlasničkim mačkama niti je ona nađena u kastriranih (12.50 %) ili nekastriranih (21.50 %) mužjaka bolesnih vlasničkih mačaka. Prosječna dob u pretraživanih mačaka za infekciju virusom mačje leukemije za oba spola bila je 4,3 godine (PERHARIĆ i sur., 2018). Veći postotak pozitivnih mačaka može se pronaći samo u istraživanjima gdje su bile pretraživane isključivo klinički bolesne mačke (ARJONA i sur., 2000.). Brojna izvješća dokumentiraju da se ukupna stopa infekcije virusom mačje leukemije smanjuje (MAJOR i sur., 2010.). Prije nego su veterinarske organizacije i druge institucije uvele testiranje i cijepljenje, više od 30% mačaka u uzgajivačnicama bilo je pozitivno na virus mačje leukemije (SYKES I HARTMANN, 2014.). Postoji više mogućih objašnjenja za nižu prevalenciju infekcije virusom mačje leukemije, ali najvjerojatnije je to rezultat sve češćih testiranja i programa uklanjanja ili izolacije bolesnih mačaka kao izvora zaraze u uzgajivačnicama i skloništima te sve češća upotreba cjepiva (ROJKO i sur., 1988.; HARTMANN, 2011a.). Razvijeni su mnogi modeli kako bi se predvidjela dinamika virusa zarazne leukemije u mačjoj populaciji (HARTMANN, 2011a). Mnogo je faktora koji utječu na dinamiku virusa mačje leukemije u populaciji, kao što su veličina same populacije mačaka, područje na kojem obitavaju (ruralna ili urbana sredina), socijalni kontakt između svake individue u populaciji, kao i ukupni apsolutni broj mačaka na nekom području i uvjeti u kojima mačke žive. Smatra se da će veća prevalencija FeLV-a biti u

zemljama koje nemaju uređeno pitanje zbrinjavanja slobodnoživućih mačaka, ne provode programe kastracije ili cijepljenja ili uopće ne postoje organizacije koje bi se bavile tim problemima (FROMONT i sur. , 1998). Veći broj slobodnoživućih mačaka povećava stopu kontakta između individua i time će i prevalencija virusa zarazne leukemije u mačaka biti veća (HARTMANN, 2011a). U prirodi je zabilježeno da virus mačje leukemiju uglavnom inficira domaće mačke, no postojale su evidencije da su na virus primljive i neke vrste velikih mačaka (MAJOR i sur., 2010.; HARTMANN, 2011a; SYKES i HARTMANN, 2014.) . Smatra se da je virus mačje leukemiju postojan kao enzootija u nekih divljih mačaka. Introdukcija virusa mačje leukemiju u slobodnoživuće i zatočene populacije velikih mačaka može ostaviti ozbiljne posljedice po njihovo zdravlje, a i za samo preživljavanje (HARTMANN, 2011a). Virus mačje leukemije inficira male divlje mačke uključujući *Felis silvestris*, te europskog i iberijskog risa (HARTMANN, 2011.; SYKES I HARTMANN, 2014.). Virus mačje leukemije također je bio dokazan u populaciji pantera u Floridi (*Puma concolor coryi*) i uzrokovao je ozbiljne probleme ove vrste, gdje su provedeni programi cijepljenja (CUNNINGHAM i sur., 2008.). Nema evidencije infekcije virusom mačje leukemiju u Afričkih (*Panthera leo*) ili azijskih (*Panthera leo persica*) lavova (HARTMANN, 2011a). Do danas, nema dokaza o prirodnom prijenosu virusa mačje leukemije u drugih vrsta (ROJKO i OLSEN, 1984.; HARTMANN, 2011a; LITTLE i sur. , 2020.).

Mačke se najčešće inficiraju horizontalnim putem od već zaražene mačke ili vertikalnim putem s inficirane mačke na potomstvo (LITTLE i sur. , 2020.). Određeni rizični faktori doprinose višoj prevalenciji FeLV-a, primjerice infekcija virusom zarazne leukemije je daleko češća u mačaka koje žive kao vanjske mačke s obzirom da je za infekciju potreban direktni kontakt sa inficiranom mačkom (HARTMANN, 2011a). Progresivno (perzistentno) inficirane mačke luče virus u tjelesnim tekućinama uključujući slinu, nazalni sekret, mlijeko, urin i feces i time čine izvor infekcije (MAJOR i sur., 2010.; LITTLE i sur., 2020.). Virus se najčešće širi slinom, nazalnim ili orofaringealnim putem (MAJOR i sur., 2010.; SYKES I HARTMANN, 2014.) iako je moguća infekcija i putem ugriznih rana (LITTLE i sur., 2020.). Koncentracija virusa u izlučevinama ista je u klinički zdravih i klinički bolesnih progresivno inficiranih mačaka i uglavnom je konstantna (HARTMANN, 2011a). Dobna rezistencija na virus zarazne leukemije mačaka može se objasniti smanjenjem broja receptora potrebnih za ulazak virusa u stanicu kod odraslih mačaka, pa time i teže postizanje infekcije u odraslih, odnosno starijih mačaka. Također dobna rezistencija može biti povezana sa sazrijevanjem makrofagne funkcije (HARTMANN, 2011a). U starijim studijama mlađa dob navodila se kao rizični faktor za

infekciju virusom zarazne leukemije mačaka, no to je ponovno razmotreno (HARTMANN, 2011a). Odrasle mačke vjerojatnije će biti inficirane virusom zarazne leukemije mačaka u odnosu na one mlađe od 6 mjeseci, a prosječna dob za infekciju virusom zarazne leukemije mačaka u jednom istraživanju bila je 4 godine (SYKES I HARTMANN, 2014.), dok je u istraživanju u Hrvatskoj prosječna dob u pretraživanih mačaka za infekciju virusom zarazne leukemije za oba spola bila 4,3 godine (PERHARIĆ i sur., 2018.) Naime, ukoliko su mačke mlađe od 4 mjeseci starosti izložene virusu zarazne leukemije one će razviti progresivniju infekciju i težu kliničku sliku nego što bi razvile u odrasloj dobi (SYKES I HARTMANN, 2014.). Zaključak je taj da je primljivost na infekciju virusom zarazne leukemije mačaka veća u juvenilnoj dobi, no kumulativni učinak rizika izlaganja virusu tijekom života rezultira većom prevalencijom infekcije virusom u odraslih mačaka (LITTLE i sur. , 2020.). Dobna rezistencija na infekciju virusom zarazne leukemije postoji i u prirodi. Prevalencija antitijela na virus zarazne leukemije s vremenom se povećava, indicirajući upravo povećano izlaganje virusu tokom života mačke, a ujedno se primljivost za razvoj progresivne infekcije (perzistentne viremije) istovremeno smanjuje (HARTMANN, 2011a). Kada su mačići starosti između 12-16 tjedana izloženi kućanstvu sa više mačaka gdje je infekcija virusom zarazne leukemije prisutna u vidu enzootije, između 60 – 70 % mačića postati će inficirano virusom kroz 5 mjeseci. Za razliku od mačaka starijih od 6 mjeseci ili više od kojih će samo 5 % njih postati inficirano kroz isti taj period. Kroz dvije godine, 40% – 50 % tih mačaka postati će inficirano. Infekcija u odraslih mačaka (starijih od 2 godine) i dalje je moguća, posebice ukoliko su one izložene vrlo visokim infektivnim dozama virusa ili ukoliko su imunokompromitirane iz nekog drugog razloga (SYKES I HARTMANN, 2014.). Neočekivano je da se veća prevalencija javlja u odrasloj dobi obzirom da se infekciju virusom zarazne leukemije mačaka smatra „dobno ovisnom“, no zbog spoznaja i sve veće svijesti o značaju infekcije ovim virusom, sve se više mačaka testira, infekcija je ranije prepoznata i dijagnosticirana, a samim time moguće je pružiti adekvatnu veterinarsku skrb tijekom inicijalne faze bolesti. Rezultat toga je i sve rjeđa eutanazija inficiranih asimptomatskih mačaka virusom zarazne leukemije (HARTMANN, 2011a). Virus zarazne leukemije mačaka efikasno se prenosi horizontalnim putem među druželjubivim mačkama koje imaju dulji bliski kontakt (HARTMANN, 2011a; POWERS i sur., 2018.). Agresivno, kao i socijalno ponašanje, poput dijeljenje zdjelica za hranu i vodu, međusobno uređivanje mačaka i korištenje zajedničkih posuda za pijesak najefikasniji su načini prijenosa virusa (SYKES I HARTMANN, 2014.). Iako virus ulazi u mnoga tkiva, tjelesne izlučevine i sekrete, manje je vjerojatno da se širi putem urina ili fecesa i oni se kao takvi ne smatraju važnim izvorom infekcije (HARTMANN, 2011a). Virus se nalazi i u perifernoj krvi i

već se u starijim istraživanjima postavljalo pitanje da li je moguć prijenos putem insekata koji se hrane krvlju (HARDY i sur. , 1976.). U fecesu buha pronađena je RNK virusa zarazne leukemije mačaka, ali izgleda da buhe nemaju veliki značaj u prijenosu i širenju virusa u prirodi (HARTMANN, 2011a). Rijedak izvor zaraze virusa zarazne leukemije predstavlja kontakt s drugim tjelesnim tekućinama (primjerice suze, plazmu, urin ili feces), transplacentarni prijenos ili korištenje kontaminiranih kirurških instrumenata i transfuzija krvi (LITTLE i sur. , 2020.). Vertikalni prijenos s mačke na mačice često se javlja u viremičnih mačaka inficiranih virusom zarazne leukemije. Neonatalni mačići mogu biti inficirani transplacentarno, kad ih mačka liže i njeguje ili putem mlijeka. Ukoliko je došlo do uterine infekcije, obično dolazi do reproduktivnih poremećaja u vidu fetalne resorpcije, pobačaja ili rane embrionalne smrti, iako do 20% vertikalno inficiranih mačića može preživjeti neonatalni period i postati perzistentno inficirana odrasla mačka (HARTMANN, 2011a).

Virus teško preživljava izvan organizma mačke i redovno je inaktiviran dezinficijensima, sapunom ili isušivanjem (SYKES, 2010.), a za inaktivaciju obično je potrebno nekoliko minuta u okolišu i upravo je to razlog zašto je za prijenos infekcije između mačaka potreban bliski direktni kontakt, a indirektan prijenos (primjerice putem kontaminiranih površina fecesom) teško je moguć (GLEICH i HARTMANN, 2009.; HARTMANN, 2011.). Hospitalizirane mačke u veterinarskim ambulancama, bolnicama i drugim ustanovama, ne bi trebale imati direktni kontakt s drugim mačkama, ali posebna izolacija inficiranih mačaka nije potrebna, one mogu biti držane u istoj prostoriji sa drugim mačkama, ali fizički odvojene i tada ne predstavljaju izvor infekcije (LITTLE i sur. , 2020.).

2.3. Patogeneza

Ishod infekcije virusom zarazne leukemije razlikuje se od jedinke do jedinke i ovisi o soju virusa, infektivnoj dozi, ulaznim vratima i faktorima koji utječu na imunološki odgovor domaćina poput dobi, genetike, koinfekcija, stresa ili tretmana immunosupresivnim lijekovima (SYKES I HARTMANN, 2014.). Ishodi infekcije danas su definirani i klasificirani kao: abortivna infekcija, regresivna infekcija, progresivna infekcija i još se spominje fokalna ili atipična infekcija virusom zarazne leukemije mačaka (HARTMANN, 2011a; HARTMANN, 2012.; LITTLE i sur. , 2020.).

TABLE 11-3

Characteristics of Stages of Feline Leukemia Virus Infection

Outcome of FeLV Infection	FeLV p27 Antigen in Blood	Virus Blood Culture	Viral RNA in Blood	Viral DNA in Blood	Viral Tissue Culture	Viral Shedding	FeLV-Associated Disease
Progressive	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive	Likely
Regressive	Negative	Negative	Negative	Positive	Negative	Negative	Unlikely
Abortive	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Unlikely
Focal	Negative	Negative	Not tested	Not tested	Positive	Variable	Unlikely

Progressive = persistent viremia; Regressive = transient viremia followed by latent infection; Abortive = complete elimination.
From Ref. 260.

Tablica 3. Značajke stadija infekcije virusom zarazne leukemije mačaka (HARTMANN, 2011a)

Nakon oronazalnog izlaganja virusu započinje virusna replikacija u lokalnom limfnom tkivu u usnoj šupljini (LINENBERGER i ABKOWITZ, 1995.; SYKES I HARTMANN, 2014.). Limfociti u lokalnim limfnim čvorovima mjesta su infekcije gdje se provirusna DNK integrira u stanice tijekom njihove proliferacije. Takvi inficirani limfociti zajedno sa makrofazima odgovorni su za primarnu viremiju i daljnje širenje virusa do sekundarnih organa, uključujući prvenstveno limfoidne organe i koštanu srž (LINENBERGER i ABKOWITZ, 1995.; BEALL i sur., 2019.). Mačke u ovoj fazi mogu razviti kliničke simptome poput povišene temperature, letargije sa ili bez limfadenopatije (SYKES I HARTMANN, 2014.). Kada se u koštanoj srži virusom mačke leukemije inficiraju ne-limfoidne, hematopoetske progenitorne stanice, dolazi do sekundarne viremije čija je posljedica infekcija neutrofila i trombocita, koji se kao takvi kasnije nalaze i u perifernoj cirkulaciji (HARTMAN 2011 a). Infekcija koštane srži smatra se kritičnom točkom u patogenezi infekcije virusom zarazne leukemije mačaka (SYKES I HARTMANN, 2014.). U toj fazi, mačka više ne može ukloniti virus iz organizma niti uspostaviti efikasan imunološki odgovor, te se infekcija širi na mukoza i glandularno epitelno tkivo, odakle se virus dalje širi (BEALL i sur. , 2019.). Neke mačke imaju sposobnost postići efikasan imunološki odgovor organizma na primarnu viremiju dovoljno rano da je onemogućena sekundarna viremija i na taj način spriječena infekcija koštane srži, kao i drugih limfoidnih organa (BEALL i sur., 2019.). Nakon inicijalne infekcije virus se replicira u limfoidnom tkivu orofaringealne regije. U nekih imunokompetentnih mačaka, virusna replikacija može biti zaustavljena zahvaljujući efektivnom humoralnom i stanično posredovanom imunološkom odgovoru. Takva abortivna infekcija često je rezultat nakon eksperimentalno inokuliranog virusa, a karakterizirana je negativnim rezultatom kulture virusa, virusnog antigena, virusne RNK i provirusne DNK (HARTMANN, 2011 a). U prirodi, mačke

sa abortivnom infekcijom vrlo vjerojatno su bile izložene malim dozama virusa i iako on neće uzrokovati viremiju, dolazi do stvaranja protutijela na virus zarazne leukemije (SYKES I HARTMANN, 2014.). Takve mačke imaju visoku koncentraciju neutralizacijskih protutijela, a niti jedna metoda ne može detektirati virusni antigen, virusnu RNK niti provirusnu DNK u krvi kroz bilo koji vremenski period (HARTMANN, 2011a). Novije studije istovremeno su testirale mačke na p27 virusni antigen, virusnu RNK i neutralizacijska antitijela na virus te otkrile veliki postotak mačaka koje imaju abortivnu infekciju, temeljeno na negativnim rezultatima za antigen i PCR, ali uz postojanje neutralizacijskih antitijela (LITTLE i sur. , 2020.). Novija istraživanja sugeriraju da je abortivna infekcija zapravo među češćim ishodima nakon izlaganja virusu usred tipičnih okolnosti (LITTLE i sur. , 2020.). Mačke sa abortivnom infekcijom imaju izuzetno efikasan imunološki odgovor i zaštićene su od ponovne infekcije virusom zarazne leukemije mačaka vjerojatno nekoliko godina, ako ne i doživotno (HARTMANN, 2011a).

Regresivna infekcija razvija se nakon efikasnog imunološkog odgovora mačke koji suprimira virusnu replikaciju kroz nekoliko tjedana nakon infekcije, prije nego je zahvaćena koštana srž (HARTMANN, 2012.; SYKES I HARTMANN, 2014.) ili kratko nakon njene infekcije (HARTMANN, 2011a). Mačke sa regresivnom infekcijom sadržavaju virus u genomu njihovih stanica, ali se on ne replicira. Virus se ne širi u okoliš nakon završetka prve faze viremije, ali provirusna DNK i dalje može biti detektirana iz krvi pomoću PCR pretraga (LITTLE i sur. , 2020.). Nakon inicijalne infekcije, replikacija virusa zarazne leukemije mačaka širi se sistemski putem inficiranih mononuklearnih stanica (limfocita i monocita). U većine mačaka, viremija traje 3 do 6 tjedana, a najduže 16 tjedana (HARTMANN, 2011a). Tijekom ove faze, mačke su pozitivne na testovima koji detektiraju slobodni antigen u plazmi (primjerice ELISA), te šire virus, uglavnom slinom (HARTMANN, 2012.). Viremiju je moguće detektirati samo u inicijalnoj fazi infekcije i kasnije ona možda nikada više neće biti detektirana (SYKES I HARTMANN, 2014.). Inicijalna viremija može biti karakterizirana slabošću, vrućicom ili limfadenomegalijom koja je rezultat hiperplazije limfocita. Virus se širi na tkiva i organe uključujući timus, slezenu, limfne čvorove i žlijezde slinovnice (HARTMANN, 2011a). Naime, u regresivnih mačaka ova viremija je ograničena na nekoliko tjedana ili mjeseci, a u nekih mačaka ona može perzistirati i dulje od 3 tjedna (HARTMANN, 2012.). Nakon otprilike 3 tjedna viremije, koštana srž postaje inficirana i tada su inficirane i hematopoetske prekursorske stanice koje posljedično produciraju inficirane granulocite i trombocite. Iako, čak i kada koštana srž postaje inficirana, određeni postotak mačaka i dalje ima mogućnost eliminirati infekciju (HARTMANN, 2012.). Takve mačke razvijaju vrlo efikasan imunološki odgovor i zaštićene su

od reinfekcija virusom. Imaju mali rizik razvoja bolesti povezanih sa virusom zarazne leukemije mačaka iako je virus integriran u njihov genom. Kako se titar protutijela povećava, tako se virusna replikacija smanjuje (HARTMANN, 2011a). Nakon što je zaustavljena virusna replikacija, virus se više ne širi u okoliš (HARTMANN, 2011a). S obzirom da ne mogu u potpunosti eliminirati virus iz organizma, bez obzira što je viremija spriječena, provirusna DNK kao što je prethodno spomenuto i dalje je prisutna u njihovim matičnim stanicama koštane srži. Prema tome, mačke sa regresivnom infekcijom negativne su na rutinskim testovima (ELISA i IFA) koji detektiraju antigen virusa zarazne leukemije, a moguće ih je dijagnosticirati samo putem kultivacije virusa iz uzoraka koštane srži ili PCR-om koji detektira provirus (HARTMANN, 2011a). Virusna RNK je obično detektibilna u plazmi pomoću qRT-PCR pretrage (engl. real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction) otprilike tjedan dana nakon izlaganja virusu, koju prati detekcija provirusne DNK kroz dva tjedna i u konačnici i antigenska detekcija koja je moguća kroz 30 dana nakon izlaganja virusu, ali može i dulje u nekih mačaka. Ne samo da mačke sa progresivnom infekcijom mogu proći nezamijećeno u ranim fazama infekcije, već to vrijedi i za mačke sa regresivnom infekcijom. U početnoj fazi infekcije sve mačke imaju sličnu koncentraciju provirusne DNK i virusne RNK u perifernoj krvi, samo što će se za razliku od mačaka sa progresivnom infekcijom, koncentracija virusa smanjiti kroz određeni period u mačaka sa regresivnom infekcijom (LITTLE i sur. , 2020.). Mačke sa regresivnom bolesti i latentnom infekcijom ne predstavljaju izvor infekcije za druge mačke (BEALL i sur., 2019.), imaju konstantno visoke koncentracije zaštitnih protutijela (LITTLE i sur. , 2020.), no svedjedno za njih postoji rizik reaktivacije virusa i njegovo daljnje širenje uslijed određenih faktora (BEALL i sur. ,2019.; LITTLE i sur., 2020.) poput graviditeta ili tijekom smanjenja produkcije protutijela primjerice zbog stresa ili tretmana imunosupresivnim lijekovima (HARTMANN, 2011a.; HARTMANN, 2012.; SYKES I HARTMANN, 2014.). Kasnije tijekom života, nepoznati postotak mačaka sa regresivnom infekcijom može razviti maligne bolesti kao rezultat integracije virusne DNK unutar staničnih onkogenih domaćina, iako većina mačaka nikada ne razvije kliničke simptome bolesti vezane uz infekciju virusom zarazne leukemije mačaka (SYKES I HARTMANN, 2014.). Pokazalo se da je provirusna DNK infektivna putem transfuzije krvi i može dovesti do viremije i bolesti vezanih uz infekciju virusom zarazne leukemije u osjetljivih mačaka primatelja (LITTLE i sur. , 2020.). Regresivna infekcija vjerojatno je samo faza u eliminacijskom procesu virusa (HARTMANN, 2011a). U nekih mačaka regresivna infekcija može biti povezana sa kliničkim bolestima, poput limfoma ili supresije koštane srži (LITTLE i sur., 2020.). S obzirom da mikrookoliš koštane srži (primjerice mijelomonocitne progenitorne stanice i stromalni

fibroblasti) predstavljaju rezervoar za regresivno inficirane mačke, čini se mogućim da integrirani provirus može alterirati stanične funkcije i pridonijeti patogenezi mijelosupresivnih poremećaja (HARTMANN, 2011a).

U mačaka sa progresivnom infekcijom zarazne leukemije, virusna replikacija nije zaustavljena u ranim fazama infekcije već se ona intenzivno nastavlja, prvo u limfatičnom tkivu, zatim u koštanoj srži, a na kraju i u mukozi i glandularnom epitelnom tkivu u većine inficiranih mačaka (HARTMANN, 2011a; LITTLE i sur., 2020.; HARTMANN, 2012.). Mukoza i glandularna infekcija epitelnog tkiva povezana je sa sekrecijom virusa u okoliš (HARTMANN, 2011a; BEALL i sur., 2019.), uglavnom putem sline, ali i putem drugih sekreta (LITTLE i sur., 2020.). U takvih mačaka, imunološki odgovor nije dovoljno jak i viremija perzistira dulje od 16 tjedana, mačke postaju perzistentno viremične i predstavljaju izvor infekcije za druge mačke do kraja svojeg života (HARTMANN, 2011a; LITTLE i sur., 2020.). Kako je progresivna infekcija karakterizirana insuficijencijom imuniteta uzrokovana virusom zarazne leukemije mačaka, tako obično ni neutralizacijska protutijela nisu detektibilna (LITTLE i sur., 2020.). Mačke sa progresivnom infekcijom imaju kraće vrijeme preživljavanja u odnosu na mačke sa regresivnom infekcijom i obično podliježu bolestima povezanim sa virusom zarazne leukemije mačaka kroz nekoliko godina (GLEICH i HARTMANN, 2009.; HARTMANN 2012.; LITTLE i sur., 2020.), a najčešće ugibaju tijekom 3 godine od postavljanja dijagnoze (HARTMANN, 2011a). Rizik od razvoja fatalne progresivne infekcije primarno ovisi o imunološkom statusu i dobi mačke, ali također i o ostalim čimbenicima. Mlade i imunokompromitirane mačke imaju veći rizik razvoja progresivne infekcije. U mačaka sa jednim kontaktom sa mačkom koja je inficirana virusom zarazne leukemije, rizik za razvoj progresivne bolesti otprilike iznosi samo 3 %. No ukoliko je inficirana mačka uvedena u grupu mačaka i one su držane zajedno kroz dulji vremenski period, rizik za razvoj progresivne infekcije u takvoj grupi prosječno iznosi 30 % (HARTMANN, 2011a).

Pojedine mačke koje nikada neće imati pozitivan antigenski test na virus zarazne leukemije mogu imati fokalnu infekciju, koja se dokazuje evidencijom provirusne DNK u pojedinim tkivima, ali ne u krvi ili koštanoj srži (SYKES I HARTMANN, 2014.). Fokalna ili atipična infekcija zabilježena je do 10 % u eksperimentalno inficiranih mačaka. Iako se može pojavljivati i u prirodi, pojavljuje se jako rijetko, a praćena je perzistentnom atipičnom lokalnom virusnom replikacijom (primjerice u mliječnim žlijezdama, mokraćnom mjehuru ili očima) (HARTMANN, 2011a; HARTMANN 2012.). Može se javiti i u mačaka pozitivnih na virus zarazne leukemije, ograničena na određena tkiva, poput slezene, limfnih čvorova, tanko

crijevo ili mliječne žlijezde (HARTMANN, 2011a). Takvo stanje može dovesti do intermitentne ili vrlo slabe produkcije p27 antigena i te mačke mogu imati vrlo slabo izražene pozitivne ili proturiječne rezultate antigenskih testova, ili pak se pozitivni i negativni testovi mogu izmijenjivati (HARTMANN, 2011a; HARTMANN 2012.). Mačke sa atipičnom infekcijom u njihovim mliječnim žlijezdama mogu prenijeti virus mačićima putem mlijeka u fazi kada su negativne na antigenskom testu (HARTMANN, 2011a).

2.4. Klinička slika

Virus zarazne leukemije mačaka može uzrokovati različite kliničke simptome (HARTMANN, 2011.a; HARTMANN, 2012.). Nakon duge asimptomatske faze, mačke mogu razviti neoplazije, hematopoetske poremećaje, neurološke poremećaje, imunodeficijenciju, imunološki posredovane bolesti i stomatitis (ROJKO i sur., 1988.; HARTMANN, 2012.). Česti simptomi su groznica, anoreksija i gubitak težine (MAJOR i sur., 2010.), a anemija, leukopenija i limfopenija najčešće su hematološke abnormalnosti u inficiranih mačaka (ARJONA i sur., 2000.). Prevalencija hematopoetskih poremećaja, maligniteta, mijelosupresije i ostalih zaraznih bolesti daleko je veća u kućanstvima sa više mačaka gdje postoji endemična infekcija virusom mačje leukemije nego u općim populacijama mačaka. Stopa smrtnosti u progresivno inficiranih mačaka u kućanstvima sa više mačaka javlja se približno od 50 % u 2 godine, a 80 % u 3 godine. Naime, stopa preživljavanja progresivno inficiranih mačaka koje se drže isključivo kao kućne i jedine mačke u kućanstvu sa vrlo dobrom veterinarskom skrbi danas je značajno veća (HARTMANN, 2011.a). Neke FeLV pozitivne mačke mogu biti zdrave, bez kliničkih znakova bolesti, mnogo godina prije nego što se razvije jedna od bolesti povezanih sa infekcijom mačje leukemije, a u manjem broju slučajeva mačke se uopće neće razboljeti (LUTZ i sur., 2009.).

Iako je virus zarazne leukemije mačaka dobio ime prema neoplaziji koja je prva privukla pozornost na isti, većina inficiranih mačaka dovedena je veterinarima na pregled ne zbog tumora, već zbog anemije ili imunosupresije. Klinički znakovi povezani sa infekcijom zarazne leukemije mogu biti klasificirani kao neoplazije, hematopoetski poremećaji, imunosupresija, imunološko posredovane bolesti i ostali sindromi (HARTMANN, 2011a; HARTMANN 2012.; SYKES I HARTMANN, 2014.). Nalaz na općem kliničkom pregledu inficiranih mačaka sa progresivnom infekcijom može varirati, ovisno o samom stadiju infekcije i prisutnošću sekundarnih infekcija. Prema tome, mačka može biti bez kliničkih promjena ili pokazivati

znakove letargije, pireksije, sluznice mogu biti blijede ili ikterične, mogu se pronaći petehijalna krvarenja, dehidracija, periferalna limfadenomegalija, stomatitis, potkožni apscesi ili bolesti gornjeg dišnog sustava (SYKES I HARTMANN, 2014.). Infekcija virusom mačje leukemije povezana je sa mnogo kliničkopatoloških promjena. Mačke često imaju oportunističke bakterijske, virusne, protozoalne i/-ili gljivične infekcije, uključujući bolesti gornjeg respiratornog trakta u mačaka, FURTD (*engl.* feline upper respiratory track disease) (KOKKINAKI i sur., 2021.). U istraživanju na Veterinarskom fakultetu u Zagrebu od ukupno pregledanih 21 mačke, 8 ih je bilo pozitivno na antigen virusa zarazne leukemije mačaka (FeLV), a 3 mačke bile su pozitivne na virus mačje leukemije (FeLV) i virus mačje imunodeficijencije (FIV). Mačke koje su bile inficirane virusom zarazne leukemije došle su sa različitim kliničkim znakovima, od kojih je 4 imalo simptome pneumonije (50 %), 2 su imale dijareju (25 %), 3 sinusitis (37.5 %) i 2 su imale gingivitis i stomatitis (25 %). Svih 8 mačaka imalo je anoreksiju i zabilježen je gubitak težine (100 %). Dvije mačke pozitivne na FeLV i jedna pozitivna i na FeLV i FIV imale su generalizirano povećane limfne čvorove. Ovo potvrđuje činjenicu da su najčešće kliničke manifestacije u mačaka inficiranih virusom mačje leukemije upravo sekundarne infekcije kao rezultat teške imunodeficijencije (RUDAN i sur., 2017.). Od 8.642 mačaka pregledanih u veterinarskoj bolnici Sjeverne Amerike, pronađene su različite koinfekcije (uključujući FIP, FIV, gornje respiratorne infekcije, hematotropne mikoplazme i stomatitis) i bile su najčešći nalaz (15 %), koje je pratila anemija (11 %), limfomi (6 %), leukopenija ili trombocitopenija (5 %) i leukemija ili mijeloproliferativne bolesti (4 %) (HARTMANN, 2011a). U jednom istraživanju gdje su određivali kliničke simptome, hematološke i biokemijske parametre povezane sa infekcijom virusa mačje leukemije, opisano je da mačke inficirane virusom mačje leukemije imaju 5 puta češće respiratorne simptome, neutropenija se javlja 9 puta češće, a vrlo čest nalaz je niska koncentracija ureje u serumu, dok je koncentracija kolesterola i triglicerida obično povišena, u usporedbi sa mačkama koje nisu inficirane virusom mačje leukemije (KOKKINAKI i sur., 2021.). Točan mehanizam za razvoj određene i toliko različite kliničke slike progresivno inficiranih mačaka još uvijek je nedovoljno istražen. Jasno je da je klinički tijek određen kombinacijom čimbenika virusa i samog domaćina. Neke razlike u kliničkom tijeku mogu se pratiti svojstvima samog virusa, primjerice kao što različite podgrupe virusa mačje leukemije mogu voditi k različitoj kliničkoj slici (npr. FeLV – B podgrupa je primarno povezana sa neoplazijama, FeLV – C sa neregenerativnom anemijom) (HARTMANN 2011a; RUDAN i sur., 2017.). Jedan od najvažnijih čimbenika domaćina u ishodu infekcije i kliničkom tijeku bolesti je dob mačaka. Neonatalni mačići razvijaju značajnu atrofiju timusa nakon infekcije virusom (poznato kao „fading kitten

syndrome“), koji rezultira teškom imunosupresijom, propadanjem organizma i brzom smrću. Kada su odrasle i starije mačke izložene virusu, obično razvijaju abortivnu ili regresivnu infekciju, a ukoliko ipak dođe do razvoja progresivne infekcije, imaju puno blaže kliničke simptome i dulji period kada su dobrog općeg zdravstvenog stanja (HARTMANN, 2011a; HARTMANN 2012.).

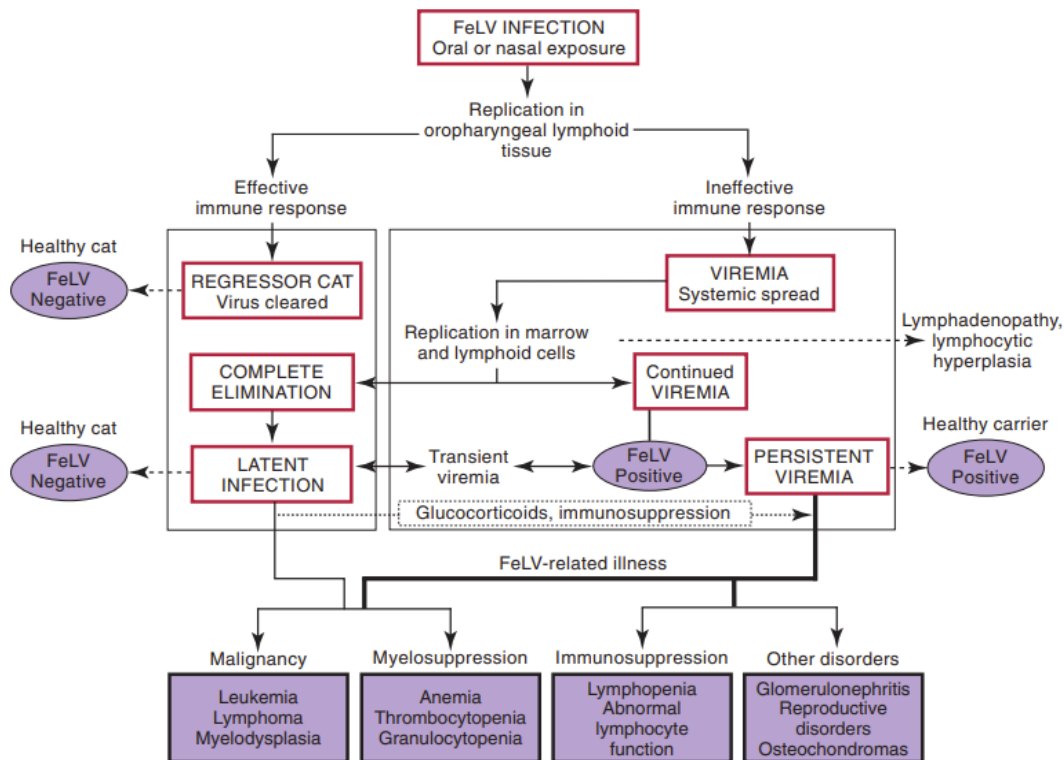


FIG. 11-5 Interactions of feline leukemia virus (FeLV) with host cells and immune system leading to various clinical problems in cats with ineffective immune responses.

Slika 3. Interakcija virusa zarazne leukemije mačaka sa stanicama domaćina i imunološkim sustavom čiji neefikasni imunološki odgovor vodi k različitim kliničkim problemima (HARTMANN, 2011a).

2.4.1. Neoplazije

Virus mačje leukemije uzrokuje različite tumore u mačaka, a najčešći su maligni limfom i leukemija, dok su ostali hematopoetski tumori nešto rjeđi (HARTMANN, 2011a; HARTMANN, 2012.; ISHIKAWA i sur., 2022.). Limfomi se također pojavljuju u mačaka kod kojih nema detektibilnog virusa mačje leukemije (ROJKO i sur., 1988.; HARTMANN 2011a).

Ostali tumori, poput osteohondroma, olfaktornih neuroblastoma i kožni rogovi (*lat. cornu cutaneum*) također su opisani u mačaka inficiranih virusom mačje leukemije (HARTMANN, 2011a; HARTMANN, 2012.; SYKES I HARTMANN, 2014.). Limfom (limfosarkom, maligni limfom) obuhvaća raznoliku skupinu tumora koji se razvijaju iz limfoidnih tkiva izvan koštane srži, a u mačaka čine 90 % svih tumora hematopoetskog podrijetla ove vrste. U mačaka mlađih od jedne godine limfom je najčešća neoplazija koja čini 22 % od ukupnog broja neoplazija u ovih životinja (MIHOKOVIĆ BUHIN, 2020.). Limfom i leukemija javljaju se otprilike u 30 % svih neoplazija mačaka, što je najveća proporcija zabilježena u bilo kojoj životinjskoj vrsti (HARTMANN, 2011a; ISHIKAWA i sur., 2022.). Mačke inficirane virusom mačje leukemije imaju 60 puta veće šanse za razvoj limfoma u odnosu na mačke koje nisu inficirane, te kod njih virus ima direktnu ulogu u onkogenezi, za razliku od primjerice virusa mačje imunodeficijencije (FIV) gdje je njegova uloga indirektna u razvoju neoplazija i takve mačke imaju 5 puta veće šanse za razvoj neoplazija. Limfomi u mačaka inficiranih virusom mačje leukemije uglavnom su porijeklom iz T – stanica, iako mogu biti i iz B - stanica (LOUWERENS i sur., 2005.; HARTMANN, 2012.; SYKES I HARTMANN, 2014.; CRISTO i sur., 2019.; ISHIKAWA i sur., 2022.). Limfom ili leukemija mogu biti nađeni u približno 25% mačaka sa progresivnom infekcijom virusa zarazne leukemije na razudbi (SYKES I HARTMANN, 2014.). Prema starijoj literaturi, limfomi u mačaka klasificirani su uglavnom prema anatomskej poziciji, mikropatologiji i FeLV statusu (inficirane mačke sa virusom zarazne leukemije ili ne inficirane), te dobi mačke. Neoplazije u inficiranih mačaka javljaju se uglavnom u mlađe dobi, a najčešći su timusni, multicentrični limfom i limfom mesenterijalnih limfnih čvorova (ROJKO i sur., 1988.; ISHIKAWA i sur., 2022.). Oba spola i sve pasmine mačaka podjednako su zahvaćene. Neoplazije u mačaka koje nisu inficirane virusom zarazne leukemije uglavnom se javljaju u starijoj dobi i najčešće porijeklom matičnih stanica u gastrointestinalnom traktu, odnosno submukozi želuca i crijeva (ROJKO i sur., 1988.). Mlade mačke sijamske pasmine imaju veći rizik od razvoja limfoma od ostalih pasmina mačaka te razvijaju medijastinalni oblik, dok starije mačke češće razvijaju druge oblike ove bolesti (LOUWERENS i sur., 2005.). I danas, najčešći tipovi limfoma u mačaka inficiranih virusom zarazne leukemije su timusni (ili medijastinalni), multicentrični, spinalni, renalni i okularni limfom (LOUWERENS i sur., 2005.; SYKES I HARTMANN, 2014.; CRISTO i sur., 2019.; ISHIKAWA i sur., 2022.; JAROENSONG i sur., 2022.). Limfomi u mačaka obično su visokog stupnja malignosti sa imunoblastičnom ili limfoblastičnom morfologijom, iako mogu biti i limfoblastični i limfocitični i povremeno limfocitični sa niskim stupnjem malignosti (HARTMANN, 2011a). Alimentarni ili intestinalni limfom primarno se javlja u mačaka starije dobi koje su negativne

na virus mačje leukemije. Klinički znakovi alimentarnog limfoma uključuju povraćanje i/ili dijareju, no mnoge mačke imaju samo anoreksiju i gubitak težine (LOUWERENS i sur., 2005.; HARTMANN, 2011a; MIHOKOVIĆ BUHIN, 2020.). Neoplazije u želucu ili crijevima mogu biti fokalne ili difuzne, a obično su zahvaćeni i mezenterijalni limfni čvorovi. Procijenjena prevalencija virusa mačje leukemije u mačaka sa alimentarnim limfomima kreće se između 25 % do 30 %. U jednoj studiji, naime, samo je 6 % mačaka sa alimentarnim limfomom bilo pozitivno na virus mačje leukemije. Ti podaci sugeriraju da su ostali stimulansi (poput antigena hrane ili upalna bolest crijeva – IBD) u gastrointestinalnom traktu starijih mačaka važniji predisponirajući faktori za razvoj neoplazija (HARTMANN, 2011a). Multicentrični limfom je tumor koji zahvaća više tkiva ili organa. Otprilike polovica mačaka sa multicentričnim limfomom inficirano je virusom mačje leukemije. Koštana srž zahvaćena je u otprilike 70 % tih mačaka, iako kompletna krvna slika može biti u fiziološkim vrijednostima (LOUWERENS i sur., 2005.; HARTMANN, 2011a.). Renalni limfom ponekad je povezan sa infekcijom virusa mačje leukemije. Obično se javlja bilateralno i ne uzrokuje kliničke znakove bolesti sve dok bubrezi nisu ekstenzivno infiltrirani tumorom i kada nastupa zatajenje bubrega. U tim slučajevima, bubrezi su povećani i obično nepravilne građe. Epiduralni limfom može uzrokovati iznenadnu ili postepenu posteriornu paralizu (HARTMANN, 2011a). Otprilike 80 % mačaka sa timusnim limfomom ima pozitivan test na antigen virusa zarazne leukemije mačaka, dok manje od 10 % mačaka sa alimentarnim limfomom ima pozitivan nalaz testa (SYKES I HARTMANN, 2014.), ali se danas i kod te forme limfoma u mlađih mačaka prevalencija virusa mačje leukemije smanjuje i ponovno razmatraju mogući drugi uzroci (HARTMANN, 2011a). Ishod infekcije virusom mačje leukemije (FeLV) u prirodnom domaćinu složen je i nepredvidiv te uključuje maligne, proliferativne i degenerativne bolesti limfoidna, mijeloidna ili eritroidna podrijetla. Mačići neonatalno inficirani FeLV-om imaju veću stopu smrtnosti, usporen rast i ugibaju u dobi od 8 do 12 tjedana (MIHOKOVIĆ BUHIN, 2020.). Mačke sa timusnim limfomom tipično razvijaju kliničke znakove letargije, tahipneje i ponekad regurgitacije. Većina mačaka sa limfomom inficiranih sa virusom mačje leukemije mlađe su od 4 godine (SYKES I HARTMANN, 2014.). Općenito, broj mačaka sa limfomom koje imaju negativan nalaz testa na antigen virusa mačje leukemije (naspram mačaka sa limfomom koje imaju pozitivan nalaz testa) značajno se povećao tijekom zadnjih 20 godina. Bez obzira na to, prevalencija limfoma koji su uzrokovani virusom mačje leukemije možda je viša nego što prvotno to indicira konvekcionalno antigensko testiranje iz krvi. Mačke iz kućanstva gdje je prisutna endemična infekcija virusom mačje leukemije imaju 40 puta veće šanse za razvoj limfoma unatoč negativnim antigenim testovima na virus (tzv. engl. *FeLV – negative lymphoma*) nego što

imaju mačke iz opće populacije (HARTMANN, 2011a). FeLV – negativni limfomi također se pojavljuju u laboratorijskih mačaka za koje se zna da su bile prethodno inficirane sa virusom mačje leukemije. Provirusna DNK-a detektirana je u limfomima starijih mačaka koje su imale pozitivan rezultat testa za antigen virusa mačje leukemije, što također sugerira da je virus vjerojatno povezan sa većim brojem limfoma nego što se prethodno mislilo. PCR-om je detektirana provirusna DNK-a u tumorskom tkivu fiksiranom u formalinu u 7 od 11 mačaka sa negativnim antigenskim testom na virus mačje leukemije (JACKSON i sur., 1993.; HARTMANN, 2011a; HARTMANN, 2012.).

Leukemija može zahvatiti limfoidne stanice (najčešće), ali i ostale hematopoetske stanične linije, sve su one primljive na promjenu uslijed infekcije FeLV-om, rezultirajući mijeloproliferativnim bolestima ili mijelodisplastičnim sindromom (HARTMANN, 2011a). Virus mačje leukemije odgovoran je za većinu mijelogenih leukemija, eritroleukemija, megakariocita i limfoidnih leukemija u mačaka, iako nemaju sve mačke sa leukemijom pozitivan antigenski test na virus. Većina leukemija povezanih sa virusom akutnog su tijeka, no FeLV može biti skriveni uzrok eizonifilnoj leukemiji, kroničnoj mijelomonocitnoj leukemiji i kroničnoj limfocitnoj leukemiji. Unatoč tome, većina mačaka sa kroničnom leukemijom ima seronegativne rezultate na antigen virusa mačje leukemije (SYKES I HARTMANN, 2014.). Prognoza mačaka sa mijeloproliferativnim bolestima je loša. Kod akutnih leukemija ili mijelodisplastičnog sindroma bilo kojeg tipa, koštana srž ispunjena je sa nezrelim prekursorskim stanicama i normalna hematopoeza je suprimirana. Klinički znakovi akutne leukemije povezani su sa gubitkom normalnih hematopoetskih stanica i uključuju letargiju zbog anemije, znakove sepse sa neutropenijom i krvarenja zbog trombocitopenije. Često se javljaju hepatomegalija sa ikterusom i splenomegalija zbog maligne infiltracije ili ekstramedularne hematopoeze. Dijagnoza akutne leukemije postavlja se pomoću kompletne krvne slike i pretrage koštane srži (HARTMANN, 2011a). Kronične leukemije rijetke su u mačaka i rijetko su povezane sa virusom mačje leukemije. Kod eritroleukemije, proliferacija eritrocitnih prekursora je obično povezana sa FeLV – C podgrupom, i većina mačaka ima pozitivan rezultat testa na virus mačje leukemije. Mačke sa tim poremećajem imaju nisku razinu hematokrita (između 12 % i 15 %) sa normalnim brojem neutrofila i varijabilnom trombocitopenijom. Anemija je obično neregenerativna ili slabo regenerativna te s vremenom razina hematokrita opada (HARTMANN, 2012.).

Fibrosarkomi povezani sa infekcijom virusa mačje leukemije uzrokovani su sa mačjim sarkoma virusom (FeSV, engl. feline sarcoma virus), rekombinantnim virusom koji nastaje de

novo u mačaka inficiranih virusom mačje leukemije pomoću rekombinacije genoma FeLV – A podgrupe i staničnih onkogeni. (HARTMANN, 2011a; HARTMANN 2012.; SYKES I HARTMANN, 2014.). Nekoliko sojeva mačjeg sarkoma virusa identificirano je i u tumorima koji su se prirodno pojavili, no ti se virusi ne mogu replicirati bez prisutva FeLV – A podgrupe kao pomoćnog virusa koji će osigurati izvor potrebnih proteina (HARTMANN, 2011a). Nastali rekombinantni virusi razvijaju mutacije u onkogenima, pa kada su oni ponovno ugrađeni u staničnu DNK uzrokuju maligne transformacije (SYKES I HARTMANN, 2014.). Kao rezultat toga FeSV je virus koji akutno transformira (uzrokuje neoplazije) što dovodi do poliklonalnih maligniteta sa multifokalnim tumorima koji nastaju istovremeno, nakon kratkog perioda inkubacije (HARTMANN, 2011a; HARTMANN 2012.). Prema tome, sve mačke inficirane mačjim sarkoma virusom imaju pozitivne rezultate testova na antigen virusa mačje leukemije (SYKES I HARTMANN, 2014.). Padom prevalencije virusa mačje leukemije i mačji sarkoma virus postao je sve rjeđi (HARTMANN, 2011a; HARTMANN 2012.). Fibrosarkomi povezani sa mačjim sarkoma virusom karakterizirani su multifokalnim, lokalno invazivnim i često ulcerativnim kožnim ili potkožnim masama koje često metastaziraju na pluća ili druga mjesta (SYKES I HARTMANN, 2014.). Solitarni fibrosarkomi u odraslih mačaka nisu uzrokovani sa mačjim sarkoma virusom (HARTMANN, 2011a; SYKES I HARTMANN, 2014.). Ti tumori rastu sporo, ne metastaziraju često i ponekad su izlječivi ekscizijom kombiniranom sa radijacijom i / ili genskom terapijom. Obično su klasificirani kao postvakcinalni fibrosarkomi (FISS, engl. feline injection site sarcomas) uzrokovani granulomatoznom upalom koja je najčešća posljedica aplikacije cjepiva protiv bjesnoće ili virusa mačje leukemije (HUBER I BECK, 2005.; HARTMANN, 2011a.). Uzrok kronične upale jest adjuvans cjepiva, tvar čija je uloga da pojača imunski odgovor cijepljene jedinke, a time i poveća učinkovitost cjepiva, a najčešći adjuvans u cjepivima jest aluminijski. Prekomjerna upalna reakcija na cjepivo djelomično je i genetski određena, pa je u nekih mačaka s postvakcinalnim sarkomom dokazana mutacija u p53 genu (HUBER I BECK, 2005.). Pokazalo se da ni mačji sarkoma virus, a ni virus mačje leukemije nemaju ulogu u razvoju postvakcinalnih fibrosarkoma (HARTMANN, 2011a; HARTMANN, 2012.).

Nekoliko drugih neoplazija utvrđeno je u mačaka inficiranih virusom mačje leukemije; neki od njih mogu imati povezanost sa samim virusom, a drugi su najvjerojatnije slučajni nalaz u inficiranih mačaka. Primjerice, melanom šarenice u mačaka nije povezan sa infekcijom mačje leukemije, iako su u jednoj studiji 3 od 18 mačaka bile pozitivne na FeLV / FeSV DNK (HARTMANN, 2011a; HARTMANN, 2012.). Druge neoplazije koje se spominju su mačji

olfaktorni neuroblastom, kožni rogovi i osteohondromatoze (multiple ekzostoze hrskavice) (SYKES I HARTMANN, 2014.).

2.4.2. Hematopoetski poremećaji

Hematopoetski poremećaji, uglavnom citopenije uzrokovane su supresijom koštane srži te su česti nalaz u mačaka inficiranih virusom mačje leukemije. Hematopoetske neoplazije (mijeloproliferativni poremećaji), uključujući leukemiju, mogu uzrokovati sindrome vezane uz supresiju koštane srži, a veliki postotak inficiranih mačaka razvija hematopoetsku disfunkciju koja nije uzrokovana tumorima (HARTMANN, 2011a). Hematopoetski poremećaji povezani sa infekcijom virusa mačje leukemije uključuju anemiju (regenerativnu ili neregenerativnu), perzistentnu, prijelaznu ili cikličku neutropeniju, abnormalnosti trombocita (trombocitopenija i abnormalna funkcija trombocita) te – aplastičnu anemiju (pancitopenija) (STÜTZER i sur., 2010.; HARTMANN, 2011a; HARTMANN, 2012.).

Anemija i disfunkcija koštane srži mogu biti rezultat mijelofitaze koja nastaje sekundarno zbog leukemije, mijeloidne i/ili eritroidne displazije ili mijelofibroze (progresivne zamjene tkiva koštane srži sa kolagenim tkivom) (SYKES I HARTMANN, 2014.). Mijelodisplazija je poremećaj sazrijevanja prekursorskih, matičnih stanica, karakterizirana citopenijom u perifernoj krvi i displastičnim promjenama u koštanoj srži, a može prethoditi ranom stadiju akutne mijeloidne leukemije (HARTMANN, 2011a.; SYKES I HARTMANN, 2014.). Infekcija virusom mačje leukemije može biti uzrok mnogim mijelodisplastičnim sindromima i leukemijama u mačaka (SYKES I HARTMANN, 2014.). Za većinu patogenih mehanizama u kojima zbog virusa mačje leukemije dolazi do supresije koštane srži, potrebna je aktivna virusna replikacija (HARTMAN, 2011a; HARTMANN. 2012.).

Anemija je glavna netumorska komplikacija koja se javlja u većine mačaka inficiranih sa virusom mačje leukemije (HARTMAN, 2011a; HARTMANN. 2012.). U starijoj literaturi navodi se da je više od 2/3 mačaka od svih neregenerativnih anemija rezultat infekcije virusom mačje leukemije. Kao i kod većine sindroma povezanih sa FeLV infekcijom, vjerojatno je i stvarna prevalencija anemije u inficiranih mačaka manja s obzirom na pad prevalencije infekcije virusom mačje leukemije. U studiji od 79 anemičnih mačaka, virus mačje leukemije nađen je u samo dvije (obje su imale hemolitičku anemiju) (KOHN i sur., 2006., HARTMANN, 2011a). Brojni mehanizmi mogu dovesti do anemije u mačaka inficiranih virusom mačje

leukemije, a otprilike 90 % anemija uzrokovanih FeLV-om je neregenerativno (HARTMANN, 2012.; SYKES I HARTMANN, 2014.). Samo 10 % mačaka inficirano sa virusom mačje leukemije ima regenerativnu anemiju, što je vidljivo iz visokog broja retikulocita, visokog MCV-a, prisutnosti anizocitoze i polikromazije (STÜTZER i sur., 2010.; HARTMANN, 2011a, HARTMANN, 2012.), a većina je uzrokovana imunološki posredovanom hemolizom ili sekundarnom infekcijom hematotropne *Mycoplasma spp.* (STÜTZER i sur., 2010.). Klinički znakovi povezani sa hemolitičkom anemijom su letargija, anoreksija, depresija, blijede sluznice, ikterus, dehidracija i splenomegalija (HARTMANN, 2011a; DÍAZ-REGAÑÓN i sur., 2018.; IMRE i sur., 2020.), a ukoliko je anemija uzrokovana infekcijom hematotropnim *Mycoplasma spp.* klinički znakovi mogu varirati od vrlo blage anemije, intermitentne pireksije do iznenadne smrti. Neovisno o uzroku, regenerativne anemije povezane sa virusom mačje leukemije uglavnom dobro reagiraju na liječenje (HARTMANN, 2011a). Različiti poremećaji koštane srži mogu dovesti do smanjenja produkcije crvenih krvnih stanica. Infekcija FeLV – C podgrupom može rezultirati stečenom aplazijom crvenih krvnih stanica (PRCA, engl. pure red cell aplasia), teškom neregenerativnom anemijom povezanom sa eritrocitnom makrocitozom i deplecijom eritroidnih prekursoroskih stanica u koštanoj srži. Razlog tome je što se FeLV – C veže sa proteinom hem-a, što vodi k naknadnoj hem - toksikozi eritrocita u razvoju. Prisutnost makrocitoze u odsustvu retikulocitoze mora pobuditi sumnju na infekciju virusom mačje leukemije (GLEICH i HARTMANN, 2009.; SYKES I HARTMANN, 2014.). PRCA povezana sa virusom mačje leukemije nije neoplastičan ili imunološki posredovan proces jer je rezistentna na terapiju. Terapija sa imunosupresivnim lijekovima (poput glukokortikoida, ciklofosfamida ili ciklosporina) rezultira s rezolucijom anemije kroz 3 – 5 tjedana, no kada se terapija prekine, anemija je opet prisutna (LINENBERGER i ABKOWITZ, 1995.; HARTMANN, 2011a). Infekcija virusom mačje leukemije također može dovesti i do aplastične anemije (pancitopenije) u nekih mačaka, što je deficijencija u svim staničnim linijama (trombociti, mijeloidna i eritroidna linija) u koštanoj srži i zamjena tkiva koštane srži sa masnim tkivom (SYKES I HARTMANN, 2014.). Većina anemija povezanih sa virusom mačje leukemije neregenerativne su i uzrokovane supresivnim učincima koštane srži (LINENBERGER i ABKOWITZ, 1995.; STÜTZER i sur., 2010.; HARTMANN, 2012.) kao rezultat primarne infekcije hematopoetskih matičnih stanica i infekcije stromalnih stanica. U prirodnoj infekciji kod nekih sojeva virusa mačje leukemije, oni uzrokuju supresiju eritrogeneze u normalnoj koštanoj srži mačke. Osim direktnih utjecaja virusa na eritropoezu, ostali čimbenici također mogu uzrokovati neregenerativnu anemiju u mačaka inficiranih virusom mačje leukemije (primjerice anemija zbog kronične upale posredovane visokom

koncentracijom citokina) (HARTMANN, 2012.). Kod anemija zbog kronične upale gdje dolazi do prekomjerne produkcije citokina u mačaka inficiranih virusom mačje leukemije hematokrit je obično između 20 % – 30 % i često se spontano povećava ukoliko je uspješno provedena terapija primarnog uzroka, bez obzira što je mačka i dalje pozitivna na FeLV (HARTMANN, 2011a). Anemija može biti uzrokovana i kada su neoplastične stanice infiltrirane u koštanu srž i zamjenjuju eritrocitne prekursorske stanice ili zbog infektivnih uzročnika. Limfom ili leukemija također kao i sekundarne infekcije, poput sistemske mikoze ili mikobakterioze, mogu uzrokovati tešku anemiju (LINENBERGER i ABKOWITZ, 1995.; HARTMANN, 2011a). Imunološki posredovana hemolitička anemija (engl. immune-mediated hemolytic anemia, IMHA) također je opisana u mačaka inficiranih sa virusom mačje leukemije. Sumnja se da virus inducira imunološki odgovor koji sekundarno vodi hemolitičkoj anemiji sa pozitivnim Coombsovim testom, autoaglutinacijom i prisutstvu sferozitoze. IMHA se rjeđe javlja u mačaka nego u pasa, ali smatra se da je infekcija virusom mačje leukemije potencijalni okidač (HARTMANN, 2011a).

Trombocitopenija se u inficiranih mačaka sa virusom mačje leukemije može javiti sekundarno zbog smanjenja produkcije trombocita uzrokovane supresijom koštane srži ili leukemične infiltracije (HARTMANN, 2012.). Trombociti sadrže virusne proteine kao rezultat infekcije, s obzirom da su megakariociti (prekursorske stanice u koštanoj srži iz kojih nastaju trombociti) često meta progresivne infekcije virusom mačje leukemije (HARTMANN, 2011a). Imunološki posredovana trombocitopenija, koja se rijetko pojavljuje kao zasebna bolest u mačaka, obično dolazi zajedno sa imunološki posredovanom anemijom u mačaka kod kojih je infekcija virusom mačje leukemije primaran uzrok bolesti. Trombocitopenija može dovesti do sklonosti krvarenjima (HARTMANN, 2011a; HARTMANN, 2012.). Virus mačje leukemije koji se replicira u trombocitima može promijeniti njihovu funkciju, a životni vijek trombocita je kraći u nekih inficiranih mačaka. Veliki trombociti i trombocitoza primjećeni su u nekih progresivno inficiranih mačaka (HARTMANN, 2011a).

Mačke inficirane virusom mačje leukemije mogu imati smanjeni broj neutrofila ili limfocita ili njihovu poremećenu funkciju (HARTMANN, 2011a). Izolirana neutropenija je puno rjeđa nego anemija u mačaka sa perzistentnom FeLV infekcijom. No, panleukopeniji – sličan sindrom (engl. feline panleukopenija-like syndrome, FPLS) poznat kao i enteritis povezan sa FeLV-om (engl. FELV-associated enteritis, FAE) ili mijeloblastopenija, karakteriziran sa teškom leukopenijom (sa normalnim brojem trombocita i eritrocita), enteritisom i destrukcijom intestinalnih kripti crijevnog epitela koji ima slične simptome poput

onih mačje panleukopenije uzrokovanih parvovirusom (engl. feline parvovirus, FPV), opisan je kao uzrok smrti u 9 % inficiranih mačaka sa virusom mačje leukemije (LINENBERGER i ABKOWITZ, 1995.; HARTMANN, 2012.). Smatralo se da je uzročnik virus mačje leukemije, s obzirom da se ovaj sindrom javljao u mačaka cijepljenih protiv virusa mačje panleukopenije i nekrotično intestinalno tkivo sadržavalo je epitelne i limfoidne stanice u kojima je nađen virus mačje leukemije (LINENBERGER i ABKOWITZ, 1995.). No, mačji parvovirus pronađen je na obdukciji u intestinalnom tkivu mačaka koje su uginule od ovog sindroma, nakon što su bile eksperimentalno inficirane sa virusom mačje leukemije, sugerirajući da su potrebne niske doze parvovirusa za patogenezu ovog sindroma (LINENBERGER i ABKOWITZ, 1995.; HARTMANN, 2011a; HARTMANN, 2012.). Čini se da panleukopeniji – sličan sindrom nije uzrokovan samim virusom mačje leukemije, kao što se prethodno smatralo, već u koinfekciji sa mačjim parvovirusom. Sindrom je također referiran kao FAE, enteritis povezan sa FeLV-om u mačaka sa progresivnom infekcijom jer su obično klinički simptomi bili gastrointestinalni, a uključivali su hemoragijsku dijareju, povraćanje, oralne ulceracije ili gingivitis, anoreksiju i gubitak težine. Još uvijek je nejasno da li svi ti sindromi imaju isti uzrok, ili su jednostavno posljedica koinfekcije sa mačjim parvovirusom ili pak su uzrokovane samim virusom mačje leukemije. Atenuirana cjepiva protiv mačjeg parvovirusa također su razmatrane kao mogući uzrok ovog sindroma (HARTMANN, 2011a; HARTMANN, 2012.). Neutropenija je česta u mačaka inficiranih sa virusom mačje leukemije i generalno se javlja kao jedini poremećaj ili zajedno sa ostalim citopenijama (HARTMANN, 2011a; KOKKINAKI i sur., 2021.). Ciklička neutropenija, iako rijetko, također je zabilježena u mačaka inficiranih virusom mačje leukemije i obično se uspješno tretira pomoću glukokortikoida, što također govori u prilog da su prisutni imunološki posredovani mehanizmi u razvoju ovog sindroma (LINENBERGER i ABKOWITZ, 1995.; HARTMANN, 2011a).

Limfopenija je primarno rezultat direktne replikacije virusa u samim limfocitima (HARTMANN, 2011a; HARTMANN, 2012.). Zahvaćene mačke mogu razviti atrofiju timusa i depleciju parakortikalne zone limfnih čvorova nakon infekcije virusom mačje leukemije (HARTMANN, 2011a; SYEKS i HARTMANN, 2014.). U nekih mačaka, limfopenija može biti karakterizirana gubitkom uglavnom CD 4 + pomoćničkih T stanica što dovodi do poremećenog CD 4 / CD 8 omjera, ali češće dolazi do gubitka i pomoćničkih T stanica i citotoksičnih supresorskih stanica (CD 8+) (HARTMANN, 2011a).

2.4.3. Imunosupresija

Klinički najznačajnija posljedica retrovirusne infekcije mačje leukemije upravo je imunosupresija (HARTMANN, 2012.; RUDAN i sur., 2017.). Bolesti koje se razvijaju sekundarno zbog imunosupresije čine veliki postotak morbiditeta i mortaliteta FeLV inficiranih mačaka (HARTMANN, 2011a; HARTMANN, 2012.). Progresivno inficirane mačke sa virusom mačje leukemije predisponirane su sekundarnim infekcijama primarno zbog imunosupresije sa sličnim mehanizmom kao što je to u humanih pacijenata inficiranih sa virusom humane imunodeficijencije (HIV), no kod mačaka, imunosupresija uzrokovana sa virusom mačje imunodeficijencije (FIV) znatno je teža (HARTMANN, 2011a). Osim što je imunosupresija odgovorna za većinu kliničkih znakova uzrokovanih sekundarnim bolestima, može povećati rizik od razvoja neoplazija na način da je oslabljen zaštitni mehanizam organizma (HARTMANN, 2012.). Važno je naglasiti da je mnoge od tih sekundarnih bolesti kod FeLV, a i FIV inficiranih mačaka moguće uspješno liječiti i kontrolirati (HARTMANN, 2012). Mnoge FeLV inficirane mačke imaju konkurentne bakterijske, virusne, protozoalne i/ili gljivične infekcije (ROJKO i OLSEN, 1984.; HARTMANN, 2012; RUDAN i sur., 2017.; KOKKINAKI i sur., 2021.) i nekoliko je kontroliranih studija dokazalo da su te infekcije češće u FeLV inficiranih mačaka nego u onih negativnih. No, bez obzira što virus mačje leukemije zasigurno može ometati obrambenu funkciju organizma, ne smije se pretpostaviti da su baš sve oportunističke infekcije direktna posljedica infekcije virusom mačje leukemije (HARTMANN, 2012.). Neke infekcije, poput kriptokokoze, mogu se javiti u istom postotku u mačaka koje su FeLV pozitivne, kao i u onih koje su negativne, ali vjerojatnije je da će kod FeLV pozitivnih mačaka biti prisutna teža klinička slika i moguće je da će biti refraktorne na terapiju (LUTZ i sur., 2009; SYKES, 2010.; SYKES I HARTMANN, 2014.). Imunološka supresija može uzrokovati infekciju sa uzročnicima koji inače u uobičajenim okolnostima u mačaka ne bi izazivali bolest, primjerice *Salmonella spp.*, a osim toga može i utjecati na ishod bolesti u vidu pogoršanja kod nekih drugih patogena (poxvirus, *Mycoplasma haemofelis*, *Cryptococcus spp.*) ili uzrokovati infekciju koja u većini slučajeva prolazi potpuno neprimjetno u mačaka koje nisu inficirane virusom mačje leukemije, poput one sa *Toxoplasma gondii* (LUTZ i sur., 2009.). Točan mehanizam pomoću kojeg virus narušava imunološki sustav nije u potpunosti shvaćen, kao ni zašto različite životinjske vrste imaju toliko drugačije stupnjeve imunosupresije na isti virus (HARTMANN, 2011a, HARTMANN, 2012.; SYKES I HARTMANN, 2014.). Oportunističke infekcije mogu se razviti u mačaka inficiranih sa FeLV-om kao rezultat mijelosupresije ili stečene stanične imunodeficijencije. Imunosupresivne značajke virusa nisu

u potpunosti objašnjene, kao što je prethodno navedeno, ali se povezuju djelomično sa virusnim peptidom ovojnice, p15E, koji inhibira T i B staničnu funkciju, inhibira citotoksični odgovor limfocita, mijenja morfologiju i distribuciju monocita i povezan je sa povećanom produkcijom citokina (ROJKO i OLSEN, 1984.; SYKES, 2010.; SYKES I HARTMANN, 2014.).



Slika 4. Sijamska mačka pozitivna na virus mačje leukemije i sa prisutnom konkurentnom teškom kriptokokalnim rinusinusitisom koji ne reagira na terapiju antifungalnim lijekovima (SYKES, 2010.).



Slika 5. Domaća europska mačka pozitivna na virus mačje leukemije sa sekundarnim rekurentnim gnojnim rinosinusitisom (nije etiološki određen uzročnik). (Udruga Sklonište dobrote, 07.2020.)

Mnoge imunološke funkcije prirodno inficiranih mačaka sa virusom mačje leukemije zabilježene su kao abnormalne, primarni i sekundarni humoralni odgovor prema specifičnim antigenima u mačaka inficiranih sa virusom mačje leukemije je snižen i obično se javlja kasnije

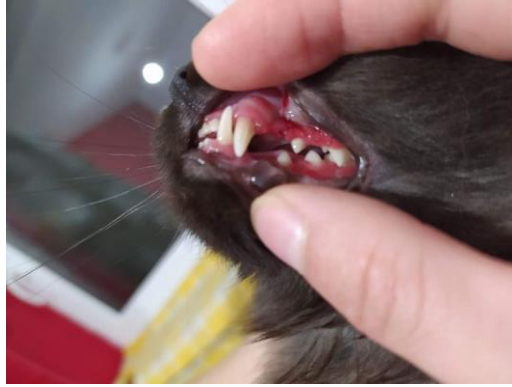
(HARTMANN, 2011a; HARTMANN, 2012.). Pojedine studije ističu da mačke inficirane virusom mačje leukemije nisu u mogućnosti postići adekvatan imunološki odgovor na cjepivo (HARTMANN, 2011a; HARTMANN, 2012.; SYKES I HARTMANN, 2014.). Prema tome, zaštita cijepljenjem FeLV mačaka nikada nije potpuna i ne može se uspoređivati sa zaštitom u zdravih, neinficiranih mačaka koju kod njih pružaju cjepiva, te se preporuča češća revakcinacija, primjerice svakih 6 mjeseci (HARTMANN, 2011a; HARTMANN, 2012.). Iako je humoralna imunost prema specifičnim antigenima snižena, zabilježen je nespecifični porast IgG i IgM antitijela u FeLV mačaka (ROJKO i sur., 1988.; HARTMANN, 2011a.).

2.4.4. Imunološki posredovane bolesti

Osim neadekvatnog imunološkog odgovora organizma koji vodi k imunosupresiji, retrovirusne infekcije mogu dovesti i do imunološki posredovanih bolesti koje uzrokuju prekomjerno aktivan imunološki odgovor (HARTMANN, 2011a; HARTMANN, 2012.). Imunološki posredovane bolesti povezane sa infekcijom virusa mačje leukemije uključuju autoimunu hemolitičku anemiju (IMHA), glomerulonefritis, vaskulitis, uveitis sa odlaganjem imunih kompleksa u šarenici i cilijarnom tijelu, te poliartritis (GLICK i sur., 1978.; LUTZ i sur., 2009.; HARTMANN, 2011a; HARTMANN, 2012.; SYKES I HARTMANN, 2014.). Najčešći imunološki posredovani odgovor je hipergamaglobulinemija uzrokovana sa prekomjernom produkcijom antitijela kao odgovor organizma na kroničnu perzistentnu infekciju. Ta proizvedena antitijela nisu neutralizacijska već mogu dovesti do formacija antigen - antitijelo kompleksa, a ti se imuni kompleksi mogu odlagati, obično u kapilarama što dovodi do upalne reakcije ovisno o lokaciji njihovog odlaganja (glomerulonefritis, poliartritis, uveitis) (HARTMANN, 2012.). Kronični progresivni poliartritis može biti potaknut sa infekcijom virusa mačje leukemije u otprilike 20 % mačaka (HARTMANN, 2011a). Sekundarno imunološki posredovane bolesti su puno češće u mačaka sa FIV nego sa FeLV infekcijom (HARTMANN, 2012.). S obzirom da su primarne imunološki posredovane bolesti rijetke u mačaka, testiranje mačaka na retrovirusne bolesti je esencijalno prije početka imunosupresivne terapije (SYKES I HARTMANN, 2014.). U istraživanju provedenom na Veterinarskom fakultetu u Zagrebu, od 8 FeLV pozitivnih mačaka, njih 4 imalo je povećane bubrege, bolne na palpaciju (50 %), a 2 mačke imale su glomerulonefritis (25 %). Visoka razina kreatitina zabilježena je u 37.5 % mačaka dok su 2 mačke imale povećane vrijednosti ureje (RUDAN i sur., 2017.).

2.4.5. Ostali sindromi

Ostali sindromi i bolesti koje su direktno uzrokovane infekcijom virusa mačje leukemije uključuju reproduktivne poremećaje, „fading kitten syndrome“ i neuropatije (HARTMANN, 2011a). Osim navedenih sindroma, mnogi drugi klinički znakovi vjerojatnije su rezultat sekundarnih infekcija (SYKES, 2010.; HARTMANN, 2011a; HARTMANN, 2012.). Sekundarne infekcije povezane sa infekcijom virusa mačje leukemije uključuju FIP, kokcidiozu i infekcije gornjeg respiratornog sustava (HARTMANN, 2011a; HARTMANN, 2012.; KOKKINAKI i sur., 2021.). Kronični ulcerativno – proliferativni gingivostomatitis vrlo je čest u mačaka inficiranih sa retrovirusima (HARTMANN, 2012; SILVA i sur., 2021.), ali ne mora uvijek biti direktno uzrokovan sa infekcijom virusa mačke leukemije (HARTMANN, 2011a; HARTMANN, 2012.). Konkurentna infekcija mačjim calicivirusom (FCV) često je praćena lezijama na jeziku i usnoj šupljini u vidu ulceracija, a eksperimentalna i prirodna koinfekcija sa virusom mačje leukemije rezultira težom kliničkom slikom. Infekcija virusom mačje leukemije značajno utječe na ishod terapije ove bolesti (HARTMANN, 2012; SILVA i sur., 2021.). Mačke inficirane virusom mačje leukemije vjerojatnije će razviti kliničke znakove bolesti i/ili će teže eliminirati infekciju *Bartonella henselae* koja u ljudi može uzrokovati bolest mačjeg ogreba, iako je klinički tijek bolesti i sam ishod generalno isti u inficiranih i neinficiranih mačaka sa virusom leukemije (BUCHMANN i sur., 2010.). Ostale bolesti mogu biti indirektno povezane sa FeLV-om, npr. bolesti jetre u FeLV inficiranih mačaka sa ikterusom i varijabilnim upalnim i degenerativnim procesima na jetri (REINACHER, 1989.). Hepatička lipidoza najčešća je komplikacija takvih mačaka, iako su zabilježeni i slučajevi neobjašnjive fokalne nekroze jetre (HARTMANN, 2011a). Bolesti kože opisane su u nekih FeLV mačaka. One imaju veću raznolikost mikroflore na koži i sluznicama u usporedbi sa neinficiranim mačkama (SIERRA i sur., 2000.; HARTMANN, 2011a), a dermatološki problemi obično su posljedica imunosupresije (HARTMANN, 2011a). Traumatske ozljede kompliciraju se sekundarnim bakterijskim infekcijama ili apscesima. Upala vanjskog zvukovoda i milijarni dermatitis mogu se razviti posljedično ektoparazitima ili alergijama, ali perzistiraju zbog sekundarnih bakterijskih infekcija u mačaka inficiranih sa virusom mačje leukemije (HARTMANN, 2011a).



Slika 6. Gingivitis u FeLV mačke, domaća europska mačka, starosti 7 mjeseci (Udruga Sklonište dobrote, 2020.).

Inficirane mačke virus mačje leukemije mogu prenijeti transplacentarno, a ukoliko dođe do infekcije u uterusu, ona vrlo često vodi k fetalnoj resorpciji, pobačaju, ranoj embrionalnoj smrtnosti i tzv. „fading kitten syndrome“ (HARDY i sur., 1976.; LUTZ i sur., 2009.; HARTMANN, 2011a; SYKES I HARTMANN, 2014.). Smrt fetusa također može biti rezultatirani posljedično sekundarnom endometritisu (SYKES I HARTMANN, 2014.), koji je najčešće bakterijski i vrlo se često javlja u mačaka sa neutropenijom (HARTMANN, 2011a). Pobačaj se obično javlja kasnije u gestaciji, a pobačeni fetusi većinom su normalno razvijeni (HARTMANN, 2011a). Mačići rođeni od inficirane mačke mogu biti izloženi virusu transplacentarno, ali i velika je izloženost i rizik od infekcije nakon rođenja tijekom perioda laktacije (HARDY i sur., 1976.; HARTMANN, 2011a.). Neki mačići mogu postati imuni, ali većina ih razvija progresivnu infekciju i ugiba u ranoj dobi od tzv. „fading kitten“ sindroma koji je karakteriziran hipotermijom, dehidracijom, nemogućnošću sisanja, atrofijom timusa i posljedično tome smrti tijekom prva 2 tjedna života (LUTZ i sur., 2009.; HARTMANN, 2011a; SYKES I HARTMANN, 2014.).

Neurološki znakovi opisani su u FeLV pozitivnih mačaka, ali rijetko su direktno uzrokovani virusom (LUTZ i sur., 2009.; HARTMANN, 2011a; HARTMANN, 2012.). Većina ih nastaje zbog limfoma ili limfocitne infiltracije u mozgu ili kralježničku moždinu, iako nije nužno da će tumor biti detektiran dijagnostičkim pretragama (RTG) ili na samoj obdukciji, te se u tih mačaka sumnja da je do neurotoksiciteta došlo zbog infekcije virusom mačje leukemije (CARMICHAEL i sur., 2002.; HARTMANN, 2011a; HARTMANN, 2012.). Anizokorija, midrijaza, sljepoća, Hornerov sindrom i inkontinencija opisani su u FeLV mačaka bez vidljivih morfoloških promjena (LUTZ i sur., 2009.; HARTMANN, 2011a; HARTMANN, 2012.;

SYKES I HARTMANN, 2014.). Direktni neurotoksični utjecaj virusa spominje se kao mogući patogeni mehanizam (HARTMANN, 2011a; HARTMANN, 2012.). Polipeptid iz FeLV – C podgrupe značajno je neurotoksičniji nego isti peptid iz FeLV – A podgrupe (FAILS i sur., 1977.; MITCHELL i sur., 1977.).

2.5. Dijagnostika

Najvažnija i najučinkovitija mjera kontrole zarazne leukemije mačaka je upravo identifikacija i odvajanje inficiranih mačaka kako bi se preveniralo izlaganje zdravih mačaka virusu i širenje infekcije (LITTLE i sur., 2011.; HARTMANN, 2011a; LITTLE i sur., 2020.). Testiranje sa ciljem izolacije inficiranih mačaka ključ je prevencije prijenosa infekcije, a cijepljenje se ne smije razmatrati kao zamjena za testiranje (HARTMANN, 2011a; LITTLE i sur., 2011.). Infekcija virusom mačje leukemije često je dijagnosticirana i kod zdravih mačaka, tzv. „screening“ testiranjem (SYKES I HARTMANN, 2014.), koje se provodi sa ciljem rane detekcije potencijalne infekcije u primljivih domaćina koji nemaju simptome bolesti. Važno je razlikovati regresivnu od progresivne infekcije kako bi se mogla adekvatno odrediti prognoza i eventualno liječenje za svaku mačku individualno (WESTMAN i sur., 2019.). Retrovirusni status trebao bi biti poznat za sve mačke, neovisno o tome da li je prisutna ili odsutna bolest (SYKES I HARTMANN, 2014.). S obzirom da infekcija virusom mačje leukemije ima ozbiljne posljedice po zdravlje inficirane mačke, adekvatna dijagnoza vrlo je važna i za inficirane i neinficirane mačke, zbog adekvatnog liječenja ili prevencije širenja bolesti. Neprepoznavanje inficiranih mačaka može dovesti do nenamjernog izlaganja i prijenosa virusa na neinficirane mačke, dok pogrešna dijagnoza kod neinficiranih mačaka dovesti do neadekvatnih promjena u načinu života ili čak eutanazije (HARTMANN, 2011a). Budući da pozitivan rezultat testa može imati potencijalno važne kliničke posljedice po mačku, a i kako bi se kompletno eliminirao bilo kakav rizik od infekcije prilikom dovođenja nove mačke u kućanstvo, preporučuje se dodatno testiranje, posebice u mačaka koje imaju mali rizik od infekcije gdje je vjerojatnije da je došlo do lažno pozitivnog rezultata nego u mačaka koje imaju veći rizik od infekcije (HARTMANN, 2011a; SYKES I HARTMANN, 2014.; LITTLE i sur., 2020.; HOFMANN-LEHMANN i HARTMANN, 2020.). Lažno pozitivni rezultati mogu, između ostalog, nastati zbog nepropisnog provođenja testa ili zbog grešaka prilikom same proizvodnje testa. Negativni rezultati testa generalno su pouzdani ukoliko se koriste visoko osjetljivi testovi, posebice u navodno zdravih mačaka sa malim rizikom od infekcije (LITTLE i sur., 2020.). Izuzetak od

toga može se jedino pronaći u slučajevima gdje je prvo testiranje provedeno u ranoj fazi infekcije, prije nego što se razvila inicijalna viremija u mačke (< 30 dana) (LITTLE i sur., 2020.), te se zbog toga preporučuje retestiranje nakon 6 – 12 tjedana od prvog testiranja (LUTZ i sur., 2009.; HARTMANN, 2011a; LITTLE i sur., 2011.; SYKES I HARTMANN, 2014.; LITTLE i sur., 2020.). Mačke se testiraju uslijed različitih okolnosti i zbog različitih razloga, pa je teško definirati samo jedan protokol testiranja za sve mačke (LITTLE i sur., 2020.). Poznavanje patogeneze, različitih ishoda infekcije i vremena potrebnog za širenje infekciju unutar primljivih domaćina nužno je za optimalnu interpretaciju rezultata dijagnostičkih testova, a samim time i implementaciju adekvatnih terapijskih i epidemioloških mjera (HOFMANN-LEHMANN i HARTMANN, 2020.). Mačke se mogu testirati u bilo kojoj dobi s obzirom da „screening“ testovi detektiraju antigen, a ne antitijela, tako da maternalna antitijela, antitijela nakon vakcinacije, a ni ona nastala tijekom prethodnog izlaganja virusu ne interferiraju sa rezultatima testiranja (HARTMANN, 2011a; LITTLE i sur., 2011.; SYKES I HARTMANN, 2014.). Naime, novorođeni mačići koji su inficirani od majke, možda neće imati pozitivan rezultat tjednima ili mjesecima nakon rođenja (HARTMANN, 2011a; LITTLE i sur., 2011.). Virus mačje leukemije može se prenijeti na mačiće različitim putevima od inficirane majke (uterusno, putem slin tijekom uređivanja, putem mlijeka) (HARDY i sur., 1976.; LITTLE i sur., 2011.; HARTMANN, 2011a). Iako se isprva čini logičnim testirati samo mačku, a ne i njene mačića (npr. zbog manjih troškova), nije prikladno testirati jednu mačku kao reprezentativan uzorak za ostale, te to može dovesti do pogrešnih zaključaka o statusu infekcije (LITTLE i sur., 2011.). Skloništa ponekad testiraju skupne uzorke krvi iz mačića u istom leglu, kako bi uštedjeli novac, ali ta metoda se ne preporuča zbog nepoznate pouzdanosti (LITTLE i sur., 2011.). Cijepljenje protiv virusa mačje leukemije generalno ne kompromitira testiranje s obzirom da testovi za FeLV detektiraju antigen, a ne antitijela, no uzorak krvi prikupljen odmah nakon cijepljenja može sadržavati detektibilne antigene virusa od same vakcine, pa bi uzorak krvi u dijagnostičke svrhe svakako trebalo uzeti prije administracije cjepiva. Nije poznato koliko dugo traje ova interferencija (HARTMANN, 2011a; LITTLE i sur., 2011.). Testiranje mačaka za utvrđivanje retrovirusnog statusa nužno je u različitim razdobljima života mačke, a kriteriji u kojima se smatra da bi testiranje mačaka trebalo biti provedeno za FeLV infekciju vidljivi su iz tablice 4.

KRITERIJI ZA TESTIRANJE MAČAKA NA VIRUS MAČJE LEUKEMIJE

1. Bolesne mačke (čak i ukoliko su imale negativan rezultat testa u prošlosti);
2. Prilikom uvođenja nove mačke u kućanstvo;
 - neovisno o tome da li će ta mačka živjeti sa drugim mačkama, testiranje treba biti provedeno iz više razloga. Retrovirusni status može utjecati na njezino zdravlje, u budućnosti će možda doći i druge mačke ili mačke koje se drže isključivo kako kućne mačke mogu pobjeći i ugroziti druge mačke
3. Kod udomljenja mačke, te bi mačke sa negativnim rezultatom trebalo retestirati za minimalno 28 dana;
4. Mačke za koje znamo da su nedavno bile izložene i u kontaktu sa inficiranim mačkama sa virusom mačje leukemije ili sa mačkama nepoznatog statusa (primjerice putem ugrizne rane);
5. Mačke koje žive u kućanstvu sa drugim mačkama koje su inficirane sa virusom mačje leukemije trebale bi biti testirane na godišnjoj bazi, osim ukoliko su izolirane;
6. Mačke koje imaju visoki rizik od infekcije (primjerice mačke koje imaju pristup vanjskoj okolini u području sa velikom gustoćom mačaka i mačke kod kojih su evidentirani apscesi zbog ugriza ili ugrizne rane);
7. Prije cijepljenja protiv virusa mačje leukemije;
8. Mačke koje će se koristiti kao donori krvi ili tkiva
 - osim negativnog antigenskog testa, potreban je negativan rezultat PCR testa

Povremeno ili ponovno retestiranje nije nužno kod mačaka kod kojih se utvrdilo da nisu inficirane, osim ukoliko su imale mogućnost biti izložene virusu nakon utvrđivanja statusa ili ako se razbole.

Tablica broj 4. Kriteriji za testiranje mačaka na virus mačje leukemije (HARTMANN, 2011a)

Za postavljanje dijagnoze infekcije virusom mačje leukemije obično se preferiraju izravne metode virusne detekcije s obzirom da su dostupni rutinski testovi oni koji detektiraju slobodan FeLV p27 antigen (koje u visokim koncentracijama proizvode stanice inficirane virusom) iz krvi (HARTMANN, 2011a; LITTLE i sur., 2020.; HOFMANN-LEHMANN i HARTMANN, 2020.). Izravne metode detekcije virusa mačje leukemije uključuju detekciju

slobodnog (ELISA ili druga imunokromatografska metoda) ili stanično vezanog (direktna imunofluorescencija) antigena, detekciju virusne nukleinske kiseline sa PCR metodom kojom se može detektirati ili provirus (DNK) ili virus (RNK), te virusnu izolaciju (HARTMANN, 2011a; SYKES I HARTMANN, 2014.; HOFMANN-LEHMANN i HARTMANN, 2020.). Metode dostupne su u specijaliziranim laboratorijima, poput izolacije virusa ili direktne i indirektna imunofluorescencije rijetko se koriste (HOFMANN-LEHMANN i HARTMANN, 2020.). Od indirektnih metoda biti će spomenuta detekcija antitijela na virus mačje leukemije.

Inicijalni test izbora za dijagnostiku infekcije virusom mačje leukemije je imunoenzimni test (ELISA) kojim se detektira slobodni p27 protein kapside virusa u krvi (SYKES I HARTMANN, 2014.), ali i metoda direktne imunofluorescencije za detekciju virusnog antigena također se koristi (HARTMANN, 2011a). Obje metode, direktna imunofluorescencija (IFA) i imunoenzimni test (ELISA) detektiraju p27 protein, no metode bazirane na temelju imunoenzimnog testa osjetljivije su i mogu detektirati manju koncentraciju slobodnog p27 antigena u punoj krvi, plazmi ili serumu, dok metoda direktne imunofluorescencije detektira samo veće koncentracije p27 antigena unutar citoplazme inficiranih krvnih stanica (LITTLE i sur., 2011.; HARTMANN, 2011a; SYKES I HARTMANN, 2014.). U većine mačaka, prisutnost cirkulirajućeg antigena u korelaciji je sa viremijom, te se on smatra markerom infekcije, iako neke mačke mogu imati prisutnu viremiju u odsutnosti detektibilnog antigena (LUTZ i sur., 2009.; SYKES I HARTMANN, 2014.). Imunoenzimni test ima prednosti zbog visoke dijagnostičke osjetljivosti i specifičnosti – iako to ovisi s kojim se zlatnim standardom uspoređuje (LUTZ i sur., 2009.). Većina mačaka imati će pozitivan rezultat imunoenzimnog testa kroz 30 dana nakon izlaganja virusu, iako se u nekih mačaka viremija može razviti i kasnije (HARTMANN, 2011a.; LITTLE i sur., 2011.; LITTLE i sur., 2020.). Kada se koristi imunoenzimni test kao „screening“ test, čvrsto se preporučuje potvrda pozitivnog ili sumnjivog (primjerice slabo pozitivnog) rezultata testa s obzirom na sve nižu prevalenciju infekcije u zdravih mačaka i mogućnost lažno pozitivnog nalaza (LITTLE i sur., 2011.; SYKES I HARTMANN, 2014.; LITTLE i sur., 2020.; HOFMANN-LEHMANN i HARTMANN, 2020.). Pozitivni nalaz testa u odsutnosti antigena virusa mačje leukemije može nastati zbog greške operatera ili nespecifične reakcije, ali javlja se rijetko (SYKES I HARTMANN, 2014.). Retestiranje se može provesti sa antigenskim testom, no u tom slučaju preporuča se korištenje testa drugog proizvođača (LITTLE i sur., 2011.; HOFMANN-LEHMANN i HARTMANN, 2020.). Uzorak slinje može se testirati RT – PCR metodom kako bi se detektirala virusna RNK u slini ili EDTA uzorak krvi za detekciju provirusne DNK, također pomoću PCR metode. Kao

što je prethodno spomenuto, antigen pozitivne mačke generalno su i pozitivne na provirus, uz rijetke izuzetke kod fokalne infekcije (HOFMANN-LEHMANN i HARTMANN, 2020.). S obzirom da je nalaz antigena (nalaz viremije) povezan sa širenjem infekcije virusa mačje leukemije, mačke sa pozitivnim rezultatom testa na slobodni p27 antigen trebaju se držati odvojeno od drugih mačaka (HOFMANN-LEHMANN i HARTMANN, 2020.). Mačke koje su pozitivne na antigen virusa mačje leukemije u ranom stadiju infekcije (primjerice, prije nego što je uključena koštana srž) mogu u konačnici kontrolirati infekciju (SYKES I HARTMANN, 2014.). Prema tome, jedan pozitivan test ne znači odmah da će mačka razviti progresivnu infekciju, čak i kada je odmah ponovljeno testiranje sa testom drugog proizvođača (SYKES I HARTMANN, 2014.; HOFMANN-LEHMANN i HARTMANN, 2020.). Ukoliko mačka pokazuje kliničke znakove bolesti povezane sa FeLV infekcijom, tada je vjerojatnije da jedan pozitivan nalaz antigenskog testa upućuje na prisutnost progresivne infekcije virusom mačje leukemije (SYKES I HARTMANN, 2014.). Ukoliko je potvrđen pozitivan rezultat testa za slobodni p27 antigen, mačka je u trenutku testiranja u viremiji i luči virus mačje leukemije u okolinu, te je potrebno mačku ponovno testirati za minimalno 6 tjedana od prvog testiranja (HOFMANN-LEHMANN i HARTMANN, 2020.). Ukoliko je mačka i dalje pozitivna nakon 6 tjedana, potrebno je utvrditi radi li se o progresivnoj infekciji sa perzistentnom viremijom ili regresivnoj infekciji sa prijelaznom viremijom (HOFMANN-LEHMANN i HARTMANN, 2020.). Još jedna metoda za provođenje testiranja kod pozitivnog rezultata antigenskog ELISA testa, bez potrebnog čekanja za vrijeme kada je moguće i smisleno učiniti retestiranje, je pomoću direktne imunofluorescencije na uzorcima razmaza periferne krvi (HARTMANN, 2011a; SYKES I HARTMANN, 2014.). Pozitivan rezultat testa direktne imunofluorescencije upućuje na infekciju koštane srži i te su mačke najvjerojatnije progresivno inficirane (HARTMANN, 2011a; SYKES I HARTMANN, 2014.). Samo 3 % do 9 % mačaka sa pozitivnim nalazom IFA ima prijelaznu viremiju (HARTMANN, 2011a). Mačke koje imaju negativan nalaz testa direktne imunofluorescencije (a pozitivan nalaz antigenskog ELISA testa) u fazi su prijelazne viremije čiji ishod može biti ili progresivna ili regresivna infekcija, ili mačke imaju progresivnu infekciju, ali je osjetljivost ove metode preniska da bi je sa pomoću iste mogli detektirati. U tom slučaju, najbolje je napraviti retestiranje kroz 1 do 4 mjeseca sa obje metode ili samo sa ELISA antigenskim testom kako bi se utvrdio stvarni retrovirusni status mačke (SYKES I HARTMANN, 2014.). Manji broj mačaka ima proturiječne nalaze gdje su rezultati testa trajno pozitivni na imunoenzimnim testovima te negativni na testovima direktne imunofluorescencije. Takve mačke imaju fokalnu ili atipičnu infekciju koje njihov imunološki sustav lokalno ograničava (HARTMANN, 2011a). Potvrđeni pozitivni rezultat antigenskog

testa nikada ne bi trebao biti razlog za eutanaziju mačke, ukoliko okolnosti dopuštaju da se mačka drži odvojeno od drugih mačaka (HOFMANN-LEHMANN i HARTMANN, 2020.). Neki imunoenzimni testovi razvijeni su za uzorkovanje suza ili sline umjesto krvi (HARTMANN, 2011a). Ti testovi nisu pouzdani kao što je antigensko testiranje iz uzoraka krvi, lučenje virusa je intermitentno u tim sekretima i testovi su podložnijim tehničkim pogreškama, pa se prema tome ne preporučuju zbog čestih lažno negativnih i lažno pozitivnih rezultata (HARTMANN, 2011a; LITTLE i sur., 2011.). Negativan rezultat imunoenzimnog testa vrlo je pouzdan s obzirom na sve manju prevalenciju infekcije virusom mačje leukemije u većini zemalja (HOFMANN-LEHMANN i HARTMANN, 2020.; LITTLE i sur., 2020.). Negativan rezultat testa znači da mačka u trenutku testiranja nije viremična. Prema tome, ili mačka nije ni bila izložena virusu mačje leukemije (nije inficirana), ili je imuna na virus (primjerice, nakon cijepljenja), ili je regresivno inficirana, te je prošla fazu prijelazne viremije, ili ima abortivnu infekciju ili još uvijek nema pozitivan rezultat antigenog testa jer se nalazi u vrlo ranoj fazi infekcije (SYKES I HARTMANN, 2014.; HOFMANN-LEHMANN i HARTMANN, 2020.). Ukoliko se ne može apsolutno isključiti nedavno izlaganje virusu, mačka bi se trebala retestirati najranije za 6 tjedana, a tijekom tog perioda mora se držati odvojeno od drugih mačaka (primjerice u karanteni u skloništim za životinje) kako bi se smanjio rizik moguće infekcije tijekom tih 6 tjedana (HOFMANN-LEHMANN i HARTMANN, 2020.).

Metoda direktne imunofluorescencije bazirana je na pretraživanju granulocita, neutrofila, limfocita i trombocita u viremičnih mačaka iz uzoraka krvnih razmaza ili razmaza koštane srži i preporučuje se koristiti kao potvrdni test za utvrđivanje statusa infekcije virusom mačje leukemije (LUTZ i sur., 2009.; HARTMANN, 2011a; LITTLE i sur., 2011.). Kada se uspoređuje sa virusnom izolacijom, kao zlatnim standardom, dijagnostička osjetljivost ove metode mnogo je niža od 100 %, no mačke sa pozitivnim rezultatom testa direktne imunofluorescencije uglavnom su perzistentno inficirane (LUTZ i sur., 2009.; HARTMANN, 2011a; SYKES I HARTMANN, 2014.). Metodom direktne imunofluorescencije infekciju je moguće najranije detektirati 6-8 tjedana nakon izlaganja virusu, odnosno tek nakon što je inficirana koštana srž i kada nastaje sekundarna viremija u mačke (HARTMANN, 2011a; LITTLE i sur., 2011.), te se iz tog razloga ova metoda ne preporučuje za „screening“ testiranje s obzirom da su mačke već u prvom tjednu viremije infektivne za druge mačke, a infekcija ostaje nedetektirana (HARTMANN, 2011a). Metoda direktne imunofluorescencije zahtjeva određene specifične uvjete, te mora biti provedena u referentnom laboratoriju (HARTMANN,

2011a). Ova metoda uvelike ovisi o iskustvu osoblja koje ju provodi. Antigen koji se pretražuje, nalazi se u najvećim koncentracijama u neutrofilima i trombocitima (HARTMANN, 2011a), pa ukoliko došlo do deficijencije te dvije linije, primjerice, viremična mačka je u leukopeniji ili neutropeniji, ili ako je samo nekoliko periferalnih leukocita inficirano, infekcija se može predvidjeti (LUTZ i sur., 2009.; HARTMANN, 2011a; SYKES I HARTMANN, 2014.). S druge strane, eozinofili imaju tendenciju vezati konjugate fluorescina koji se koriste za ovu metodu, što može rezultirati lažno pozitivnim nalazom testa (LUTZ i sur., 2009.; SYKES I HARTMANN, 2014.).

PCR test razlikuje se od imunoenzimnih testova ili testova imunofluorescencije po tome što detektira sekvencu nukleinske kiseline virusa (virusnu RNK ili provirusnu DNK), a ne protein, odnosno antigen (HARTMANN, 2011a; SYKES I HARTMANN, 2014.). PCR je vrlo osjetljiva metoda s obzirom da proces uključuje amplifikaciju sekvence genoma FeLV-a (HARTMANN, 2011a). Razvijeno je nekoliko različitih PCR testova za detekciju nukleinske kiseline virusa mačke leukemije. Trenutno najčešće indikacije za korištenje PCR testa su kako bi se isključila infekcija u potencijalnih donora krvi i tkiva ili za dokaz regresivne infekcije kada se sumnja da je virus mačke leukemije uzrok neoplazijama, ali su rezultati antigenskih testova negativni (SYKES I HARTMANN, 2014.). Ova metoda može se upotrijebiti na uzorcima krvi, koštane srži, slini i različitim tkivima (HARTMANN, 2011a; LITTLE i sur., 2011.; SYKES I HARTMANN, 2014.; LITTLE i sur., 2020.). PCR testovi iz krvi na virus mačke leukemije obično su pozitivni kroz 1 – 2 tjedna nakon izlaganja virusu (LITTLE i sur., 2020.). Sa PCR metodom moguće je detektirati virus i iz uzoraka sline, iako je slina kao uzorak manje osjetljiva nego krv ili serum, moguće je iz nje detektirati RNK virusa, a prema tome i detektirati progresivno inficirane mačke koje luče virus i izvor su zaraze (HARTMANN, 2011a; LITTLE i sur., 2020.). Detekcija virusne RNK iz sline može biti korisna ukoliko uzimanje krvi nije izvedivo u velikim grupama mačaka. Uzorci sline od nekoliko mačaka mogu se skupiti i u jedan skupni uzorak (preporuka je ne više od 10 mačaka). Naime, ukoliko skupni uzorak bude pozitivan na virus mačke leukemije, potrebno je individualno testiranje svake mačke kako bi se utvrdio njihov status (LITTLE i sur., 2020.).

Virusna izolacija prvotno je razvijena metoda za detekciju mačaka inficiranih virusom mačke leukemije (HARTMANN, 2011a). Nije praktična metoda za rutinsku dijagnostiku zbog kompleksnosti provođenja i potrebnog vremena za kultivaciju virusa, no povremeno se i danas koristi kao potvrdni test pozitivnih ili sumnjivih rezultata (HARTMANN, 2011a; SYKES I HARTMANN, 2014.).

Iako nije korisna dijagnostička metoda infekcije virusom mačje leukemije, detekcija antitijela za FeLV obično se provodi u kliničkim istraživanjima. Nalaz antitijela u mačaka sa negativnim rezultatima antigenskih testova indiciraju prethodnu izloženost virusu koja je rezultirala abortivnom ili regresivnom infekcijom (HARTMANN, 2011a).

2.6. Liječenje i prognoza

Unatoč činjenici da progresivno inficirane mačke imaju očekivano kraći životni vijek, sa odgovarajućom skrbi, danas one mogu živjeti puno duže od prosječne 3 godine, kao što je to prethodno bio slučaj (HARTMANN, 2011a; LITTLE i sur., 2020.). Prema tome, odluka o liječenju ili eutanaziji nikada ne bi trebala biti donesena samo na temelju prisutnosti retrovirusne infekcije (HARTMANN, 2011a). Mačke sa oportunističkim infekcijama i limfomom mogu biti uspješno liječene kao i mačke koje nisu inficirane virusom mačje leukemije (HARTMANN, 2011a; SYKES I HARTMANN, 2014.). Oportunističke infekcije u inficiranih mačaka vjerojatno će zahtijevati dulji period liječenja, a u nekim slučajevima čak i doživotno tretiranje antimikrobnim lijekovima, kao što će mačke sa neregenerativnom anemijom vjerojatno trebati periodično primati transfuziju krvi (SYKES I HARTMANN, 2014.). Generalno, glukokortikosteroidi i ostali immunosupresivni lijekovi trebali bi se izbjegavati u mačaka pozitivnih na virus mačje leukemije, osim u slučajevima sumnje na imunološki posredovane citopenije (SYKES I HARTMANN, 2014.). FeLV inficirane mačke trebale bi se držati isključivo kao kućne mačke, ne samo kako bi se spriječilo širenje virusa, već kako bi se zaštitila imunokompromitirana mačka od ostalih potencijalnih zaraznih patogena. Kvalitetna prehrana (kvalitetnom komercijalnom hranom za mačke) i dobri uvjeti života ključni su za održavanje dobrog zdravlja u inficiranih mačaka. Sirovo meso, jaja i nepasterizirano mlijeko trebali bi se izbjegavati zbog rizika od bakterijskih infekcija ili parazitarnih invazija (HARTMANN, 2011a; SYKES I HARTMANN, 2014.; LITTLE i sur., 2020.). Bitno je pratiti apetit, opće stanje mačke, težinu i na svaku, pa i najmanju promjenu potrebno je promptno reagirati detaljnim kliničkim pregledom, a sistematski pregled (uključujući i kompletnu krvnu sliku i biokemiju) preporučljivo je raditi na godišnjoj bazi (HARTMANN, 2011a; LITTLE i sur., 2020.). Mačke se preporuča kastrirati kako bi se smanjio stres uslijed estrusa i tijekom parenja, a time će se ujedno i smanjiti želja mačke za izlaskom iz kuće (HARTMANN, 2011a; SYKES I HARTMANN, 2014.; LITTLE i sur., 2020.). Operativni zahvat kastracije generalno je dobro toleriran u asimptomatskih FeLV inficiranih mačaka (HARTMANN, 2011a).

Cijepljenje protiv mačje panleukopenije, herpesvirusa i kalicivirusa (tzv. engl. „core vaccines“) preporučljiva je za asimptomatske FeLV inficirane mačke i trebalo bi biti provedeno regularno, čak i kada su mačke držane isključivo kao kućne (HARTMANN, 2011a; LITTLE i sur., 2020.). Ne preporuča se izbjegavati cijepljenje mačaka sa retrovirusnim infekcijama s obzirom da one mogu razviti teže kliničke simptome povezane sa virusom mačje panleukopenije i infekcijama gornjeg respiratornog trakta u usporedbi sa neinficiranim mačkama virusom mačje leukemije. Postoji vrlo malo dokaza koji sugeriraju da atenuirana cjepiva predstavljaju rizik za FeLV inficirane mačke i odgovor asimptomatskih retrovirusno inficiranih mačaka obično je sličan onome u neinficiranih (LITTLE i sur., 2020.), iako pojedina literatura preporučuje izbjegavati primjenu atenuiranih cjepiva u inficiranih mačaka (HARTMANN, 2011a; SYKES I HARTMANN, 2014.). Mačke inficirane virusom mačje leukemije možda neće biti u mogućnosti stvoriti adekvatan imunološki odgovor na cjepivo u vidu da zaštita nije kompletna ili ne traje toliko dugo kao u neinficiranih mačaka, te se preporučuje češća primjena (npr. svakih 6 mjeseci) (HARTMANN, 2011a). Većina antivirusnih lijekova koriste se u humanoj medicini za liječenje infekcije HIV-om, no neki su se pokazali korisnim i u mačaka sa infekcijom virusa mačje leukemije u poboljšanju kliničkih simptoma i prolongiranju životnog vijeka (HARTMANN, 2011a; LITTLE i sur., 2020.). Mnogi od tih lijekova zahtijevaju nepraktičnu dugotrajnu upotrebu, skupi su i često dolaze s blagim do težim nuspojavama koje limitiraju njihovu primjenu (LITTLE i sur., 2020.). Najčešće korišteni antivirusni i imunomodulatorni lijekovi su zidovudin (AZT), rekombinantni mačji interferon omega i humani rekombinantni interferon alfa (HARTMANN, 2011a; SYKES I HARTMANN, 2014.; LITTLE i sur., 2020.). Zidovudin je nukleoidni analog koji može reducirati virusnu replikaciju i poboljšati imunološki i klinički status inficirane mačke, posebice one koje imaju neurološke simptome ili stomatitis. Kao nuspojava često se javlja neregenerativna anemija (LITTLE i sur., 2020.). Korištenjem mačjeg rekombinantnog interferona omega mogu se poboljšati klinički simptomi i produljiti životni vijek. Prednosti su opisane i nakon liječenja sa niskim dozama humanog interferona (SYKES I HARTMANN, 2014.). Nažalost, klinička istraživanja za neke od ovih lijekova u retrovirusno inficiranih mačaka nisu uspjela dokazati terapijske benefite. Vrijeme preživljavanja inficiranih mačaka produljuje se samo za kratki period, a poboljšanje kliničkih simptoma izgleda da nije uvijek povezano sa administracijom lijeka (interferoni), već sa liječenjem sekundarnih infekcija (LITTLE i sur., 2020.; SYKES I HARTMANN, 2014.).

Vrijeme preživljavanja značajno varira ovisno o stadiju infekcije, imunitetu domaćina i soju virusa mačje leukemije. Ipak, sve mačke koje su progresivno inficirane sa virusom mačje

leukemije obično razvijaju bolesti povezane sa ovom infekcijom unutar 5 godina od postavljanja dijagnoze (SYKES I HARTMANN, 2014.).

2.7. Prevencija

Najučinkovitija prevencija infekcije virusom mačje leukemije može se postići partnerstvom između veterinarara i vlasnika mačke (LITTLE i sur., 2020.). Provedba protokola o testiranju i cijepljenju, edukacija osoblja i vlasnika, programi podsjetnika vlasnika o cijepljenju i strategije odvajanja inficiranih mačaka od neinficiranih uvelike mogu pomoći u sprječavanju širenja infekcije i dovode do značajnog pada proširenosti FeLV infekcije (HARTMANN, 2011a; LITTLE i sur., 2020.). S obzirom da je oronazalni put najčešći put prijenosa virusa mačje leukemije, od svih tjelesnih izlučevina, u slini se nalazi najviša koncentracija virusa, mačke se najčešće inficiraju uslijed duljeg socijalnog kontakta (međusobno uređivanje, dijeljenje zdjelica za hranu i vodu) ili uslijed agresivnog ponašanja (HARTMANN, 2011a; LITTLE i sur., 2020.). Iz tog razloga progresivno inficirane mačke trebale bi se fizički držati odvojeno od drugih mačaka kako bi se spriječio direktni kontakt i interakcija između inficiranih i neinficiranih mačaka (HARTMANN, 2011a; LITTLE i sur., 2020.). Odvajanje mačaka nekim vlasnicima može biti teško ili neizvedivo ili se neće pridržavati preporuka. Razumno je savjetovati vlasnike koji nisu voljni ili nemaju mogućnosti odvajanja inficiranih mačaka o najboljim praksama redukcije rizika od prijenosa infekcije; primjerice na način da osiguraju minimalne uvjete stresa kastracijom svih mačaka i poboljšanjem okoliša u kojem se mačke drže, odvojenim hranjenjem te vakcinacijom neinficiranih mačaka (LITTLE i sur., 2020.). Idealno, FeLV inficirane mačke trebale bi se držati isključivo kao kućne mačke bez izlazaka van kako bi se spriječila infekcija drugih mačaka te ujedno i njih zaštitilo od potencijalnih oportunističkih patogena (HARTMANN, 2011a; SYKES I HARTMANN, 2014.; LITTLE i sur., 2020.). Kada se u kućanstvu sa više mačaka dokaže da je jedna od njih antigen pozitivna na virus mačje leukemije, sve mačke trebaju se testirati i retestirati, a pozitivnu mačku potrebno je u tom periodu odvojiti od ostalih ukoliko je moguće (SYKES I HARTMANN, 2014.). U veterinarskim ambulancama i bolnicama, mačke koje luče virus mačje leukemije mogu se držati u istom prostoru sa drugim pacijentima, ali u zasebnim kavezima uz određene mjere predostrožnosti, poput pranja ruku sapunom ili korištenjem jednokratnih rukavica i rutinskim procedurama čišćenja (HARTMANN, 2011a, SYKES I HARTMANN, 2014.; LITTLE i sur., 2020.). Retrovirusi su nestabilni izvan svojih domaćina i

u vrlo kratkom periodu su inaktivirani na suhim površinama (LITTLE i sur., 2020.). Dentalni i kirurški instrumenti, endotrahealni tubusi i ostali predmeti potencijalno kontaminirani sa krvlju i izlučevinama FeLV inficirane mačke trebali bi biti detaljno očišćeni i sterilizirani prije ponovne upotrebe (HARTMANN, 2011a). S obzirom da su FeLV inficirane mačke potencijalno imunosuprimirane, njih se ne bi trebalo držati u istom prostoru gdje se drže mačke inficirane nekim bolestima poput mačje panleukopenije ili one koje su inficirane gornjim respiratornim patogenima (HARTMANN, 2011a; LITTLE i sur., 2020.). Mačke koje se koriste kao potencijalni donatori krvi ili tkiva moraju se prethodno testirati na provirusnu DNK, kao i na antigen virusa mačje leukemije (HARTMANN, 2011a; LITTLE i sur., 2020.). Samo testiranje na antigen nije dovoljno s obzirom da i regresivno inficirane mačke mogu putem transfuzije krvi prenijeti infekciju (LITTLE i sur., 2020.).

Dok su testiranje i identifikacija FeLV inficiranih mačaka neophodni za prevenciju infekcije virusom mačje leukemije, vakcinacija je također jedan od bitnih preventivnih alata (LITTLE i sur., 2020.). Dostupno je nekoliko različitih vakcina za FeLV, uključujući inaktiviranu vakcinu cijelog virusa sa adjuvansom, rekombinantnu podjedinичnu vakcinu i genetski modificiranu vektorsku rekombinantnu vakcinu Canarypox virusa (HARTMANN, 2011a; SYKES I HARTMANN, 2014.; LITTLE i sur., 2020.). Nekoliko trenutno dostupnih vakcina i dalje ima veliki klinički značaj s obzirom da su djelotvorne u prevenciji progresivne infekcije, a prema tome i sprječavaju razvoj bolesti povezanih sa infekcijom virusa mačje leukemije (LITTLE i sur., 2020.). Indicirane su za sve mačke koje su u riziku od infekcije FeLV-om, poput onih koje imaju pristup vanjskom okolišu ili žive u kućanstvu sa drugim FeLV – antigen pozitivnim mačaka (SYKES I HARTMANN, 2014.). Vakcinacija protiv FeLV-a ne isključuje važnost testiranja i identifikacije te izolacije progresivno inficiranih mačaka (HARTMANN, 2011a; LITTLE i sur., 2020.). Vakcinacija protiv FeLV-a ne interferira sa rezultatima testiranja s obzirom da dostupni „screening“ testovi detektiraju virusni antigen (HARTMANN, 2011a; LITTLE i sur., 2020.). Administracija FeLV cjepiva inficiranim mačkama nema terapijskog značaja i svaka nepotrebna vakcinacija takvih mačaka povećava rizik od razvoja potencijalnih nuspojava (LITTLE i sur., 2020.). Sve mačke prije vakcinacije moraju biti testirane na infekciju virusom mačje leukemije i samo neinficirane mačke sa rizikom od infekcije FeLV-om trebale bi se cijepiti (HARTMANN, 2011a; LITTLE i sur., 2020.). Vakcinacija protiv virusa mačje leukemije i dalje je često predmet rasprave među stručnjacima. Prema preporukama priručnika za cijepljenja WSAVA (engl. World Small Animal Veterinary Association) program vakcinacije protiv FeLV-a razlikuje se ovisno o riziku

od infekcije i životnom stilu pojedine mačke; svaka mačka mlađa od godinu dana koja ima pristup vanjskom okolišu ili živi sa mačkom koja izlazi, trebala bi primiti zaštitu rutinskom vakcinacijom od dvije doze vakcine, od čega se druga doza aplicira nakon 2 do 4 tjedna nakon prve, s inicijalnom dozom apliciranom ne ranije od 8 tjedana starosti mačića (DAY M. J. i sur., 2016.). Cijepljenje mačića se preporučuje obzirom da su oni najprimljiviji na progresivnu infekciju i razvoj bolesti povezanih sa virusom mačje leukemije, naspram odraslih mačaka (LITTLE i sur., 2020.). Jedno dodatno (booster) cijepljenje treba primijeniti godinu dana od inicijalnog cijepljenja. Cijepljenje se nakon toga može prekinuti ukoliko nadalje ne postoji rizik od infekcije virusom mačje leukemije ovisno o životnom stilu, okolišu i općem zdravstvenom statusu (LITTLE i sur., 2020.), a nadalje cijepljenje treba se provoditi svake 2 – 3 godine u mačaka kod kojih je rizik od izlaganja virusu i dalje prisutan (DAY M. J. i sur., 2016.). Postoji uska povezanost između cjepiva protiv FeLV-a i razvoja postvakcinalnih fibrosarkoma u mačaka, stoga samo mačke koje su izložene riziku od infekcije virusom mačje leukemije treba cijepiti (HARTMANN, 2011a.; SYKES I HARTMANN, 2014.).

2.8. Javno zdravstvo

S obzirom da je opće poznato da je virus mačje leukemije kontagiozan, pojavila se zabrinutost zbog moguće opasnosti od infekcije ovim virusom u ljudi (HARTMANN, 2011a). Iako se virus mačje leukemije replicira u humanim staničnim linijama, do danas nije dokazana infekcija virusom leukemije mačaka u ljudi (HARTMANN, 2011a; SYKES I HARTMANN, 2014.).

3. Sažetak

Infekcija virusom mačje leukemije proširena je diljem svijeta te pripada među najčešće zarazne bolesti mačaka, znatno utječe na njihovo zdravlje i životni vijek. Virus pripada porodici Retroviridae, te poput ostalih virusa iz iste porodice uzrokuje perzistentnu infekciju ugradnjom provirusne DNK u genom domaćina. Mačke se obično inficiraju putem sline od već zaražene mačke. Mačke sa progresivnom infekcijom postaju perzistentno viremične i doživotno su izvor zaraze za druge mačke, žive kraće, u prosjeku 3 godine od postavljanja dijagnoze i prije ili kasnije će razviti kliničke simptome bolesti povezane sa infekcijom FeLV-a (neoplazije, hematopoetske poremećaje, neurološke poremećaje, imunodeficijenciju, imunološki posredovane bolesti i stomatitis). Infekcija virusom mačje leukemije povezana je sa mnogo kliničkopatoloških abnormalnosti, mačke često imaju oportunističke bakterijske, virusne, protozoalne i/-ili gljivične infekcije, uključujući bolesti gornjeg respiratornog trakta u mačaka. Hematopoetski poremećaji povezani sa infekcijom FeLV-a uključuju anemiju, neutropeniju, trombocitopenija i pancitopeniju. Klinički najznačajnija posljedica retrovirusne infekcije mačje leukemije je imunosupresija. Važno je napomenuti da je mnoge od tih sekundarnih bolesti kod FeLV, a i FIV inficiranih mačaka moguće liječiti. Testiranje sa ciljem izolacije inficiranih mačaka ključ je prevencije prijenosa infekcije. Inicijalni test izbora za dijagnostiku infekcije virusom mačje leukemije je imunoenzimni test (ELISA) kojim se detektira slobodni p27 protein virusa u krvi. Kada se koristi imunoenzimi test kao „screening“ test, čvrsto se preporučuje potvrda pozitivnog ili sumnjivog (primjerice slabo pozitivnog) rezultata testa. Osim ELISA-e, može se koristiti metoda imunofluorescencije i PCR. Potvrđeni pozitivni rezultat antigenskog testa nikada ne bi trebao biti razlog za eutanaziju mačke, ukoliko okolnosti dopuštaju da se mačka drži odvojeno od drugih mačaka. U liječenju se koriste antivirusni i imunomodulatorni lijekovi te simptomatska i potporna terapija. Najvažnija i najefikasnija mjera kontrole zarazne leukemije mačaka je upravo testiranje, identifikacija i odvajanje inficiranih mačaka kako bi se preveniralo izlaganje zdravih mačaka virusu i širenje infekcije, a vakcinacija je također jedan od bitnih preventivnih alata.

Ključne riječi: infekcija virusom zarazne leukemije mačaka, epizootiologija, dijagnostika, prevencija

4. Summary

Feline Leukemia Virus Infection

FeLV infection exists worldwide and is among the most common infectious diseases of cats, which has an important impact on the health and lifespan of domestic cats. The virus belongs to the Retroviridae family and like other members of this family, it is associated with lifelong infection after integration of the proviral DNA into the host cell genome. Cats usually get infected through the saliva from the cat which is already infected with FeLV. Cats with a progressive infection become persistently viremic and they are contagious to other cats for the rest of their lives, they live shorter, on average no more than 3 years from getting diagnosed and sooner or later they will develop clinical signs associated with FeLV infection (neoplasia, hematopoietic disorders, neurologic disorders, immunodeficiency, immune-mediated diseases and stomatitis). FeLV infection is associated with a variety of clinicopathologic abnormalities, those cats often have concurrent bacterial, viral, protozoal, and/or fungal infections including feline upper respiratory tract disease (FURTD). Hematopoietic disorders associated with FeLV infection include anaemia, neutropenia, thrombocytopenia and pancytopenia. The most clinically important consequence of retrovirus infections is immunosuppression. It is important to understand that many secondary diseases in FeLV-infected cats are treatable. Preventing exposure of healthy cats to FeLV-infected cats by test and removal or isolation is an important key to preventing the spread of the disease. The initial test for diagnosis of FeLV relies on the detection of the core antigen p27 in peripheral blood using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). When ELISA is used for screening testing, confirmatory testing for cats with positive or suspiciously (slightly positive) test results is strongly recommended. Except for ELISA, it can be also used as IFA and PCR. A confirmed positive FeLV antigen test result should never be a death sentence for a cat if circumstances allow keeping the cat separated from other cats. Antiviral and immunomodulatory medicines are used in the treatment of FeLV-infected cats, as well as symptomatic and supportive therapy. The most important and efficient measures of controlling FeLV are testing, identification and separation of infected cats to prevent the exposure of healthy cats to the virus and the spread of the infection, vaccination is also an important preventive tool.

Key words: FeLV infection, epizootiology, diagnostic, prevention

5. Literatura

1. ARJONA A., E. ESCOLAR, I. SOTO, I. SOTO, N. BARQUERO, D. MARTIN, E. GOMEZ-LUCIA (2000.): Seroepidemiological survey of infection by feline leukemia virus and immunodeficiency virus in Madrid and correlation with some clinical aspects. *J. Clin. Microbiol.* 38:3448.
2. BEALL M.J., J. BUCH, R.J. CAHILL, G. CLARK, J. HANSCOM, M. ESTRADA , C.M. LEUTENEGGER, R. CHANDRASHEKAR (2019.): Evaluation of a quantitative enzyme-linked immunosorbent assay for feline leukemia virus p27 antigen and comparison to proviral DNA loads by real-time polymerase chain reaction. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases.* <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2019.101348>
3. BUCHMANN A.U., O. KERSHAW, V. A. J. KEMPF, A. D. GRUBER (2010): Does a feline leukemia virus infection pave the way for Bartonella henselae infection in cats? *J. Clin. Microbiol.* 2010;48(9):3295-300. doi: 10.1128/JCM.00750-10.
4. CANO-ORTIZ L., C.TOCETTO, P.M. ROEHE, A.C. FRANCO, D. MALETICH JUNQUEIRA (2022.): Could Phylogenetic Analysis Be Used for Feline Leukemia Virus (FeLV) Classification? *Viruses* 2022, 14, 249. <https://doi.org/10.3390/v14020249>
5. CARMICHAEL, K.P., D. BIENZLE, J.J. McDONNELL (2002): Feline Leukemia Virus – associated Myelopathy in Cats. *Vet Pathol* 39: (2002.), str. 536–545.
6. CHIU E.S., E.A. HOOVER I S. VANDEWOUDE (2018.): A Retrospective Examination of Feline Leukemia Subgroup Characterization: Viral Interference Assays to Deep Sequencing. *Viruses* 10(1), 29, <https://doi.org/10.3390/v10010029>
7. CRISTO, T. G., G. BIEZUS, L. F. NORONHA, L. H. H. S.PEREIRA, J. A. WITHOEFT, L. V. FURLAN, L. S. COSTA, S. D. TRAVERSO, R. A. CASAGRANDE (2019): Feline Lymphoma and a High Correlation with Feline Leukaemia Virus Infection in Brazil. *J. Comp.Path.* 166, str. 20-28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2018.10.171>
8. CUNNINGHAM M.W., M.A. BROWN, D.B. SHINDLE, S.P. TERRELL, K.A. HAYES, B.C. FERREE, R.T. MCBRIDE, E.L. BLANKENSHIP, D. JANSEN, S.B. CITINO, M.E. ROELKE, R.A. KILTIE, J.L. TROYER, S.J. O'BRIEN (2008.): Epizootiology and Management of Feline Leukemia Virus in the Florida Puma, *J. Wildl Dis*, 44(3): 537–552. <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC3167064&blobtype=pdf>

9. DAY M. J., M. C. HORZINEK, R. D. SCHULTZ I R. A. SQUIRES (2016.): GUIDELINES FOR THE VACCINATION OF DOGS AND CATS, COMPILED BY THE VACCINATION GUIDELINES GROUP (VGG) OF THE WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION (WSAVA), Journal of Small Animal Practice, Vol 57 , 2016.
10. DÍAZ-REGAÑÓN D., A. VILLAESCUSA, T. AYLLÓN, F. RODRÍGUEZ-FRANCO, M. GARCÍA-SANCHO, B. AGULLA, Á. SAINZCORRESPONDING (2018.): Epidemiological study of hemotropic mycoplasmas (hemoplasmas) in cats from central Spain. Parasit. Vectors. 2018; 11: 140. doi: 10.1186/s13071-018-2740-9.
11. FAILS A.D., T. W. MITCHELL, J. L. ROJKO, L.R. WHALEN (1977.): An oligopeptide of the feline leukemia virus envelope glycoprotein is associated with morphological changes and calcium dysregulation in neuronal growth cones. J. Neurovirol. 1997 Jun;3(3), str.179-91. doi: 10.3109/13550289709018292.
12. FROMONT E., D. PONTIER i M. LANGLAIS (1998.): Dynamics of a feline retrovirus (FeLV) in host populations with variable spatial structure. Proc. R. Soc. Lond. B., 265, 1097-1104.
13. GLEICH S., HARTMANN K. (2009): Hematology and Serum Biochemistry of Feline Immunodeficiency Virus-Infected and Feline Leukemia Virus-Infected Cats, J. Vet. Internal Medicine 23 (3) :552-8., doi: 10.1111/j.1939-1676.2009.0303.x.
14. GLICK A.D., R. G. HORN, M. HOLSCHER (1978.): Characterization of feline glomerulonephritis associated with viral-induced hematopoietic neoplasms. Am. J. Pathol. 1978, 92(2):321-32.
15. HARDY, W. D., A. J. McCLELLAND, E. E. ZUCKERMANN, P. W. HESS, M. ESSEX, S. M.COTTER, E. G. MacEWEN, A. A. HAYES, ZUCKERM E. E. (1977.): The epidemiology of the feline leukemia virus (FeLV). Cancer, 39, 1850- 1855. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197704\)39:4+<1850::AID-CNCR2820390817>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197704)39:4+<1850::AID-CNCR2820390817>3.0.CO;2-S)
16. HARTMANN, K. (2011.a): Infectious Diseases of the Dog and Cat, 4th Edition, CHAPTER 11, 108-136.
17. HARTMANN, K. (2011b): Clinical aspects of feline immunodeficiency and feline leukemia virus infection. Vet. Immunol. Immunopathol. 143, 190-201. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7132395/>
18. HARTMANN, K., (2012.): Clinical aspects of feline retroviruses: a review. Viruses 4(11), 2684–2710. <https://doi.org/10.3390/v4112684>

19. HELFER-HUNGERBUEHLER, A K., S. WIDMER, Y. KESSLER, B. RIOND, F. BORETTI, P. GREEST, H. LUTZ, R. HOFMANN-LEHMANN (2015.): Long-term follow up of feline leukemia virus infection and characterization of viral RNA loads using molecular methods in tissues of cats with different infection outcomes. *Virus Research*, Volume 197, 2 February 2015, Pages 137-150. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.12.025>.
20. HOFMANN-LEHMANN R. i K. HARTMANN (2020.): Feline leukaemia virus infection: A practical approach to diagnosis. *J. Feline Med. Surg.* 2020;22(9):831-846. doi: 10.1177/1098612X20941785.
21. HUBER, D. i A. BECK (2005): Postvaccinalni sarkom u mačaka. *HRVATSKI VETERINARSKI VJESNIK*, 23/2015., 7-8.
22. IMRE M., C. VĂDUVA, G. DĂRĂBUȘ, S. MORARIU, V. HERMAN, J. PLUTZER, T. SUICI, P.J. P LAIT, K. IMRE (2020.): Molecular detection of hemotropic mycoplasmas (hemoplasmas) in domestic cats (*Felis catus*) in Romania. *BMC Vet. Res.* 2020; 16: 399. doi: 10.1186/s12917-020-02626-7.
23. ISHIKAWA K., T. NAGASHIMA, Y. MACHIDA, A. YASUDA, K. YOSHIDA, M. FUJITA, K. OCHIAI, D. AZAKAMI, M. MICHISHITA (2022.): Primary pulmonary diffuse large B-cell lymphoma associated with feline leukaemia virus infection in a young cat. *JFMS Open Rep.* 2022 Jan-Jun; 8(1): 20551169221074240. doi: [10.1177/20551169221074240](https://doi.org/10.1177/20551169221074240)
24. JACKSON M.L., D.M. HAINES, S.M. MERIC V. MISRA (1993.): Feline leukemia virus detection by immunohistochemistry and polymerase chain reaction in formalin-fixed, paraffin-embedded tumor tissue from cats with lymphosarcoma. *Can. J. Vet. Res.* 57:269-276. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8269365/>
25. JAROENSONG T., J. PIAMWAREE i P. SATTASATHUCHANA (2022.): Effects of Chemotherapy on Hematological Parameters and CD4+/CD8+ Ratio in Cats with Mediastinal Lymphoma and Seropositive to Feline Leukemia Virus. *Animals (Basel)*, 2022; 12(3): 223. doi: 10.3390/ani12030223.
26. KOHN B., C. WEINGART, V. ECKMANN, O. MAREIKE , L. WOLFGANG (2006): Primary immune-mediated hemolytic anemia in 19 cats: diagnosis, therapy, and outcome (1998.-2004.). *J. Vet. Intern. Med.* 20., 159–166.
27. KOKKINAKI K.G., M.N. SARIDOMICHELAKIS, L. LEONTIDES, M.E. MYLONAKIS, A.O. KONSTANTINIDIS, J.M. STEINER, J.S. SUCHODOLSKI, P.G. XENOULIS (2021.): A prospective epidemiological, clinical, and clinicopathologic

- study of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus infection in 435 cats from Greece, *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 78 (2021) 101687. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2021.101687>
28. LITTLE S., J. LEVY, K. HARTMANN, R. HOFMANN-LEHMANN, M. HOSIE, G. OLAH, K. ST. DENIS (2020.): AAFP Feline Retrovirus Testing and Management Guidelines, *Journal of Feline Medicine and Surgery* (2020) 22, 5–30. doi: 10.1177/1098612X19895940
 29. LITTLE S., W. SEARS, J. LACHTARA i D. BIENZLE (2009.): Seroprevalence of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus infection among cats in Canada. *Can. Vet. J.* 2009 Jun; 50(6): 644–648. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2684053/>
 30. LINENBERGER M.L. i J. L. ABKOWITZ (1995.): 4 Haematological disorders associated with feline retrovirus infections. *Baillieres Clin Haematol.* 1995 Mar; 8(1), str. 73–112. doi: 10.1016/S0950-3536(05)80233-1.
 31. LOUWERENS, M., C. LONDON, N. PEDERSEN, L. LYONS (2005.): Feline Lymphoma in the Post–Feline Leukemia Virus Era. *J.Vet. Intern. Med.* 2005;19:329–335.
 32. LUTZ H., D. ADDIE, S. BELÁK, C. BOUCRAUT-BARALON, H. EGBERINK, T. FRYMUS, T. GRUFFYDD-JONES, K. HARTMANN, M. J. HOSIE, A. LLORET, F. MARSILIO, M. GRAZIA PENNISI, A. D. RADFORD, E. THIRY, U. TRUYEN, M. C. HORZINEK (2009.): Feline leukaemia. ABCD guidelines on prevention and management. *J. Feline Med. Surg.* 2009; 11(7):565-74. doi: 10.1016/j.jfms.2009.05.005.
 33. MAJOR A., V. CATTORI, E. BOENZLI, B. RIOND, P. OSSENT, M. L. MELI, R. HOFMANN-LEHMANN, H. LUTZ (2010.): Exposure of cats to low doses of FeLV: seroconversion as the sole parameter of infection. *Vet Res.* 2010 Mar-Apr; 41(2): 17. doi: 10.1051/vetres/2009065.
 34. MIHOKOVIĆ BUHIN, I., Š. NALETILIĆ, M. PALIĆ, A. OGNJENIĆ (2020): Limfom mačaka. *Stručni rad. HRVATSKI VETERINARSKI VJESNIK*, 28/2020., 4, 70 – 74.
 35. MITCHELL, T. W.; J.L. ROJKO, J.R. HARTKE, A.R. MIHAJLOV, G.A. KASAMEYER, P.W. GASPER, L.R. WHALEN (1977.): FeLV Envelope Protein (gp70) Variable Region 5 Causes Alterations in Calcium Homeostasis and Toxicity of Neurons. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology*: April 1, 1997 - Volume 14 - Issue 4, str. 307-320.

36. PERHARIĆ, M., V. STAREŠINA, N. TURK, LJ. BARBIĆ, Z. ŠTRITOF, S. HAĐINA, J. HABUŠ, V. STEVANOVIĆ, K. MARTINKOVIĆ, V. MOJČEC PERKO, Z. MILAS (2018): The epidemiology features of retroviral infections in domestic cats from the Zagreb urban area. *Vet. Arhiv* 88, 345-354.
37. POWERS, A.J., S. E.CHIU, S.J. KRABERGER, M. ROELKE-PARKER, I. LOWERY, K. ERBECK, R. TROYER, S. CARVER, S. VANDEWOUDE (2018.): Feline Leukemia Virus (FeLV) Disease Outcomes in a Domestic Cat Breeding Colony: Relationship to Endogenous FeLV and Other Chronic Viral Infections. *Journal of Virology* 92, e00649-18. doi: [10.1128/JVI.00649-18](https://doi.org/10.1128/JVI.00649-18)
38. REINACHER M. (1989.): Diseases associated with spontaneous feline leukemia virus (FeLV) infection in cats. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 1989 May;21(1):85-95. doi: 10.1016/0165-2427(89)90132-3.
39. ROJKO J.L., M. ESSEX, Z. TRAININ (1988.): Feline leukemia/sarcoma viruses and immunodeficiency. *Adv. Vet. Sci. Comp. Med.*,32:57-96.
40. ROJKO J.L. i R.G. OLSEN (1984.): THE IMMUNOBIOLOGY OF THE FELINE LEUKEMIA VIRUS. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 6 (1984), Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam -- Printed in The Netherlands, str. 107-165.
41. RUDAN, N., E. MARKOVIĆ, N. KUČER (2017.): Evaluation of clinical and haematological parameters in differentiation of feline immunodeficiency and feline leukemia virus infection. *Vet. arhiv* 87, 731-743.
42. SIERRA P., J. GUILLOT, H. JACOB, S. BUSSIÉRAS, R. CHERMETTE (2000.): Fungal flora on cutaneous and mucosal surfaces of cats infected with feline immunodeficiency virus or feline leukemia virus. *Am. J. Vet. Res.* 2000; 61(2):158-61. doi: 10.2460/ajvr.2000.61.158.
43. SILVA M., M. FERNANDES, M. FIALHO I L. MESTRINHO (2021.): A Case Series Analysis of Dental Extractions' Outcome in Cats with Chronic Gingivostomatitis Carrying Retroviral Disease, *Animals* 2021, 11, 3306. <https://doi.org/10.3390/ani11113306>
44. STÜTZER, B.; F. MULLER, ; M. MAJZOUB, H. LUTZ,; C.E. GREENE, W. HERMANN, K. HARTMANN (2010.): Role of latent feline leukemia virus infection in nonregenerative cytopenias of cats. *J. Vet. Intern. Med.* 2010, 24, str. 192-197.
45. SYKES, J. E., K. HARTMANN (2014): Feline Leukemia Virus. In: *Canine and Feline Infectious Diseases.* (Sykes, J. E., Ed.), Elsevier, Saunders: St. Louis, Missouri 63043, USA. pp. 224-235.

46. SYKES, J.E. (2010): Immunodeficiencies Caused by Infectious Diseases. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 2010; 40(3): 409–423. doi:10.1016/j.cvsm.2010.01.006.
47. TOZON, N., A. NEMEC SVETE, M. ZEMLJIČ, M. ZAKOŠEK, D. BARLIČ-MAGANJA (2008): High prevalence of feline immunodeficiency virus (FIV) and feline leukemia virus (FeLV) in Slovenia. *Acta Veterinaria* 58, 191-201.
48. WESTMAN M., J. NORRIS, R. MALIK, R. HOFMANN-LEHMANN, A. HARVEY, A. MCLUCKIE, M. PERKINS, D. SCHOFIELD, A. MARCUS, M. MCDONALD, M. WARD, E. HALL, P. SHEEHY i M. HOSIE (2019.): The Diagnosis of Feline Leukaemia Virus (FeLV) Infection in Owned and Group-Housed Rescue Cats in Australia. *J. Feline Med. Surg.* 14: 392–398.

6. Životopis

Rođena sam 16.11.1994. u Čakovcu, osnovnu školu sam pohađala u Nedelišću, a zatim od svojeg 3.razreda u Kuršancu, te Kemijsku, rudarsku i prirodoslovnu srednju školu u Varaždinu, smjer kemijski tehničar. Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2013.godine. Paralelno uz studij veterine, osnovala sam i vodila neprofitnu udrugu za zaštitu mačaka „Sklonište dobrote“ koja djeluje i dan danas, a brine o napuštenim mačaka s područja Međimurske županije. Od svojih malih nogu znala sam da želim biti doktorica veterinarske medicine, a svoje najveće iskustvo stekla sam upravo volontiranjem na području zaštite napuštenih životinja, prvo u udruzi Meke Šapice, zatim u Azilu „Prijatelji“ u Čakovcu gdje sam najviše vremena provodila sa psima, a od 2013.e godine do danas aktivno volontiram u udruzi Sklonište dobrote, odakle je stigla i inspiracija za temu ovog diplomskog rada.