

## Infekčná peritonitída mačiek (FIP) - update



Zdroj obrázka: Dr. Eva-Maria Wittauer

Felinná infekčná peritonitída (FIP) sa rozvíja u cca 1 – 3 % (1) resp. 5 – 12 % (2, 3) mačiek, ktoré sa infikujú enterálnym koronavírusom mačiek (FECV). Názvom felinný koronavírus (FCoV) sa označuje FECV a jeho mutovaná forma – vírus infekčnej peritonitídy mačiek (FIPV). Dodnes nie sú všetky kroky patogenézy FIP objasnené. Cesta k diagnóze je možná len pomocou invazívnych metód alebo zapojením viacerých laboratórnych testov, predovšetkým pri neefektívnej, resp. suchej forme FIP.

### Epidemiológia a vylučovanie FECV

FCoV je možné dokázať vo veľkom počte domácností alebo útulkov po celom svete (4), predovšetkým sú postihnuté domácnosti s viacerými mačkami (2, 5). U mačiek, ktoré sú

mladšie ako 12 mesiacov, je 2,5-krát vyššia pravdepodobnosť vylučovania FECV trusom ako u mačiek vo veku 1 – 5 rokov (4). Väčšina mačiek sa infikuje vo veku 6 -10 týždňov (väčšinou od matky). Zvieratá spravidla nevylučujú vírus trusom pred deviatym týždňom, ale bolo dokázané už aj vylučovanie od štvrtého týždňa (4). FECV môže byť vylučovaný viac ako 18 mesiacov po infekcii. Všeobecne sa z 10 – 13 % mačiek stávajú chronickí vylučovatelia, 70 – 80 % má prechodnú infekciu, čo znamená, že vylučujú vírus len dočasne, u 5 – 10 % mačiek sa vyvinie rezistencia (1, 6).

Mačky, ktoré vylučujú FECV dlhodobo, vírus v mačacej populácii rozširujú, zdá sa však, že samy na FIP ochorejú len zriedka (1).

## Mutácia FCoV

Všeobecne majú RNA vírusy veľmi veľký genóm a ich polymeráza má tendenciu robiť chyby počas replikácie vírusu, preto je u nich všeobecne vyššia pravdepodobnosť vzniku mutácií (5). Podľa aktuálnych vedeckých poznatkov sa sekvencie aminokyselín mutovaných (FIPV) a nemutovaných (FECV) kmeňov felinného koronavírusu líšia len vo veľmi malom počte jednotlivých pozícií. Tie malé zmeny aminokyselínových sekvencií však môžu viesť k zmene bunkového tropizmu FCoV. Pritom sa predpokladá, že FIPV nepreniká do enterocytov ako FECV, ale do makrofágov a monocytov, a v nich sa množí. Po mutácii sa teda nevyučuje trusom. Mačka, chorá na FIP, nemôže preniesť mutovaný vírus na iné mačky.

Nie je známa žiadna mutácia, ktorá by po infekcii spoľahlivo vyvolávala FIP. Existuje podozrenie na štyri oblasti pre možné génové mutácie FCoV, ktoré by mali byť zodpovedné za zmeny bunkového tropizmu vírusu. Okrem iných sem patrí otvorený čítací rámec „3a-c ORF“ (význam mutácie nie je objasnený; vírus s mutáciou na tomto mieste sa už nevyučuje trusom), „7a-b ORF“ (význam mutácie nie je objasnený, avšak v prípadoch FIP je detegovaný nepravidelne), M gén (zodpovedný za membránový proteín vírusu) a S gén pre tzv. spike proteín (tento proteín je zodpovedný za schopnosť vírusu vniknúť do buniek) (5).

Momentálne je hlavným predmetom výskumu dôkaz mutácie na spike proteíne, pretože sa predpokladá, že by mohla byť hlavným dôvodom zmeny bunkového tropizmu. Aj keď mutácia v spike proteíne bola dokázaná u 91 % vzoriek tkanív od mačiek s klinickou FIP, 9 % mačiek s klinickou FIP nemalo na spike proteíne mutáciu. Okrem toho, mutácia v spike proteíne bola dokázaná v 89 % vzoriek tkanív od mačiek bez klinickej FIP (3). Preto vedci prišli k záveru, že mutácia v spike proteíne je skôr použiteľná ako marker pre systémové rozšírenie vírusu než pre spoľahlivú diagnostiku FIP (3, 7). Negatívny výsledok PCR mutácie je potrebné hodnotiť opatrne, pretože prítomnosť mutácie FeCOV je stále možná. Dôvodom môže byť, že mutácia sa nachádza na inom mieste sekvencie alebo jednoducho nie je prítomná v zaslanom materiáli

vzorky. PCR výsledky, pozitívne na mutácie, je tiež potrebné hodnotiť obozretne, keďže aj mačky bez klinického ochorenia môžu mať mutovaný FCoV, ako bolo spomínané vyššie.

V ďalších štúdiách sa predpokladalo, že na vznik klinického obrazu FIP u mačiek je potrebných viac mutácií (5). Napriek tomu presné mechanizmy mutácií a ich účinky, vedúce k FIP, a prípadné benefity a metódy detekcie mutácií nie sú úplne objasnené.

## Rizikové faktory pre rozvoj FIP

V literatúre sú popísané rôzne rizikové faktory, ktoré môžu súvisieť s rozvojom FIP. Za najdôležitejší sa považuje vek mačky. Mačky mladšie ako dva roky majú najvyššie riziko rozvoja FIP (4, 5). Zdá sa, že riziko vzniku FIP, zvlášť suchej formy, potom stúpa opäť u starších zvierat (6).

Ďalším faktorom, ktorý určite vstupuje do patogenézy, je stres v akejkoľvek forme, napr. zmena majiteľa, premiestnenie do útulku, chirurgické zákroky alebo zmeny v hierarchii. Ďalej veľa mačiek s FIP pochádza z domácností s vysokou hustotou populácie (5). Podľa štúdií sa exkrécia FECV v truse mačiek po zmene domova (zmena majiteľa alebo útulok) zvyšuje desaťnásobne, u niektorých mačiek dokonca až  $10^6$ -násobne (1). Intaktné samce majú vyššie riziko, zatiaľ čo kastované mačky nižšie riziko rozvoja FIP (6). Ďalej sa diskutuje o genetickom faktore, konkrétne počte alel kódujúcich felinný leukocytárny antigén (FLA). Zdá sa, že FLA je u rôznych plemien odlišný. Napríklad, barmské mačky by mali mať menej alel ako ostatné plemená (1). To by mohlo viesť k strate FLA diverzity a následne spôsobiť horšiu imunitu u týchto mačiek (1). Avšak, existuje veľa rôznych štúdií o ochoreniach FIP špecifických pre plemená, ktoré dospeli k protichodným záverom o tých istých plemenách alebo ktoré neboli schopné zopakovať nálezy plemenných predispozícií (1, 4, 6).

Teóriu, že gén pre interferón  $\gamma$  a jeho varianty sú asociované s rizikom ochorenia FIP, sa nepodarilo doposiaľ potvrdiť (4).

## Diagnostika FIP

Zlatým štandardom diagnostiky FIP stále zostáva farbenie vírusového antigénu v makrofágoch, ktoré sú obklopené pyogranulomatóznymi léziami, prostredníctvom histopatologického resp. imunohistochemického vyšetrenia (7). Žiaľ, vysoký stupeň spoľahlivosti tejto metódy ide ruka v ruku s rovnako vysokou invazivitou pri získavaní vzorky.

Ďalším diagnostickým komponentom môže byť PCR na detekciu FCoV (najvyššiu senzitivitu má spravidla Real-Time-PCR z tekutiny efüzií z telových dutín). Podľa súčasných vedeckých poznatkov všetky vzorky tkanív a tekutín, ktoré sú pozitívne na mutácie, majú pozitívnu aj FCoV PCR (3, 7). Keďže v prípade FIP sa FECV kvôli mutácii už ďalej nevyklučuje trusom, a keďže mačka chorá na FIP môže byť znova infikovaná nemutovaným FCoV (7), FCoV PCR z trusu nie je veľmi užitočná pre diagnostiku FIP. Všeobecne je výsledok FCoV-PCR potrebné vždy posudzovať v súvislosti s výsledkami ďalších testov.

Vyšetrenia ako Rivalentova skúška, elektroforéza bielkovín séra, cytológia likvoru alebo efüzie z telových dutín, príp. ultrazvuk, stále zostávajú dôležitými stavebnými kameňmi diagnostiky FIP (1, 6).

## Diagnostika zvierat (ne)vylučujúcich FECV

Pri identifikácii chronických a intermitentných vylučovateľov je dôležité uvedomiť si, že po počiatočnej infekcii FECV zvieratá môžu vylučovať vírus po dobu viac ako 18 mesiacov. FCoV PCR môže byť preto pozitívna dlhú dobu a mačka nemusí byť nutne chronický prenášač. Neexistuje všeobecné odporúčanie, aký by mal byť interval medzi opakovanými FCoV-PCR testami z trusu, aby sa dokázalo, že mačka nie je vylučovateľom. V literatúre nachádzame rozličné údaje, od „viac ako 5 – 30 dní“ (4) po „aspoň 5 mesiacov“ (6) alebo dokonca 9 mesiacov (1). Samozrejme platí, že čím dlhší je zvolený časový odstup, tým istejší je status zvieratá.

## Liečba

Doposiaľ neexistuje taká možnosť liečby, ktorá by odvrátila letálny koniec FIP. Existujú len sporé údaje o pokusoch o liečbu napr. kortikosteroidmi,

chlorambucilom a cyklofosfamidom, imuno-stimulátorom polyprenylom alebo pentoxifylínom (6). Ďalej k mnohým liečivám chýbajú vhodné kontrolné štúdie alebo dostatočný počet prípadov (6).

Najväčšie nádeje sa momentálne vkladajú do terapie malou molekulou zo skupiny analógov nukleozidov, GS-441524. Ako mechanizmus účinku je opísané, že táto molekula sa pri replikácii zabuduje do reťazca RNA vírusu ako alternatívny substrát, a tým zastaví predlžovanie reťazca RNA tým, že zabráni ďalšiemu napájaniu ribonukleových kyselín. Podľa prvotných štúdií je možné dosiahnuť dostatočne účinnú hladinu aj v očnej komore a likvore. *In vitro* a po prvých pokusoch s infekciami sa zdá, že denné subkutánne injekcie GS-441524 zlepšujú klinické symptómy ochorenia FIP, celkový zdravotný stav mačky a zvyšujú čas prežívania po stanovení diagnózy o 8 až 17 mesiacov (8, 9).

## Prevenia

Najlepšou a jedinou spoľahlivou prevenciou FIP je zabezpečiť, aby sa mačka neinfikovala FCoV. Ak FCoV negatívna mačka má prísť do domácnosti kde umrela mačka, je dobré počkať 3 mesiace, aby sme si boli istí, že všetky pozostatky vírusu stratili svoju schopnosť infekcie (6). FCoV môže byť infekčný v suchom prostredí viac ako 7 týždňov. Vírus je však citlivý na skoro všetky dostupné detergenty. Obzvlášť dobrú účinnosť má bielidlo.

Ďalším odporúčaním na zníženie vírusovej nálože je denné čistenie mačacích toaliet. Pokiaľ je to možné, mali by byť toalety umiestnené v inej miestnosti ako misky na krmivo a vodu (6). Podľa najnovších výskumov môže výber podstielky prispieť k zníženiu vírusovej záťaže a prenosu vírusu. Podľa týchto štúdií mačacie podstielky, ktoré sú založené na ílových mineráloch, pôsobia *in vitro* preventívne proti infekcii buniek FECV a redukovujú titre vírusu (10). Tieto výsledky sa však skôr pripisujú schopnosti viazať vírus (keďže ílový minerál zvyčajne viaže bielkoviny a tuky) než akejkolvek schopnosti neutralizovať vírusy (10). Otázne je, či táto schopnosť vyviazať vírus je plne efektívna aj v prípade, že mačka trus nezahrne kompletne podstielkou.

Typy podstielok, ktorých materiál je založený na pilinách, nevykazujú žiadne schopnosti viazať alebo neutralizovať vírus. Na posúdenie účinnosti je potrebný ďalší terénny výskum.

Je možné, že úprava kŕmenia, t. j. obmedzenie nenasýtených mastných kyselín a zníženie pomeru omega-6 ku omega-3, prispeje k menšiemu prozápalovému prostrediu v čreve a tele zvieratá. Ak v tele vládnu menej proinflatórne podmienky, monocyty a makrofágy majú menšiu tendenciu adherovať a migrovať, takže sa kontakt medzi vírusom a bunkami imunitného systému znižuje. Možnosť penetrácie a replikácie vírusu v monocytoch alebo makrofógoch sa potom znižuje.

Dr. med. vet. Eva-Maria Wittauer

## Literatúra

- 1 Addie, D.D. (2012): Feline Coronavirus Infections. In: Greene CE (Hrsg.), Infectious diseases of the Dog and Cat. 4th ed., St. Louis, Mo.: Elsevier Saunders, 92-108.
- 2 McKay, L.A., Meachem, M., Snead, E., Brannen, T., Mutlow, N., Ruelle, L., Davies, J.L., v.d.Meer, F.: Prevalence and mutation analysis of the spike protein in feline enteric coronavirus and feline infectious peritonitis detected in household and shelter cats in western Canada. *Can J Vet Res* 2020, 84(1):18-23.
- 3 Porter, E., Tasker, S., Day, M.J., Harley, R., Kipar, A., Siddell, S.G., Helps, C.R.: Amino acid changes in the spike protein of feline coronavirus correlate with systemic spread of virus from the intestine and not with feline infectious peritonitis. *Veterinary Research* 2014, 45(1):49.
- 4 Klein-Richers, U., Hartmann, K., Hofmann-Lehmann, R., Unterer, S., Bergmann, M., Rieger A., Leutenegger, C., Pantchev, N., Balzer, J., Felten, S.: Prevalence of Feline Coronavirus Shedding in German Catteries and Associated Risk Factors. *Viruses* 2020, 12(9): 1000.
- 5 Kennedy, M.A.: Feline Infectious Peritonitis: Update on Pathogenesis, Diagnostics, and Treatment. *Vet Clin Small Anim Pract.* 2020, 50(5): 1001-1011.
- 6 Hsieh, B., Burney, D.P.: Feline Infectious Peritonitis. *Cliniciansbrief.com*, 2014.
- 7 Emmmler, L., Felten, S., Matiasek, K., Balzer, HJ, Pantchev, N., Leutenegger, C., Hartmann, K.: Feline coronavirus with and without spike gene mutations detected by real-time RT-PCRs in cats with feline infectious peritonitis. *J Feline Med Surg.* 2020, 22(8): 791-799.
- 8 Murphy, B.G., Perron, M., Murakami E., Bauer, K., Park, Y., Eckstrand, C., Liepnieks, M., Pedersen, N.C.: The nucleoside analog GS-441524 strongly inhibits feline infectious peritonitis (FIP) virus in tissue culture and experimental cat infection studies. *Vet Microbiol.* 2018, 219: 226-233.
- 9 Pedersen, N.C., Perron, M., Bannasch, M., Montgomery, E., Murakami, E., Liepnieks, M., Liu, H.: Efficacy and safety of the nucleoside analog GS-441524 for treatment of cats with naturally occurring feline infectious peritonitis. *J Feline Med Surg.* 2019, 21(4): 271-281.
- 10 Addie, D., Houe, L., Maitland, K., Passantino, G., Decaro, N.: Effect of cat litters on feline coronavirus infection of cell culture and cats. *J Feline Med Surg.* 2020, 22(4): 350-357.