

Info 1/2022

## INFEKČNÍ PERITONITIDA KOČEK (FIP)- aktualizace

Infekční peritonitidou koček onemocní asi 1 – 3 % resp. 5 – 12 % koček, které se infikovaly kočičím enterálním koronavirem (FECV). Kočičí koronavirus (FCoV) v sobě zahrnuje FECV a jeho mutovanou formu - virus infekční peritonitidy koček (FIP).

Do dnes není objasněná kompletní patogeneze FIP a stanovení diagnózy je možné pouze pomocí invazivních metod nebo pomocí sjednocení vícero laboratorních vyšetření, především u neefuzivní neboli suché formy FIP.

### Epidemiologie a vylučování FECV

FCoV bylo celosvětově prokázáno v mnoha domácnostech nebo útulcích, obzvláště tedy v chovech s větším počtem koček. U koček mladších 12 měsíců je pravděpodobnost vylučování FECV trusem 2,5 krát vyšší než u koček ve věku 1-5 let. Většina koček se infikuje ve věku 5-10 týdnů (většinou od matky). Vylučování trusem zpravidla neprobíhá před dovršením 9. týdne věku, vzácně bylo prokázáno vylučování viru trusem koťat starých 4 týdny.

Po infikování může kočka vylučovat FECV trusem po dobu až 18 měsíců a asi 10-13 % koček vylučuje po infekci FECV v trusu permanentně. U 70-80 % koček se vyvine tranzitní infekce, tzn. že vylučují

virus intermitentně, u 5-10 % koček vznikne odolnost vůči FECV. Kočky, které vylučují FECV chronicky, jsou sice zdrojem nákazy v kočičí populaci, samy ale onemocní FIP méně často.

### Mutace FCoV

V zásadě mají RNA viry velmi velký genom a jejich polymeráza má proto při replikaci tendenci dělat chyby ve čtení genomu. RNA viry mají proto vyšší pravděpodobnost vzniku mutací než DNA viry.

Podle nejnovějších vědeckých poznatků se sekvence aminokyselin mutovaného kmenu (FIPV) a nemutovaných kmenů (FECV) u FCoV liší pouze velice málo. I přesto mohou tyto malé změny v sekvenci aminokyselin způsobit změnu v tropismu viru FCoV k buňkám. Vycházíme přitom z poznatku, že FIPV na rozdíl od FECV neproniká do enterocytů střeva, nýbrž do monocytů a makrofágů a tam se množí. V důsledku toho již nedochází po mutaci viru k jeho vylučování trusem a proto nemůže kočka s onemocněním FIP nakazit mutovaným virem další kočky.

Zatím není známa žádná mutace, která po infekci spolehlivě vyvolá klinické onemocnění FIP. Předpokládáme 4 oblasti možné genetické mutace FCoV, které jsou zodpovědné za změny v buněčném

tropismu viru. Patří sem mimo jiné „3a-c ORF“ (význam této mutace je zatím nejasný, ale tato varianta již není vylučován trusem), „7a-b ORF“ (význam této mutace je zatím nejasný, je ale diskontinuálně prokazována u případů s FIP), M-Gen, který je zodpovědný za membránový protein viru, S-Gen zodpovědný za tzv. „spike protein“ (tento protein je zodpovědný za schopnost viru pronikat do buněk).

Vědecká obec se nyní soustřeďuje na průkaz mutace spike proteinu, protože předpokládá, že tato mutace je hlavním důvodem pro změnu tropismu buněk. U 91 % koček s klinickým onemocněním FIP byla sice v tkáňových vzorcích nalezena mutace spike proteinu, na druhou stranu u 9 % klinicky nemocných koček nebyla tato mutace nalezena. Dále byla u 89 % tkáňových vzorků koček bez klinického onemocnění FIP také nalezena mutace ve spike proteinu. Mutace ve spike proteinu je tudíž mnohem lépe použitelná jako marker systémového šíření viru než pro spolehlivou diagnostiku onemocnění FIP. Negativní výsledek PCR vyšetření na mutace je nutné posuzovat kriticky, protože i přes negativní výsledek nelze vyloučit přítomnost mutovaného FCoV. Důvodem může být absence mutace v zaslaném vzorku tkáně nebo přítomnost mutace na jiném místě sekvenace. Stejně tak je nutné pohlížet kriticky na pozitivní výsledek PCR na mutace, jelikož jak jsme zmínili již výše, i kočky bez klinického onemocnění FIP mohou být nositeli mutace FCoV.

Jiné studie předpokládají, že pro vývoj onemocnění FIP musí být přítomno několik mutací současně. Přesné mechanismy mutace a jejich následky vedoucí ke

klinickému projevu FIP a stejně tak užitek a způsob průkazu mutace nejsou proto ještě zcela objasněné.

### **Rizikové faktory onemocnění FIP**

V odborné literatuře je popsáno několik rizikových faktorů, které mohou souviset s rozvojem FIP. Nejjednoznačnějším rizikovým faktorem je věk. Kočky mladší 2 let mají prokazatelně nejvyšší riziko onemocnění FIP. Druhé rizikové období je pak ve vyšším věku kočky, obzvláště u suché formy FIP.

Dalším jistým faktorem propuknutí tohoto onemocnění je stres. Např. změna majitele, umístění do útulku, operace nebo změny hierarchie. Kočky s FIP často pochází z chovů, kde je vyšší počet chovaných zvířat.

Studie ukazují, že vylučování FECV v trusu koček stoupá následkem změny bydliště (změna majitele nebo útulek) o desetinásobek, u některých koček dokonce až o  $10^6$  násobek. Nekastrovaní kocouři mají vyšší riziko onemocnění, naopak kastrované kočky mají nižší riziko onemocnění.

Momentálně je diskutován genetický faktor, konkrétně počet alel, které kódují felinní leukocytární antigen (FLA) a který má být u jednotlivých plemen různý. Například barmské kočky mají méně alel v porovnání s jinými plemeny. Z toho může vyplývat omezená diverzita FLA a následně by mohly mít horší imunologickou odpověď. V oblasti plemenné predispozice k FIP existují nejrůznější studie, které mají částečně protichůdné výsledky nebo v nich nebyla plemenná predispozice potvrzena.

Doposud nebylo možné potvrdit teorii o souvislosti onemocnění FIP s genem pro interferon  $\gamma$  a jeho různých variant.

### **Stanovení diagnózy FIP**

Zlatým standardem pro stanovení diagnózy FIP je obarvení virového antigenu uvnitř makrofágů, které jsou obklopené pyogranulomatózními lézemi tkání v rámci histopatologického nebo imunohistochemického vyšetření. Největší nevýhodou této metody vyšetření je velká invazivita při získávání vzorků tkání.

Další možnou diagnostickou metodou pro vyšetření tohoto onemocnění je PCR vyšetření na průkaz FCoV (zpravidla má nejvyšší senzitivitu real time PCR z tekutin získaných z výpotků v tělních dutinách). Podle aktuálních vědeckých poznatků mají všechny tekutiny a tkáňové vzorky, které mají pozitivní PCR výsledek na mutaci, pozitivní i FCoV-PCR. Jelikož díky mutaci viru při onemocnění FIP již nedochází k vylučování FECV trusem, respektive kočka s onemocněním FIP může být současně reinfikována nezmutovaným FCoV, je FCoV-PCR ze vzorku trusu málo vhodná ke stanovení diagnózy tohoto onemocnění.

Obecně je vhodné posuzovat výsledek FCoV-PCR vždy v souvislosti s výsledky dalších testů. I nadále tak zůstávají vyšetření jako jsou Rivaltova zkouška, elektroforéza séra, cytologické vyšetření mozkomíšního moku nebo výpotku z tělních dutin, stejně tak jako sonografické vyšetření důležitými vyšetřeními pro stanovení diagnózy FIP.

### **Diagnóza FECV- (ne)přenašeči**

Při hledání chronických a intermitentních přenašečů, je nutné mít na paměti, že po primoinfekci může být virus FECV vylučován déle než 18 měsíců. FCoV proto může být ještě dlouhou dobu pozitivní aniž by byla kočka nutně dlouhodobým přenašečem. Neexistuje žádné obecně uznávané doporučení, jak dlouhá má být doba, po kterou lze kočku identifikovat jako nepřenašeče (tzn. v jakém časovém intervalu má být opakovaně proveden PCR test na přítomnost FCoV v trusu). V literatuře nalezneme doporučení v délce 5-30 dnů, minimálně 5 měsíců nebo dokonce 9 měsíců. Samozřejmě však platí, že čím delší je zvolený časový interval, tím jistější je výsledný statut zvířete.

### **Terapie**

Doposud neexistuje žádné terapeutické doporučení k odvrácení letálního konce. Existuje jen málo údajů k terapeutickým pokusům např. s kortikosteroidy, chlorambucilem, cyklofosfamidem, imunostimulátorem polyprenylem nebo pentoxyphyllinem. Dále chybí u velkého množství léků odpovídající kontrolní studie nebo adekvátní počet případů. Jako slibná je nyní diskutována terapie malou molekulou ze skupiny nukleotidových analogů, GS-441524.

Mechanismus účinku: tato molekula je jako alternativní substrát během replikace RNA viru zabudována do jeho řetězce a zabrání tak jeho další replikaci, jelikož na ni nemohou nasednout další ribonukleové kyseliny. Podle prvních dostupných studií

Ize dosáhnout účinné hladiny léku v oční komoře a v mozkomíšním moku.

*In vitro* a u prvních pokusů s infikováním je dostačující podkožní aplikace GS-441524 1x denně ke zmírnění klinických symptomů onemocnění FIP, zlepšení celkového zdravotního stavu koček a k výraznému prodloužení délky života po stanovení diagnózy (o 8-17 měsíců).

## Prevence

Nejlepší a jediná jistá prevence onemocnění FIP je zamezení infikování kočky FCoV. Má-li být po úmrtí FIP pozitivní kočky do domácnosti přivedena nová FCoV-negativní kočka, jsou optimálním intervalem 3 měsíce, aby bylo možné garantovat, že FCoV, který v domácnosti eventuelně přetrvává, již není infekční. FCoV zůstává v suchém prostředí infekční po dobu minimálně 7 týdnů. Virus je však citlivý vůči většině dostupných detergentů. Nejvhodnějším prostředkem je bělidlo. Další doporučení ke snížení infekčnosti prostředí je každodenní čištění kočičích

toalet; ideálně by měly být umístěny v jiné místnosti než misky s jídlem a pitím. Podle nejnovějších poznatků je důležitá i volba kočičí podestýlky. Podestýlka na bázi jílových minerálů snižuje *in vitro* infikování buněk FECV a snižuje také titr viru v prostředí. Tato její schopnost je však dána spíše její vazebnou vlastností (jílové minerály váží proteiny a tuky), než schopností neutralizovat virus. Otázkou zůstává, jestli je schopnost vázat virus splněna v momentě, kdy kočka nezahrabe trus kompletně. Podestýlka na bázi pilin nemá pravděpodobně schopnost virus ani vázat ani ho neutralizovat.

Je možné, že i úprava stravy, tzn. zredukování nenasycených mastných kyselin a snížení poměru omega 6 nenasycených mastných kyselin (NMK) ku omega 3 NMK, povede ke vzniku méně inflamatorního prostředí ve střevě. V takovém prostředí vykazují monocyty a makrofágy sníženou tendenci k adhezenci, resp. migraci, dochází tak k menšímu kontaktu viru s imunitními buňkami a omezení vstupu a replikace viru v monocyttech nebo v makrofázích.

## Literatura:

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., Mut-low, N., Ruelle, L., Davies, J.L., v.d.Meer, F.: Prevalence and mutation analysis of the spike protein in feline enteric corona-

virus 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, 1000.

5 Kennedy, M.A.: Feline Infectious Peritonitis: Update on Pathogenesis, Diagnostics, and Treatment. *Vet Clin Small Anim* 2020, 50(5): 1001-1011.

6 Hsieh, B., Burney, D.P.: Feline Infectious Peritonitis. *Cliniciansbrief.com*, 2014.

7 Emmler, 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. 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. 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. 2020, 22(4): 350-357.