Alterações clínicas e hematológicas em gatos com infecção natural e progressiva pelo vírus da leucemia felina (FeLV)

Clinical and Haematological Disorders in Cats with Natural and Progressive Infection by Feline Leukemia Virus (FeLV)

Giovana Biezus, Paulo Eduardo Ferian, Leonardo Henrique Hasckel da Silva Pereira, Jéssica Aline Withoeft, Marina Mattei Antunes, Maysa Garlet Nunes Xavier, Julieta Volpato, Thierry Grima de Cristo, Joandes Henrique Fontequê & Renata Assis Casagrande

ABSTRACT

Background: Feline leukemia virus (FeLV) is an important infectious agent in cats, responsible for great health damages and a large death amount. Among the most common clinical disorders caused by FeLV, severe hematological changes are related at the progressive infection, ordinarily presented as cytopenias. Regarding its oncogenic potential, lymphoma and leukemia are the most observed illness originated by the agent. Therefore, this study has the goal of describing and comparing clinical and hematological disorders in FeLV positive cats from a selected population.

Materials, Methods & Results: Data of clinical evaluations of felines from a previously performed cross-sectional epidemiological study were compiled. This study obtained the prevalence of FeLV infected cats in Santa Catarina Plateau. Three groups were established from the original sample of 274 cats; Group 1 (control), FeLV negative and none clinical changes (n = 80); Group 2, FeLV positive and none clinical changes (n = 9); Group 3, FeLV positive cats with clinical disorders (n = 29). Physical and hematological examination data were obtained from the medical records. The clinical changes at Group 3 were mucosal pallor (65.51% [19/29]), neurological disorders (20.69% [6/29]), lymphoma (20.69% [6/29]), coinfections (10.34% [3/29]) and leukemia (6.9% [2/29]). The most observed hematological disorders of Group 3 were anemia (65.51% [19/29]) and thrombocytopenia (62.7% [18/20]). At the complete blood count, the medium erythrocyte and eosinophil count, hemoglobin concentration and hematocrit were lower for Group 3 than the other two groups. The mean number of platelets count were higher for Group 1 than Group 2 and 3. The mean of the other variables remained between reference numbers. However, a descriptive analysis within the groups demonstrated that lymphopenia was observed in 34.48% (10/29) and neutropenia in 17.24% (5/29) at the Group 3.

Discussion: The greater FeLV positive cats with clinical alterations number is a result of a sample obtained from a hospital population. In this scenario, cats are submitted to medical appointment in order to solve their clinical signs, not for purpose of infection screening. The frequency of non-neoplastic disease in FeLV positive cats was higher than neoplastic diseases. The mucosal pallor is the most important clinical change and it is an anemia consequence. A large number of clinical signs related in this study was non-specific. All the clinical changes are associated to FeLV infection, regardless the clinical syndrome observed. Neurological disorders frequency at this study was higher than other articles, being related to neoplastic lymphocytes in central nervous system at the resolved cases. Lymphoma and leukemia were the only neoplasms found in this FeLV study. Non-regenerative anemia was the main FeLV associated hematologic change. This disorder is originated by several mechanisms, such as the virus influence on bone marrow precursors and leukemic infiltration. Thrombocytopenia showed lower frequency than anemia and leukopenia, however, it was the second most common alteration in this study, which was observed in Group 2 and 3. The severe cytopenias related in Group 3 are probably due to the destruction or decrease of the production of these cells by the virus replication process. The clinical and hematological disorders found in this study, reveal the serious presentation and usually irreversible situation of this viral infection, originating important health harm to the affected cats.

Descritores: felino, vírus, anemia, trombocitopenia, linfoma.

Keywords: feline, virus, anemia, thrombocytopenia, lymphoma.

DOI: 10.22456/1679-9216.90027

Received: 10 August 2018

Accepted: 18 January 2019

Published: 3 February 2019

Departamento de Medicina Veterinária, Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Centro de Ciências Agroveterinárias (CAV), Lages, SC, Brazil. CORRESPONDENCE: R.A. Casagrande [renata.casagrande@udesc.br - Tel.: +55 (49) 32899160]. Av. Luiz de Camões n. 2090. Bairro Conta Dinheiro. CEP 88520-000 Lages, SC, Brazil.

INTRODUÇÃO

O vírus da leucemia felina (FeLV) é um Retrovírus com potencial oncogênico, capaz de induzir o surgimento de neoplasias e causar alterações displásicas da medula óssea [20]. É transmitido por meio da exposição oronasal a partículas virais infectantes em secreções, replica-se em linfócitos e macrófagos do tecido linfóide regional e propaga-se no organismo infectando a medula óssea [28]. A fase de viremia primária, que acontecerá dentro de algumas semanas após a infecção, pode estar associada a leve pancitopenia transitória [17].

O curso da infecção pode acontecer de maneira progressiva, regressiva, abortiva ou focal e o desfecho dependerá tanto da resposta imune de cada animal como das características do vírus envolvido [13]. Quando a infecção progressiva se desenvolve, a supressão da medula óssea acontece devido a replicação ativa do vírus ou por interrupção e inativação de genes das células do estroma da medula óssea [16]. As alterações clínicas encontradas em felinos com infecção persistente variam e as principais formas de apresentação da doença são anemia, imunossupressão, linfoma e leucemia [23]. Comumente os felinos FeLV positivos podem apresentar sinais clínicos inespecíficos ou até mesmo serem assintomáticos [20].

Devido a diversidade de alterações clínicas e hematológicas pelas quais o FeLV é responsável, o objetivo deste trabalho é descrever as alterações clínicas nos gatos FeLV positivos do Planalto Catarinense e correlacionar com as alterações hematológicas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Amostragem

Os felinos avaliados foram provenientes de um estudo transversal para determinação da prevalência da infecção por FeLV e os fatores associados, na região do Planalto Catarinense. A amostra original consistia de 274 gatos atendidos no Hospital de Clínica Veterinária (HCV) da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC) que foram testados para a infecção por FeLV utilizando o *kit* comercial SNAP FIV/FeLV Combo Test[®]1, que detecta a proteína p27 do FeLV.

Coleta de dados

Foram revisados os prontuários e compilados os dados provenientes da avaliação clínica realizada no momento em que a coleta de sangue para o estudo

de prevalência aconteceu. Dados sobre o motivo da consulta, histórico do paciente, exame físico e perfil hematológico completo dos felinos foram obtidos.

Grupos

Dos 274 felinos que constituíam a amostra original, 118 foram selecionados para fazer parte deste estudo. Compuseram o Grupo 1 (controle), 80 felinos provenientes de avaliações para castração, para doação de sangue e consultas de rotina. Estes não apresentaram alterações no exame físico e foram negativos no teste para FeLV. O Grupo 2 foi formado por nove animais, provenientes de avaliações para castração, doação de sangue e consulta de rotina. Estes animais também não apresentaram alterações no exame físico, porém foram positivos no teste para FeLV. O Grupo 3 foi composto por 29 felinos FeLV positivos e com sinais clínicos relacionados a infecção por FeLV. Foram excluídos deste estudo felinos FeLV negativos com outras enfermidades; FeLV positivos com infecção concomitante por FIV; FeLV positivos com outras doenças não relacionadas ao vírus, como doença do trato urinário inferior, dermatite alérgica a picada de pulgas, miíase, neoplasia de mama, piometra, contusão muscular, fraturas e feridas traumáticas.

Também foram obtidos dados complementares com a finalidade de caracterizar a amostra estudada, portanto os felinos foram classificados da seguinte maneira: quanto a raça, como sem raça definida ou com raça definida; quanto a idade foram divididos em menores ou igual a 1 ano, entre 1 e 7 anos e acima de 7 anos, seguindo o critério de classificação para gatos geriátricos [7]; com relação ao gênero em macho ou fêmea; quanto ao *status* reprodutivo em castrados e não castrados.

Hemograma

A avaliação hematológica foi realizada a partir de amostras de sangue obtidas no momento do estudo de prevalência, por meio de venopunção jugular, com o uso de agulhas descartáveis 21G e acondicionadas em tubos contendo EDTA (ácido etilenodiamino tetraacético) como anticoagulante. Após a colheita das amostras, foram confeccionadas extensões sanguíneas e coradas com corante hematológico rápido LB². A determinação do volume globular foi realizada pela técnica do microhematócrito [14]. A contagem total de eritrócitos, leucócitos e a dosagem de hemoglobina foi realizada em contador automático SDH-3 Vet³. O

volume globular médio (VGM) e a concentração de hemoglobina globular média (CHGM) foram calculados. O diferencial de leucócitos e a estimativa de plaquetas foram realizados nas extensões sanguíneas em microscopia óptica de luz (1000x).

Análise estatística

Para a análise estatística das variáveis avaliadas no hemograma, foi realizado o teste de Normalidade (Shapiro-Wilk) seguido pelo teste de ANOVA on Ranks (Kruskal-Wallis One Way) e Teste de Dunn's para comparação entre os grupos. ($P < 0,05$), utilizando o programa Sigma Plot 12.0.

RESULTADOS

Para os Grupos 1, 2 e 3 as informações sobre raça, idade, gênero e status reprodutivo podem ser observados na Tabela 1. As principais apresentações clínicas encontradas dentro do Grupo 3 foram: palidez de mucosa (65,51% [19/29]); alterações neurológicas (20,69% [6/29]); linfoma (20,69% [6/29]); coinfeções (10,34% [3/29]) e leucemia (6,9% [2/29]). Os sinais clínicos encontrados estão listados na Figura 1.

Para a palidez de mucosas, em todos os casos foi confirmado anemia por meio do hemograma. Em 36,84% (7/19) dos casos a palidez de mucosa aconteceu em conjunto com as outras apresentações clínicas citadas acima. Em 21,05% (4/19) dos casos, a causa da anemia foi confirmada por meio de análise histopatológica, entre elas dois casos de linfoma onde ocorreu infiltração neoplásica em medula óssea e dois casos de leucemia.

Para as alterações neurológicas, em quatro casos foi observado paresia de membros pélvicos e em dois paralisia de membros pélvicos associada a bexiga neurogênica. Em dois desses casos os gatos morreram e no exame anatomopatológico diagnosticou-se um caso de linfoma de sistema nervoso central e outro de linfoma renal com infiltração de células neoplásicas em meninges.

Entre os felinos diagnosticados com linfoma, cinco vieram a óbito e o diagnóstico definitivo foi obtido por meio do exame anatomopatológico. Foi diagnosticado um caso de linfoma em sistema nervoso central com acometimento de medula espinal (citado anteriormente), que continha uma massa de consistência macia, coloração branco avermelhada, de aproximadamente 2,5x0,2 cm entre os segmentos medulares L2 e L3, resultando em compressão do canal medular,

também apresentava infiltração neoplásica em baço, fígado e medula óssea. Um linfoma de mediastino, com uma massa de 10x9x7,3 cm, macia e esbranquiçada ocupando todo o mediastino cranial e a parte caudal, que também apresentava infiltração neoplásica em fígado, rins, baço e medula óssea. Um linfoma multicêntrico com múltiplas nodulações esbranquiçadas de 0,3 a 2,2 cm que foram observadas em coração, rins, intestino e diafragma. Diagnosticou-se também um linfoma linfonodal com acometimento de linfonodos epigástricos e mesentéricos e um linfoma em rins (citado anteriormente), com múltiplas nodulações esbranquiçadas em cortical e medular, além de infiltração neoplásica em medula óssea, linfonodos mesentéricos, omento, fígado, pulmão, intestino, bexiga e meninges. Foi diagnosticado por meio de citologia aspirativa por agulha fina um caso de linfoma em cavidade nasal com acometimento de órbita direita.

Com relação as coinfeções foram diagnosticados um animal com flegmão em membro torácico, cujo agente infeccioso não foi identificado; um gato com broncopneumonia bacteriana, diagnosticada *post-mortem* do qual isolou-se cultura mista de *Streptococcus* sp., *Staphylococcus schleiferi coagulans* e *Corynebacterium* sp.; um com peritonite infecciosa felina (PIF), diagnosticada através do exame anatomopatológico.

A classificação dos dois casos de leucemia foi realizada por meio de análise anatomopatológica, sendo uma leucemia linfóide aguda e uma leucemia mieloide crônica. Na avaliação clínica desses pacientes os dois primeiros casos de coinfeção apresentaram mucosas pálidas e o caso de leucemia mieloide crônica apresentou mucosas pálidas e ictericas.

No hemograma, houve diferença significativa ($P < 0,05$) nas médias encontradas no Grupo 3 para contagem de eritrócitos e eosinófilos, concentração de hemoglobina e hematócrito. Para a contagem de plaquetas houve diferença entre as médias do Grupo 1 em relação aos Grupos 2 e 3 (Tabela 2). A anemia foi a alteração hematológica mais frequente, estando presente somente no Grupo 3 em 65,51% (19/29) dos casos. Destas, 89,47% (17/19) foram classificadas como anemia arregenerativa, onde a contagem de reticulócitos apresentou-se abaixo de 60.000/ μ L.

Entre os casos de anemia arregenerativa, 70,59% (12/17) foram classificadas como normocítica e normocrômica, 11,76% (2/17) normocítica e hipocrômica, 11,76% (2/17) macrocíticas e normocrômicas

e 5,88% (1/17) macrocítica e hipocrômica. Eritrócitos nucleados foram encontrados em 52,94% (9/17) e a icterícia estava presente em 17,65% (3/17). A anemia regenerativa representou 10,53% (2/19) e foi caracterizada pela alta contagem de reticulócitos. Ambas apresentaram eritrócitos nucleados, em um caso a anemia era macrocítica e hipocrômica e no outro macrocítica e normocrômica e estava associada a icterícia.

A trombocitopenia foi a segunda alteração hematológica mais encontrada no Grupo 3, representando 62,7% (18/29), porém somente 33,33% (6/18) apresentaram valores inferiores a $150 \times 10^3/\mu\text{L}$. Também esteve presente em 26,25% (21/80) dos casos do Grupo 1 e em 66,66% (6/9) dos casos do Grupo 2, porém com menor gravidade. As médias para as demais variáveis permaneceram dentro dos valores de referência. No entanto, foi possível observar algumas alterações dentro dos Grupos 1, 2 e 3 as quais podem ser observadas na Tabela 3. Para o Grupo 3, em 31,03% (9/29) foram encontradas alterações em somente um único tipo celular, onde a trombocitopenia estava presente em 44,44% (4/9), a linfopenia em 44,44% (4/9) e a anemia em 11,11% (1/9). Em somente um caso (3,44% [1/29]) todos os tipos celulares apresentavam a contagem diminuída, caracterizando pancitopenia. Somente para o mesmo grupo, foram encontrados neutrófilos em vários períodos de maturação (bastonetes, mielócitos e metamielócitos) (24,14% [7/29]) e linfócitos imaturos ou atípicos (10,34% [3/29]).

Até o momento do levantamento de dados para este estudo, no Grupo 3 existe registro de 23 óbitos (79,31%) e destes em 34,78% (8/23) foi realizado necropsia e exame histopatológico, os demais vieram a óbito em casa ou não foi autorizado a necropsia.

DISCUSSÃO

O maior número de gatos FeLV positivos com sinais clínicos relacionados ao vírus (Grupo 3) em relação aos FeLV positivos e saudáveis (Grupo 2) é provavelmente reflexo da origem da amostra analisada, que é constituída de uma população hospitalar em que o felino é atendido mediante alterações de decréscimo na saúde e não com o objetivo de realizar triagem quanto à presença da infecção. No momento do atendimento desses felinos eles apresentam o que é chamada de infecção progressiva, caracterizada por um estado de viremia persistente e que apresenta prognóstico desfavorável [9].

Para os felinos selecionados do Grupo 2 é impossível definir se a infecção está em curso progressivo ou regressivo. Ao contrário da infecção progressiva, que é caracterizada por viremia persistente, na infecção regressiva ocorre um período de viremia que dura no máximo 16 semanas, quando o animal pode apresentar resultado positivo para pesquisa de antígeno p27 no sangue. Ao término da viremia o antígeno p27 não pode mais ser detectado e é improvável que estes animais apresentem doença relacionada ao vírus [16]. Portanto para determinar qual o curso da infecção seria necessário o acompanhamento clínico prolongado e testar novamente estes animais.

Com relação as alterações clínicas observadas nos felinos do Grupo 3 a frequência das doenças não neoplásicas foi maior que as neoplásicas, sendo que outros dois estudos demonstraram resultados semelhantes [6,23]. A palidez de mucosa foi a apresentação clínica mais importante, o que é reflexo da anemia, sendo esta uma das principais alterações hematológicas encontradas em gatos FeLV positivos [5]. Muitos dos sinais clínicos encontrados neste estudo são inespecíficos, como letargia, desidratação, linfadenomegalia, perda de peso e anorexia. Todos esses sinais estão associados a infecção por FeLV em felinos sintomáticos, sem implicar com a síndrome clínica apresentada [15].

A frequência de alterações neurológicas (20,69%), foi maior que a observada em outros estudos, que demonstraram ocorrência de 4,35% e 3,7%, respectivamente [5,15]. Nos casos onde o mecanismo pelo qual a infecção por FeLV estaria levando ao desenvolvimento de alterações neurológicas foram elucidados, os sinais clínicos neurológicos observados corroboraram com o diagnóstico histopatológico, uma vez que a paralisia ou paresia de membros pélvicos associada a existência de alterações neurológicas relacionadas a bexiga, sejam de origem do neurônio motor superior ou inferior, são sinais clínicos comuns durante a avaliação neurológica de felinos com tumores na medula espinhal [21].

Para os demais casos, não foi possível elucidar a patogenia das alterações neurológicas, devido à ausência do exame anatomopatológico, portanto é provável a existência de linfoma de sistema nervoso central. Além disso a mielopatia associada ao FeLV (FAM), que é causada por degeneração difusa da substância branca da medula espinhal devido ao efeito citopático do vírus, cursa também com os sinais neurológicos observados neste estudo, como a ataxia evoluído para paresia e paralisia [3].

Tabela 1. Características dos gatos negativos para FeLV e saudáveis (Grupo 1); positivos para FeLV e saudáveis (Grupo 2); positivos para FeLV e com doença causada pelo vírus (Grupo 3).

Características da Amostra		Grupo 1 (n = 80)	Grupo 2 (n = 9)	Grupo 3 (n = 29)
Raça	Sem raça definida	91,25% (73/80)	100% (9/9)	86,21% (25/29)
	Com raça definida	8,75% (7/80)	0% (0/9)	13,79% (4/29)
Idade	≤ 1ano	38,75% (31/80)	22,22% (2/9)	13,79% (4/29)
	> 1 ≤ 7 anos	58,75% (47/80)	77,78% (7/9)	82,76% (24/29)
	> 7 anos	2,5% (2/80)	0% (0/9)	3,45% (1/29)
Gênero	Macho	23,75% (19/80)	44,44% (4/9)	55,17% (16/29)
	Fêmea	76,25% (61/80)	55,56% (5/9)	44,83% (13/29)
Status reprodutivo	Castrado	28,75% (23/80)	33,33% (3/9)	62,07% (18/29)
	Não castrado	71,25% (57/80)	66,67% (6/9)	37,93% (11/29)

Tabela 2. Valores médios e desvios-padrão ($\bar{x} \pm s$) das variáveis do hemograma dos gatos negativos para FeLV e saudáveis (Grupo 1), positivos para FeLV e saudáveis (Grupo 2), positivos para FeLV e com doença causada pelo vírus (Grupo 3).

Variável do hemograma	Grupo1 (n = 80)	Grupo 2 (n = 9)	Grupo 3 (n = 29)	Valor de referência ¹
Eritrócitos ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	$8,70 \pm 1,00^a$	$7,94 \pm 1,22^a$	$4,29 \pm 2,61^b$	05 - 10
Hemoglobina (g/dL)	$12,26 \pm 1,45^a$	$11,80 \pm 1,46^a$	$6,22 \pm 3,38^b$	08 - 15
VG (%)	$39,26 \pm 4,58^a$	$37,78 \pm 5,07^a$	$19,93 \pm 11,10^b$	24 - 45
VGM (fL)	$45,25 \pm 3,41^a$	$47,88 \pm 4,01^a$	$48,25 \pm 7,06^a$	39 - 55
CHCM (g/dL)	$31,34 \pm 1,66^a$	$31,32 \pm 1,57^a$	$31,84 \pm 2,54^a$	31 - 35
Eritrócitos nucleados	$1,76 \pm 15,76^a$	$0,00 \pm 0,00^a$	$545,59 \pm 1514,13^a$	*
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	$382,04 \pm 131,11^a$	$318,00 \pm 82,85^{ab}$	$285,24 \pm 157,86^b$	300 - 800
Leucócitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	$12,84 \pm 8,35^a$	$12,14 \pm 10,18^a$	$16,76 \pm 18,01^a$	5,5 - 19,5
N. Miel. ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	$0,00 \pm 0,00^a$	$0,00 \pm 0,00^a$	$0,21 \pm 0,84^a$	*
N. Metam. ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	$0,00 \pm 0,00^a$	$0,00 \pm 0,00^a$	$0,58 \pm 2,41^a$	*
N. Bast. ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	$0,01 \pm 0,03^a$	$0,00 \pm 0,00^a$	$1,05 \pm 4,37^a$	0 - 0,3
N. Seg. ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	$7,36 \pm 5,69^a$	$7,48 \pm 6,64^a$	$10,59 \pm 11,05^a$	2,5 - 12,5
Linf. Imat. ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	$0,00 \pm 0,00^a$	$0,00 \pm 0,00^a$	$0,26 \pm 1,17^a$	*
Linfócitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	$4,13 \pm 3,08^a$	$3,24 \pm 2,84^a$	$3,35 \pm 3,69^a$	1,5 - 7,0
Linf. Atíp. ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	$0,00 \pm 0,00^a$	$0,00 \pm 0,00^a$	$0,07 \pm 0,38^a$	*
Eosinófilos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	$1,00 \pm 0,80^a$	$1,22 \pm 1,44^a$	$0,29 \pm 0,58^b$	0 - 1,5
Basófilos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	$0,02 \pm 0,05^a$	$0,02 \pm 0,05^a$	$0,00 \pm 0,00^a$	Raros
Monócitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	$0,27 \pm 0,37^a$	$0,18 \pm 0,22^a$	$0,62 \pm 1,54^a$	0 - 8,5

¹valores de referência [26]. VG. volume globular. VGM. volume globular médio. CHCM. concentração de hemoglobina corpuscular média. *células incomuns na circulação sanguínea. Para letras minúsculas iguais não há diferença significativa entre os grupos e para letras minúsculas diferentes há diferença significativa ($P < 0,05$).

Tabela 3. Frequências das alterações encontradas para cada variável avaliada no hemograma dos gatos negativos para FeLV e sem sinais clínicos (Grupo 1), positivos para FeLV e sem sinais clínicos (Grupo 2) e positivos para FeLV com doença causada pelo vírus.

Alteração	Grupo 1 (n = 80)	Grupo 2 (n = 9)	Grupo 3 (n = 29)
Anemia	0	0	65,51% (19/29)
Trombocitopenia	26,25% (21/80)	66,66% (6/9)	62,7 % (18/29)
Leucocitose	12,50% (10/80)	33,33% (3/9)	17,24% (5/29)
Leucopenia	2,50% (2/80)	33,33% (3/9)	13,79% (4/29)
Neutrofilia	11,25% (9/80)	11,11% (1/9)	10,34% (3/29)
Neutropenia	2,50% (2/80)	22,22% (2/9)	17,24% (5/29)
Linfocitose	6,25% (5/80)	11,11% (1/9)	6,9% (2/29)
Linfopenia	3,75% (3/80)	22,22% (2/9)	34,48% (10/29)
Eosinofilia	13,75% (11/80)	33,33% (3/9)	3,45% (1/29)
Basofilia	12,50 (10/80)	0	0
Monocitose	5,25% (5/80)	0	0

Figura 1. Sinais clínicos de acordo com a ocorrência (%) nos gatos FeLV positivos e com doença relacionada ao vírus (Grupo 3, n = 29). NMS: neurônio motor superior.

O linfoma e a leucemia foram os dois processos neoplásicos induzidos pelo vírus encontrados neste estudo, apesar de existir correlação entre o FeLV com outros tipos de neoplasias, ambos são os mais comuns em gatos FeLV positivos [1,12,23]. Gatos positivos para o vírus possuem 60 vezes mais chance de desenvolver linfoma principalmente mediastinais e multicêntricos [1,24,27].

Infecções oportunistas também foram relatadas neste estudo e são comuns nos felinos com viremia persistente, devido a imunossupressão causada pelo vírus [20]. A imunidade do felino infectado é naturalmente diminuída, não somente pela linfopenia e neutropenia, como também pela atrofia tímica, depleção linfóide, diminuição da função quimiotática e fagocitária dos neutrófilos, e alteração na produção ou resposta a citocinas [11].

A anemia foi a alteração hematológica mais encontrada, a maioria de caráter grave, observada somente em felinos sintomáticos (Grupo 3). Um estudo semelhante demonstrou que gatos FeLV positivos e sintomáticos apresentaram maior frequência de anemia que os assintomáticos [5]. A principal forma de anemia encontrada neste estudo foi a arregenerativa, do tipo normocítica e normocrômica, resultado esse semelhante a outros estudos que avaliaram as alterações hematológicas causadas pelo FeLV [5,8,12].

A anemia do tipo arregenerativa como alteração hematológica única, que neste estudo acometeu somente um felino, geralmente está associada a infecção pelo FeLV tipo C, que utiliza o transportador *heme* FLVCR1 amplamente expresso em tecidos hematopoieticos e resulta na perda seletiva das unidades formadoras de colônias eritroides [18,22]. O tipo viral mais encontrado em um estudo realizado numa população de gatos em Minas Gerais foi FeLV tipo B, em associação com coinfeções do FeLV tipo A [4]. Ambos os tipos são mais conhecidos por causar neoplasias, principalmente o linfoma de mediastino [2]. Não foi encontrada na literatura consultada estudos no Brasil que tenham descrito FeLV tipo C.

Em alguns casos de anemia arregenerativa e regenerativa ocorreu o desenvolvimento de icterícia, provavelmente deve-se a anemia hemolítica imunomediada causada pelo vírus que se desenvolve devido a expressão de antígenos estranhos na superfície das hemácias levando-as a destruição. Nesse caso a ausência de regeneração dos eritrócitos pode ser explicada pela incapacidade da medula óssea em realizar eritropoiese devido a ação direta do vírus sobre as células tronco hematopoéticas e por infiltração neoplásica que se justificaria tanto no caso de leucemia quanto de linfoma [11,16]. Outra possibilidade que explicaria a existência de icterícia seria o desenvolvimento de lipidose hepática secundária, devido ao quadro de anorexia gerada pela própria anemia [25] ou a coinfeção com *Mycoplasma haemominutum* [19].

A presença de células imaturas nos gatos do Grupo 3 foi comum. Foram encontrados em diversos casos eritrócitos nucleados, que aparecem na circulação sanguínea decorrente de um processo de reticulocitose, como no caso da anemia hemolítica ou devido ao bloqueio de maturação da linhagem eritroide, como no caso da leucemia [10, 26]. Também foram observados neutrófilos em vários estágios de maturação e linfócitos

imaturos ou atípicos. Diversos mecanismos podem levar ao aparecimento destas células, mas a leucemia é o principal por ser capaz de acometer tanto as células mieloides quanto linfoides [10]. Além disso, nos gatos neutropênicos pode ocorrer a parada da maturação dos estágios de mielócito e metamielócito, secundários ao processo de hipoplasia mieloide [11].

A trombocitopenia foi a segunda alteração hematológica mais observada para felinos FeLV positivos, porém o número de casos relacionados a trombocitopenia grave foi baixo para os felinos do Grupo 3 e inexistentes para felinos do Grupo 2. Mesmo estando entre as principais alterações hematológicas causadas pelo vírus, é frequentemente citada na literatura apresentando menor ocorrência que a anemia e a leucopenia [5,8].

Embora não se tenha encontrado diferença estatística entre as médias, quando realizada uma avaliação individual de cada felino, a linfopenia foi a alteração leucocitária mais prevalente para os Grupo 2 e 3 e apresentou baixa ocorrência no Grupo 1. Esta é uma alteração leucocitária frequentemente observada em felinos FeLV positivos [12]. O aparecimento de citopenias foi mais frequente na avaliação hematológica dos felinos dos grupos 2 e 3, mas citofilias também foram observadas [5]. Os gatos sintomáticos (Grupo 3) demonstraram citopenias mais intensas provavelmente devido ao processo de replicação viral ativo [8].

CONCLUSÃO

A frequência das doenças não neoplásicas foi maior que as neoplásicas nos gatos FeLV positivos. Neste estudo as alterações neurológicas em gatos FeLV positivos demonstraram maior ocorrência que o esperado, refletindo a importância de estudos que permitam entender melhor a patogênese da infecção por FeLV. A anemia arregenerativa, principal alteração hematológica encontrada, associada com as alterações clínicas nos gatos FeLV positivos demonstram o caráter grave e geralmente irreversível da doença, causando grande prejuízo a saúde do felino acometido.

MANUFACTURERS

¹IDEXX Laboratories. Toronto, Canadá.

²Laborclin. Pinhais, PR, Brazil.

³Labtest Diagnóstica. Lagoa Santa, MG, Brazil.

Funding. This work was financially supported by the Brazilian National Council of Scientific and Technologic Development (CNPq, Universal 407084/2016-9) and by the FAPESC (01/2016, 2017TR647).

Ethical approval. The experiment was approved by the Ethics Committee on Animal Research of the Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), under protocol number 7932191015.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 Beatty J. 2014. Viral causes of feline lymphoma: retroviruses and beyond. *The Veterinary Journal*. 201(2): 174-180.
- 2 Bolin L.L. & Levy L.S. 2011. Viral determinants of FeLV infection and pathogenesis: lessons learned from analysis of a natural cohort. *Viruses*. 3: 1681-1698.
- 3 Carmichael K.P., Bienzle D. & McDonnell J.J. 2002. Feline Leukemia Virus-associated Myelopathy in Cats. *Veterinary Pathology*. 39: 536-545.
- 4 Coelho M.F., Bonfim M.R.Q., Caxito F.A., Ribeiro N.A., Luppi M.M., Costa E.A., Oliveira M.E., Fonseca F.G. & Resende M. 2008. Naturally occurring feline leukemia virus subgroup A and B infections in urban domestic cats. *Journal of General Virology*. 89: 2799-2805.
- 5 Collado M.V., Domenech A., Miró G., Martin S., Escolar E. & Gomez-Lucia E. 2012. Epidemiological aspects and clinicopathological findings in cats naturally infected with feline leukemia virus (FeLV) and/or feline immunodeficiency virus (FIV). *Open Journal of Veterinary Medicine*. 2: 13-20.
- 6 Francis D.P., Essex M., Cotter S., Jakowski R.M. & Hardy W.D. 1979. Feline leukemia virus infections: the significance of chronic viremia. *Leukemia Research*. 3(6): 435-441.
- 7 Fortney W.D. 2008. Geriatria e senilidade. In: Hoskins J.D. (Ed). *Geriatria e Gerontologia do Cão e do Gato*. 2nd edn. São Paulo: Roca, pp.1-5.
- 8 Gleich S.E & Hartmann K. 2009. Hematology and serum biochemistry of feline immunodeficiency virus-infected and feline leukemia virus-infected cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 23(3): 552-558.
- 9 Hardy Jr. W.D., Hess P.W., MacEwen E.G., McClelland A.J., Zuckerman E.E., Essex M., Cotter S.M. & Jarrett O. 1976. Biology of Feline Leukemia Virus in the Natural Environment. *Cancer Research*. 36: 582-588.
- 10 Hartmann K. 2006. Feline Leukaemia Virus Infection. In: Greene C.G. (Ed). *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. 3rd edn. St. Louis: Elsevier Saunders, pp.105-131.
- 11 Hartmann K. 2012. Clinical aspects of feline retroviruses: a review. *Viruses*. 4: 2684-2710.
- 12 Hofmann-Lehmann R., Holznagel E., Ossent P. & Lutz H. 1997. Parameters of disease progression in long-term experimental feline retrovirus (feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus) infections: hematology, clinical chemistry, and lymphocyte subsets. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 4(1): 33-42.
- 13 Hofmann-Lehmann R., Catorri V., Tandon R., Boretti F.S., Meli M.L., Riond B. & Lutz H. 2008. How molecular methods change our views of FeLV infection and vaccination. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 123: 119-123.
- 14 Jain N.C. 1993. *Essentials of Veterinary Hematology*. Philadelphia: Lea & Febiger, 417p.
- 15 Yilmaz H., Ilgaz A. & Harbour D.A. 2000. Prevalence of FIV and FeLV infections in cats in Istanbul. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2: 69-70.
- 16 Levy J., Crawford C., Hartmann K., Hofmann-Lehmann R., Little S., Sundahl E. & Thayer V. 2008. 2008 American Association of Feline Practitioners' feline retrovirus management guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 10: 300-316.
- 17 Linenberger M.L. & Abkowitz J.L. 1995. Haematological disorders associated with feline retrovirus infections. *Baillière's Clinical Haematology*. 8(1): 73-112.
- 18 Linenberger M.L. & Shelton G.H. 1995. Hematologic abnormalities associated with retroviral infections in the cat. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)*. 10(4): 220-233.
- 19 Luria B.J., Levy J.K. & Lapinn M.R. 2004. Prevalence of infectious diseases in feral cats in Northern Florida. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 6: 287-296.
- 20 Lutz H., Addie D., Belák S., Boucraut-Baralon C., Egberink H., Frymus T., Gruffydd-Jones T., Hartmann K., Hosie M.J., Lloter A., Marsilio F., Pennisi M.G., Radford A.D., Thiry E., Truyen U. & Horzinek M.C. 2009. Feline leukaemia: ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 11: 565-574.

- 21 Marioni-Henry K., Winkle T.J.V., Smith S.H. & Vite C.H. 2008.** Tumors affecting the spinal cord of cats: 85 cases (1980–2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 232(2): 237-243.
- 22 Onions D., Jarret O., Testa N., Frassoni F. & Toth S. 1982.** Selective effects of feline leukemia virus on early erythroid precursors. *Nature*. 11(296): 156-158.
- 23 Reinacher M. 1989.** Diseases associated with spontaneous feline leukemia virus (FeLV) infection in cats. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 21(1): 85-95.
- 24 Shelton G.H., Grant C.K., Cotter S.M., Gardner M.B., Hardy W.D. & Digiacomo R.F. 1990.** Feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus Infection and their relationships to lymphoid malignancies in cats: a retrospective study (1968-1988). *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 3: 623-630.
- 25 Valtolina C. & Favier R.P. 2017.** Feline hepatic lipidosis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 47: 683-702.
- 26 Weiss D.J. & Wardrop K.J. 2010.** *Schalm's veterinary hematology*. 6th edn. Ames: Blackwell Publishing Ltd, 1206p.
- 27 Weiss A.A., Klopffleisch R. & Gruber A.D. 2010.** Prevalence of feline leukaemia provirus DNA in feline lymphomas. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 12: 929-935.
- 28 Willett B.J. & Hosie M.J. 2013.** Feline leukaemia virus: half a century since its discovery. *The Veterinary Journal*. 195: 16-23.