

Felint coronavirus och Felin infektiös peritonit

*En litteraturstudie samt en pilotstudie av FCoV-utsöndring
hos kliniskt friska hankatter*



Åsa Nyström

Handledare:

Eva Axné

Inst. för Komparativ reproduktion, obstetrik och juverhälsa, SLU

Bodil Ström-Holst

Avdelning för häst, hund och katt, SVA

Birgitta Andrén

Inst. för Kirurgi och medicin, smådjur, SLU

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

ABSTRACT.....	1
LITTERATURSTUDIE OCH PILOTPROJEKT.....	3
FELINT CORONAVIRUS OCH FELIN INFEKTIÖS PERITONIT.....	3
Etiologi.....	3
Smittvägar.....	3
Epidemiologi.....	4
Patogenes och symtom.....	4
Diagnostik.....	6
Behandling.....	7
Prognos.....	7
Profylax.....	8
Sanering.....	9
MÅLET MED STUDIEN.....	10
METODER.....	10
Katter.....	10
Provtagning och analys.....	10
RESULTAT.....	11
DISKUSSION.....	11
SAMMANFATTNING.....	12
TACK.....	13
LITTERATURFÖRTECKNING.....	14
BILAGA 1.....	17

ABSTRACT

Feline coronavirus (FCoV) is endemic in the cat population. Approximately 60-80% of purebred cats and 5-15% of household cats have antibodies against FCoV. The route of infection is faecal-oral, making the risk of transmission high between cats that share litter box. Infected cats usually shed virus for several months up to a year, but there are cats that shed for only a couple of days while others become lifelong carriers. Additionally there are also cats that are immune to the virus. When a cat stops shedding virus the antibody titres will eventually drop and the cat gets susceptible to reinfection. Due to this, and to the presence of long-term carriers, reinfection is common, especially in groups of cats. A small proportion of cats infected with FCoV develop feline infectious peritonitis (FIP), which is the infectious disease responsible for most deaths among cats. FIP is believed to occur because of a mutation of the virus in each individual cat. The viral load, the virulence of the virus and the age and immune status of the cat will determine if FIP is developed or not. The typical FIP-cat is 6 to 24 months old, has lived in a multi-cat environment and has been immunosuppressed within the last months. When infected with FCoV, kittens can get diarrhoea, while adult cats usually show no clinical signs. Cats that develop FIP show varying symptoms depending on type of manifestation (wet or dry FIP) and on the organs affected. Both wet and dry FIP usually cause recurring bouts of fever. Cats with wet FIP have vasculitis and additional clinical findings might be pleuritis, peritonitis, ascites, and lethargy. As dry FIP is caused by granulomas, the symptoms will reflect the insufficiency of the organ or organs affected. This leads to a very varying clinical picture, and dry FIP is therefore difficult to diagnose. Cats with FIP usually die within days to months. The diagnosis of FIP is usually based on history, clinical findings, and analysis of ascitic fluids or biopsy from granulomas. The only way to completely protect a cat from FIP is to prevent it from being infected with FCoV. Since the virus is so common and easily transmitted it is very hard for breeders to keep their households free from FCoV. If virus is not shed in the semen, artificial insemination would be a way to breed cats without the very high risk of infection that comes when cats from different households meet. Infection with FCoV can be prevented by avoiding seronegative cats to meet seropositive animals, and thus always to test if cats have antibodies to FCoV before mating or introduction of new cats into a household or cattery. In groups of cats with endemic infection, isolation of seronegative cats from seropositive cats and repeated testing are measures to be undertaken if FCoV infection should be eliminated. With early weaning, kittens can be protected from infection in seropositive catteries. Vaccination can be recommended for protection of seronegative animals before introduction into FCoV endemic environments. In the present study, the presence of FCoV in tear fluid, saliva, faeces, semen and blood was analysed in four clinically healthy cats. The three cats with highest antibody titres (1:160 – 1:≥1280) shed virus in the faeces, while the cat with low titre (1:40) did not. This is in agreement with earlier studies. None of the four cats shed virus in tear fluid, saliva or semen and virus could not be detected in the blood. The fact that the cats did not excrete virus in semen means that artificial insemination might be a way of preventing FCoV-infection between breeding cats. The study will be extended to include more cats during the spring 2006.

LITTERATURSTUDIE OCH PILOTPROJEKT

Den ursprungliga planen för mitt arbete var att utvärdera provsvaren från 20 seropositiva katter. Det visade sig dock vara mycket svårt att fylla den kvoten (se avsnittet Urval) och det beslutades att låta detta arbete bli en pilotstudie till en kommande, större undersökning samt en litteraturstudie över felint coronavirus och felin infektiös peritonit.

FELINT CORONAVIRUS OCH FELIN INFEKTIÖS PERITONIT

Etiologi

Coronavirus är ett höljeförsett RNA-virus som hör till familjen Coronaviridae, ordning Nidovirales (den Boon et al 1991). Coronavirus är vanligt förekommande hos däggdjur och har det största genomet av alla RNA-virus. Det är allmänt accepterat att minst en utav 10 000 nukleotider ändras vid varje RNA-replikation vilket medför att ett enskilt coronavirus skiljer sig från andra på, i snitt, minst en plats i sitt genom. I varje infekterad individ finns således en mängd olika viruspartiklar, så kallade kvasispecies, som alla skiljer sig lite från varandra (Horzinek & Lutz 2000, Kiss et al 2000). Felint coronavirus (FCoV) delas in i två biotyper: Felint enteriskt coronavirus (FECV) och Felint infektiöst peritonitvirus (FIPV) och två serotyper: typ I och typ II. Upp emot 95 % av alla FECV och FIPV i världen hör till typ I. FIPV är högvirulenta varianter av FCoV som uppstår genom mutation hos den enskilda, FCoV-infekterade katten. Detta betyder att inga fall av FIP orsakas av identiska FIPV, samt att smitta mellan katter är undantag, snarare än regel. (Horzinek & Lutz 2000). Målet för viruset är monocyter och makrofager i vilka replikationen sker. Man har tidigare trott att skillnaden mellan sjukdomsframkallande och icke-sjukdomsframkallande biotyper av viruset varit förmågan att ta sig från tarmen ut i kroppen. På senare tid har dock FCoV påvisats i serum och inre organ även hos ett stort antal friska katter. (Gunn-Moore et al 1998, Herrewegh et al 1997, Kiss et al 2000). Det handlar således inte om ifall FCoV kan lämna tarmkanalen och sedan infektera monocyter och makrofager, utan om omfattningen av infektionen; hur pass bra det specifika viruset kan infektera cellerna (Horzinek & Lutz 2000). I en ny undersökning visas också att betydligt mer virus kan påvisas i organ från katter med FIP än från kliniskt friska katter (Kipar et al 2005). En *in vitro*-studie har också gjorts där antalet antigenpositiva makrofager hos olika katter vid en infektion med en högvirulent stam jämförts med infektion med lågvirulenta virus. Makrofager från hälften av katterna klarade av att bromsa en lågvirulent infektion, men inte en högvirulent. Den andra hälften klarade av att bromsa båda typerna alternativt blockera replikation fullständigt (Dewerchin et al 2005). Om katten utvecklar FIP eller inte beror följaktligen inte endast på virulensen hos viruset utan även på egenskaper hos katten själv.

Smittvägar

Coronavirus utsöndras huvudsakligen i faeces men det förekommer även smitta via oronasalt sekret. Infektion sker oralt och genom inhalation av virus. Virus replikeras sedan i tonsillerna samt i epitelceller i pharynx, respiratoriska slemhinnor och tunntarm (Nelson & Couto 2003). Om virus utsöndras i sperma är okänt. På grund av

den fekal-oral smittvägen är smittrisen som störst mellan katter som delar kattlåda. En katt som smittas med FCoV serokonverterar inom 10-14 dagar (Pedersen 1987a) och börjar vanligen utsöndra virus i faeces inom 2-6 dagar. Katterna utsöndrar sedan virus olika länge. Ungefär 10 % av de smittade katterna utsöndrar virus endast några veckor medan ett ungefär lika stort antal blir permanenta smittbärare. Det vanligaste är dock att virus utsöndras under ett par månader till ett år. Det finns dessutom ett litet antal katter som uppvisar resistens mot viruset (Addie & Jarrett 2001, Dewerchin et al 2005). Återinfektion med FCoV är vanligt, då katterna lätt smittas av de katter i omgivningen som ännu inte gjort sig av med viruset (Addie et al 2003, Foley et al 1997). FCoV överlever i miljön utanför värdjuret i upp till 7 veckor under torra förhållanden, men inaktiveras av vanliga rengöringsmedel (Hoskins 1993). Kattungar har under sina första levnadsveckor ett relativt gott maternellt skydd mot FCoV-infektion (Addie 1992).

Epidemiologi

Coronavirus är mycket vanligt hos katter. Internationella studier beträffande seroprevalens visar att mer än 80% av katter från katterier är seropositiva och upp till 67% av alla tamkatter har någon gång exponerats för viruset (Nelson & Couto 2003). Enligt en epidemiologisk studie av friska, svenska katter är 66% av raskatterna och 16% av huskatterna serologiskt FCoV-positiva (Ström Holst et al 2005). Orsaken till den högre andelen smittade katter i hushåll med många katter är att en smittad katt kan utsöndra virus under perioder av många månader och att återsmitta sker mellan katterna så att smittrycket hålls på en konstant hög nivå. Riskerna för återsmitta är framför allt stora mellan katter som delar låda. Anledningen till den högre prevalensen FCoV hos raskatter jämfört med huskatter är att raskatter oftare lever som inne katter i flerkattshushåll med delad kattlåda och dessutom utsätts för smittrisk i samband med exempelvis kattutställningar och avel. Huskatter å andra sidan, lever oftare ensamma eller med endast en annan katt och är dessutom oftare utekatter, vilket kraftigt reducerar risken för fekal-oral smitta.

Patogenes och symtom

FCoV

Vid infektion med FCoV ses oftast inga symtom alls, men vissa katter, i synnerhet kattungar, kan uppvisa en lindrig diarré (Addie & Jarrett 1992). FIP ger karakteristiska granulom på målorganens ytor och indelas huvudsakligen i två former: våt FIP och torr FIP (Vennema et al 1995). Ca 80% av FIP-katterna får den våta formen (Pedersen 1987a). FIP är den av kattens infektiösa sjukdomar som orsakar flest dödsfall hos katter (Fehr et al 1997). Patogenesen för FIP är fortfarande inte helt klarlagd men tendenser börjar bli synliga. Att det antikroppsmedierade immunsvaret inte skyddar mot sjukdom är tydligt (de Groot-Mijnes et al 2004). Studier av makrofager *in vitro* har visat att olika katter är olika mottagliga för virus. Medan vissa katter visade en kontinuerlig ökning av andelen antigenpositiva makrofager bromsades utvecklingen hos andra katter och ytterligare några blockerade virusreplikationen helt (Dewerchin et al 2005).

Våt FIP

Katter med våt FIP har peritonit eller pleurit eller en kombination. Sjukdomen angriper framför allt visceralt peritoneum och pleura samt näten (Pedersen 1987a). Infekterade monocyter som infiltrerat den perivaskulära vävnaden utsöndrar kemotaktiska och vasoaktiverande faktorer, vilket leder till vasodilatation, ökad kärlpermeabilitet och tillströmning av nya monocyter till området, som i sin tur infekteras. Resultatet av inflammationen blir en karakteristisk vaskulit som orsakar läckage av stora mängder proteinrik plasma från venulae i det angripna området. Denna vätska kan ansamlas i buk- och bröståla, vilket ligger till grund för benämningen ”våt” FIP (Dewerchin et al 2005). Frisättningen av nya viruspartiklar leder till bildandet av antigen/antikropps-komplex som samlas kring de små kärlen i det drabbade organet och stimulerar till fortsatta inflammatoriska förändringar (Jacobse-Geels et al 1980). Symtomen är ofta feber som inte svarar på antibiotika samt fortskridande viktnedgång, försämrad aptit och slöhet. Vätskeutträdet yttrar sig kliniskt ofta som ett ökande bukfullhet. De specifika symtomen i respektive fall beror på vilka organ som angripits och katten kan uppvisa en kombination av vilka som helst av följande symtom: ascites, dyspné, tachypné, dämpade hjärtljud, svullen skrotum, bleka slemhinnor, ikterus, hydroperikard, resistenser i buken (adherenser) och adenopati av mesenteriska lymfknotor (Addie & Jarrett 1998). Om ikterus ses hos en ung katt ska FIP alltid finnas med som differentialdiagnos, då det är en av de vanligaste orsakerna till leverpåverkan hos katter yngre än 2 år (Nelson & Couto 2003).

Torr FIP

Förändringarna hos en katt med torr FIP ses framförallt i form av granulom. Granulomen återfinns i flera olika organ och vävnader, exempelvis i lymfknotor, njurar, lever, tarmar, ögon, ependym (vägglagret i ryggmärgens centralkanal och i hjärnans ventrikelsystem) och meninger. Initialt hittas de på organens ytor, men de växer sedan in i organparenkymet och kan i extrema fall bli mer än 10 cm i diameter. Vid torr FIP sker vanligtvis inte något vätskeutträde från kärlen, därav benämningen ”torr”. Torr FIP ger, liksom den våta formen, ofta upphov till fluktuerande feber, viktnedgång och slöhet. Dessutom ses symtom från de organsystem som skadats, vilket följaktligen kan ge en mycket varierad sjukdomsbild med många tänkbara differentialdiagnoser. I en tredjedel av fallen är bukorganen påverkade. I ovanliga fall orsakar granulom i tarmväggen diarré eller kräkning. Granulom i bukorganen kan ofta palperas som oregelbundna, ibland ömmande, resistenser (Pedersen 1987a).

Högriskkatten

Den ”typiska” FIP-katten är 6-24 månader gammal och har det senaste året vistats i en miljö med många katter, såsom ett katthem eller en kattuppfödning (Addie et al 2004). Den har under de senaste månaderna utsatts för immunosuppression orsakad av exempelvis stress vid kastration eller flytt (Andrew 2000). Det finns även studier där isolerade, FCoV-positiva katter utvecklade FIP efter att ha inokulerats med FeLV (Pedersen 1987b). Det sannolika är att risken för att en FCoV-positiv katt utvecklar FIP ökar vid all form av immunosuppression.

Diagnostik

FCoV

En pågående FCoV-infektion kan påvisas med RT-PCR i vävnads- och svabbprover och serumantikroppar mot FCoV visar att katten har utsatts för smitta. Antikroppstitrar analyserade på SVA ligger på värden mellan 1:10 och 1:≥1280. En katts titer sjunker vanligtvis efterhand som katten gör sig av med virus. Generellt sett kan en hög antikropptiter kopplas till smittspridning och katter med låga titrar är oftare smittfria. Undantag finns dock alltid och upprepade PCR-analyser krävs för säkert svar (Ström-Holst et al 2005). Diagnostik av FCoV är framförallt av intresse i samband med sanering av en besättning.

FIP

Vid FIP-diagnostik nås en hög grad av sannolikhet med hjälp av anamnes, kliniska fynd, antikropptiter, påvisande av virus, CBC, analys av globulin, albumin och fibrinogen i serum, samt makroskopisk och histologisk analys av eventuell vätska i buk- eller brösthåla (Addie et al 2004). Vätskan har ett karakteristiskt halmgult utseende med mukös, klibbig eller äggviteliknande konsistens. Mikroskopiskt ses non-degenerativa, polymorfonukleära neutrofiler samt monocyter/makrofager. Bukvätskan är sällan synligt blodblandad, till skillnad från vätskan från brösthålan som ofta behöver centrifugeras för att den gula färgen ska framträda. I praktiken finns ingen annan sjukdom med exakt denna typ av vätska (Pedersen 1995). Att ställa en helt säker diagnos kräver skilda tillvägagångssätt beroende på hur infektionen manifesterat sig (Addie et al 2004).

Våt FIP

Våt FIP diagnostiseras genom att påvisa FCoV i prov från vätskan i buk- eller brösthåla. För detta ändamål används immunocytologi (exempelvis immunofluorescens eller immunohistokemi) eller RT-PCR. PCR är den vanligast använda analysen vid påvisande av virus då det är en mycket känslig metod, vilket vanligen är önskvärt. I detta fall kan det dock vara en nackdel, beroende på att alla typer av inflammatoriska tillstånd kan bidra till att virus diffunderar från blodbanan till vätskan och en FCoV-positiv katt med annan inflammatorisk process kan därför testa falskt positivt. En fördel med immunocytologi i det här fallet är att de FCoV-infekterade makrofagerna kan identifieras. Ett positivt svar från en immunocytologisk analys är diagnostiskt. Ett negativt svar är däremot inte säkert nog för att kunna dra några slutsatser, med anledning av att den är mindre känslig (Addie et al 2004).

Torr FIP

Vid misstanke om torr FIP riktas en stor del av undersökningarna mot uteslutande av differentialdiagnoserna. Då symtomen ofta är diffusa kan det bli en kostsam och tidskrävande process som dessutom, när det är FIP det rör sig om, i alla fall slutar med en otillfredsställande sannolikhetsdiagnos. Det enda sättet att säkert ställa diagnosen torr FIP är genom histologi och påvisande av virus från granulom. Tyvärr är sannolikheten mycket liten att hitta infekterade makrofager eller typiska histologiska förändringar från ett finnålsaspirat eller från en ultraljudsguidad

stansbiopsi (utförs med grov nål och ger en vävnadscyliner). För att säkert kunna ställa diagnos krävs kirurgisk biopsi under narkos. Det kan vara bra att ta beslut om biopsi tidigt i sjukdomsförloppet, innan katten är i så dålig kondition att narkos medför stora risker i sig (Addie et al 2004). Sammanfattningsvis bör den praktiserande veterinären välja ett av följande tre tillvägagångssätt, grundat på kattens allmäntillstånd:

- 1) Ta kirurgiska biopsier i samband med laparotomi eller laparoskopi, för att därefter få en säker diagnos.
- 2) Ta biopsi med icke-invasiv teknik (stansbiopsi eller finnålsaspirat) och riskera ett falskt negativt svar
- 3) Ställa en sannolikhetsdiagnos utifrån anamnes, kliniska fynd och tillgängliga laboratorieresvar (Addie et al 2004)

Sannolikhetsdiagnos

Niels C Pedersen, University of California, Davis har utarbetat en poängskala för sannolikhetsdiagnostisering av FIP, i vilken anamnes, kliniska fynd och resultat från analyser vägs samman. Poängen tolkas enligt följande. 0-125 poäng: FIP är osannolikt. 125-200 poäng: FIP bör finnas med bland differentialdiagnoserna. 200 poäng eller mer: FIP bör anses som den sannolikaste diagnosen. (Bilaga 1)

Behandling

Smitta med FCoV ger sällan några allvarligare symtom initialt. Skulle gastrointestinala störningar ses brukar understödande behandling vara nog och katten bli symtomfri inom ett par dagar (Pedersen 1987a). Eftersom diagnosen FIP sällan ställs på levande katter är det svårt att uttala sig om eventuella lyckade behandlingsstrategier. Understödjande behandling bör ges till alla katter med symtom på FIP, liksom korrigering av eventuella rubbningar i elektrolytbalansen. Ett flertal försök har genomförts där ett antal olika preparat har testats, bland annat ribavirin, humant interferon- α , felint fibroblastiskt interferon- β , adenin arabinoside och amfotericin B. Vissa behandlingar har givit kortvariga förbättringar, men hittills finns ingen bevisat effektiv behandling (Nelson & Couto 2003). I dagsläget är det bäst att behandla symtomatiskt. Så länge katten äter, har ett relativt gott allmäntillstånd och inte går ned i vikt bör den ges högkvalitativt foder och hållas i så stressfri miljö som möjligt. I de fall där katten visar symtom som nedsatt allmäntillstånd, viktförlust, inappetens, organinsufficiens eller andra sjukdomsrelaterade lidanden bör djurägaren avrådas från att behandla katten, grundat på den höga letaliteten, och avlivning bör istället övervägas (Addie et al 2004).

Prognos

Prognosen för katter med kliniska symtom på FIP är mycket dålig, med en letalitet på 95-100%. Katter med våt FIP dör ofta inom dagar från symtomdebuten. Har katten den torra formen är överlevnadstiden beroende av kattens allmäntillstånd samt vilka organsystem som är involverade och katten kan leva i upp till ett par månader (Nelson & Couto 2003). Även i den grupp av katter vars symtom till en början är

milda är dödligheten i sjukdomen över 95%. Dock förekommer mirakulösa tillfrisknanden då och då. För att citera Saverio Paltrinieri, ”Mirakel sker inte om de inte ges tillfälle att ske”. (Addie et al 2004).

Profylax

Att förebygga FIP innebär i praktiken att förebygga infektion med felint coronavirus. Då det är vanligt med symtomfria smittbärare, liksom med återsmitta, krävs isolering för att en katt ska kunna göra sig fri från coronavirus (Pedersen 1995). Om katter hålls isolerade, men inom samma byggnad eller omhändertagna av samma personer, är hygien av största vikt, i synnerhet när det gäller kattlådor och redskap för rengöring av dessa. Då katten kan höra till de omkring 10% som blir kroniska smittbärare finns dock alltid en risk att katten fortsätter att utsöndra virus trots isolering. Isolering är i detta fall ändå motiverat för att skydda övriga katter från smitta.

Mätning av antikroppstiter

Seropositiva katter som inte återinfekteras blir vanligtvis seronegativa inom 8-12 månader. Hushåll med seronegativa katter bör vara mycket restriktiva när det gäller införskaffande av ny katt eller när en parning planeras. Utan undantag bör alla nya kattungar och honor eller hanar från annan uppfödning vara negativa avseende antikroppar mot FCoV innan de tillåts flytta in respektive paras. Det är viktigt i det här fallet att veterinären kontrollerar rutinerna på det laboratorium dit proverna skickas. Den lägsta titreringen bör vara 1:10, då titreringar på 1:100 riskerar att missa katter som faktiskt utsöndrar virus (Addie et al 1995).

Tidig avvänjning

Kattungar i åldrarna från 6 veckor till ibland uppemot 16 veckor har inte ett fullgott skydd från maternella antikroppar och inte heller ett fullt utvecklat eget immunförsvar. En smittad katt med ett så svagt immunförsvar kommer både att utsöndra större mängder virus till omgivningen och löpa större risk att själv utveckla FIP. Att isolera honkatter med ungar yngre än 16 veckor från övriga katter är därför starkt att rekommendera (Pedersen 1995). För att ytterligare minska risken för smitta hos en kattunge finns möjligheten att avvänja den innan det maternella skyddet avtagit, dvs vid 4-6 veckor ålder, för att sedan hålla den helt isolerad, eventuellt med undantag för kullsyskon, tills den är 12-16 veckor. Det finns dock en risk att detta görs i onödan då en strikt isolering kan vara mycket svår att upprätthålla i ett hem och kattungarna kanske smittas indirekt (Addie et al 2004). Till detta kommer frågan ifall det är etiskt försvarbart med en sådan isolering. Det finns betydande risker med tidig avvänjning, i synnerhet för kattens mentala och sociala utveckling. Kattungens socialiseringsfas börjar vid ungefär 4 veckor och fortsätter upp till 12-14 veckors ålder. Mellan 9 och 14 veckor lär de sig, av mamma och kullsyskon, hur man betar sig tillsammans med andra katter, hur man känner igen, tolkar och uttrycker katters kroppsspråk. Att separera kattungen från mamma, syskon och uppväxtmiljö så tidigt som vid sex veckors ålder kan orsaka katten långvarig oro och stress och i värsta fall allvarliga mentala problem. Exempel på detta är katter som kissar inne och som till

slut avlivas i brist på fungerande åtgärder (French 2000). Det är tveksamt om coronaviruset är ett större hot mot katters välbefinnande än de potentiellt livslånga, mentala följderna av tidig avvänjning. Bättre är att kattfamiljen hålls tillsammans, men isolerad från andra katter fram till avvänjning. När ungarna sedan är vuxna nog att inte ta mental skada, kan de isoleras var för sig. På det viset blir mamman den enda smittkällan för ungarna.

Vaccination

Ett idealiskt vaccin mot FIP skulle vara ett levande FIPV-baserat vaccin, med förmåga att invadera makrofager utan att orsaka själva sjukdomen. Det finns i dagsläget ett FIPV-baserat vaccin på marknaden, som möter många av önskemålen (Primucell FIP[®]). Trots att det enligt lång erfarenhet är ett säkert vaccin som fyller sin funktion hos ca 50% av de vaccinerade katterna så har det endast en mindre betydelse i praktiken. Problemet är att de katter som svarar på vaccinationen är seronegativa katter äldre än 16 veckor. Yngre katter har inte ett tillräckligt utvecklat immunförsvar och seropositiva katter får troligen inte det önskade skyddet på grund av att det redan existerande immunsvaret mot FECV stör responsen. De katter som svarar bäst på vaccination är alltså seronegativa katter äldre än 16 veckor, vilket motsvarar den grupp av tamkatter där risken för FIP är ca 1 på 5000. Vaccinet har följaktligen bäst effekt på de katter som har minst behov av det och sämst effekt på dem som verkligen behöver skydd (Pedersen 1995). Katter som kan dra nytta av vaccinet är de seronegativa katter, äldre än 16 veckor, som introduceras i en kattgrupp med endemisk smitta. Detta förekommer, även om det naturligtvis är olämpligt ur smittskyddssynpunkt. Då viruset replikeras i betydligt högre grad hos kattungar än hos vuxna katter finns en positiv bieffekt med vaccinet. Ungarna bor kvar hos uppfödaren till ca 20 veckors ålder (de ska ju vaccineras två gånger) och virusförökningen blir då inte lika kraftig som när de infekteras som yngre (Pedersen et al 2004).

Sanering

För att försäkra sig om att en kattgrupp inte ska kunna drabbas av FIP måste hela hushållet saneras från FCoV. En sanering av en grupp katter är dyrt och det tar lång tid och mycket arbete i anspråk. Förutom den grundläggande hygien innebär en sanering följande steg:

- 1) Separera samtliga katter från varandra.
- 2) Låt inte katterna träffa andra katter, dvs utställningar, kattpensionat och avel undviks.
- 3) Strikt hygien. Rengör både lådor och kattens övriga miljö ofta.
- 4) Undersök samtliga katter beträffande antikroppstiter mot FCoV.
- 5) Gruppera sedan katterna utifrån deras titer, exempelvis: låg ($\leq 1:160$), medel ($1:320-1:640$) och hög ($\geq 1:1280$).
- 6) För att ytterligare förbättra saneringen kan upprepade träckprov tas från katterna så de smittförande katterna med ännu större säkerhet kan skiljas från de smittfria.

- 7) Håll grupperna separerade. Om möjligt helst i olika byggnader och utan att träffa samma människor.
- 8) Testa katterna med jämna mellanrum och justera grupperna beroende på nya titrar. Fortsätt tills samtliga katter är negativa.

Eftersom smittan är så utbredd i kattpopulationen finns tyvärr alltid risken att smittan kommer in på nytt, efter att kattgruppen blivit friförklarad. Det finns också en möjlighet att någon av katterna hör till den lilla andel katter som efter smittotillfället fortsätter utsöndra virus under hela sin livstid. I dessa fall är det bästa, ur smittskyddssynpunkt, att omplacera denna katt som ensam innekatt (Ström-Holst et al 2005).

MÅLET MED STUDIEN

Målet med studien var att undersöka utsöndringen av coronavirus hos kliniskt friska hankatter. För att studera detta undersöktes huruvida hankatter med antikroppar mot FCoV utsöndrar coronavirus i saliv, tårvätska, avföring och/eller sperma och ifall virus kan påvisas i lymfocyter, och om utsöndringen var relaterad till antikroppshalten i blodet vid provtagningstillfället. Om coronavirus utsöndras i sperma eller inte, är en angelägen fråga inom raskattaveln. Orsaken till detta är en önskan att motverka smittspridning, men ändå uppnå den genetiska variation som krävs för en sund ras. Smittfri sperma skulle innebära att artificiell insemination (AI) med fördel kan utnyttjas.

METODER

Katter

Eftersom raskatter och katter från flerkattshushåll är smittade med FCoV i så mycket högre utsträckning än ensamlevande huskatter, fokuserades urvalet av katter på dessa grupper, för att på så sätt minska sannolikheten för provtagning av seronegativa katter. Katterna var okastrerade, kliniskt friska hanar som skulle sövas av en annan anledning, exempelvis för kastration eller tandstenstagning. Katterna rekryterades genom att djurägare kontaktades via personliga brev, via hemsidor på Internet, artiklar i kattidningar och per telefon. Totalt drygt 90 kattägare kontaktades under våren och hösten 2005, av dessa hade sex stycken en katt som passade in på alla kriterierna under den aktuella perioden. Ytterligare omkring 25 kattägare har hittills anmält intresse att delta i den större studien under 2006.

Provtagning och analys

Katterna sövdes med medetomidin och ketamin i alla fall utom ett, då medetomidin och propofol användes. Preparaten doserades enligt rekommendationer i FASS Vet. Svabbprov från konjunktivalslemhinna, munhåla och rektum togs med provtagningspinne med aluminiumskaft. Mellan de olika provtagningarna genomfördes handskbyte. En mycket noggrann hygien iaktogs för att undvika kontamination mellan de olika lokaliseringar som provtogs. Blodprov togs med vacuainteknik från Vena cephalica. Ett prov i serumrör för omedelbar analys av

antikroppar mot FCoV sändes till SVA, medan ett prov i EDTA-rör sparades för senare påvisande av virusnukleinsyra med hjälp av RT-PCR. Under narkosen togs även spermavprov med elektroejakulation enligt rutinen vid institutionen för Kliniska Vetenskaper, SLU (Howard et al 1990). Spermavprov samt svabbprover förvarades i separata Eppendorff-rör i -70°C. Samtliga prover analyserades sedan på SVA, Avdelning för virologi med en RT-PCR (Gut et al 1999). Av de provtagna sex katterna var en katt seronegativ och en annan katt lämnade inte någon sperma vid provtagningen, vilket troligen berodde på omogna testiklar då katten endast var ett halvår gammal. Dessa två katter uteslöts ur studien. De kvarvarande fyra katterna var mellan 1 och 5,5 år och av raserna cornish rex (1st), siames (1st) och perser (2st) (Tabell 1).

Tabell 1. Katternas antikroppstiter, ras och ålder .

Katt	Titer	Ras	Ålder (år)
A	1:40	Perser	5,5
B	1:160	Cornish rex	2
C	1:640	Siames	1
D	1:1280	Perser	1,5

RESULTAT

De fyra katterna i den här studien hade titrar mot FCoV på 1:40, 1:160, 1:640 respektive 1: \geq 1280. Svabbar, blod- och spermavprov från dessa katter analyserades för FCoV med RT-PCR. Vad gällde rektalsvabbar var endast provet från katten med lägst antikroppstiter (katt A, titer 1:40) negativt, de övriga tre katterna utsöndrade virus i avföringen. För övrigt var alla fyra katterna negativa på samtliga prover (Tabell 2).

Tabell 2. Katternas antikroppstitrar i relation till utsöndring.

Katt	Titer	Öga	Svalg	Rektum	Sperma	Lymfocyter
A	1:40	-	-	-	-	-
B	1:160	-	-	+	-	-
C	1:640	-	-	+	-	-
D	1:1280	-	-	+	-	-

DISKUSSION

Då antalet provtagna katter är litet kan inga statistiskt signifikanta slutsatser dras. Resultaten bekräftar uppgifter från tidigare studier gällande smittspridning. Smitta sprids huvudsakligen med avföringen. Andra smittvägar kan förekomma men är troligen av en underordnad betydelse. Det är också intressant att se att virus utsöndras i avföringen hos de tre katterna med högre titrar, medan katten med låg titer är negativ. Detta stämmer överens med tidigare studier där utsöndring sätts i samband med höga titrar, exempelvis Ström-Holst et al 2005a. Att inget virus kunde påvisas i sperma är lovande för smittskyddet inom kattaveln. Utökade studier krävs dock för att bättre säkerställa detta resultat. Skulle en sådan bekräfta att coronavirus inte

utsöndras i sperma innebär det att artificiell insemination kan utnyttjas för att skydda seronegativa avelskatter från smitta. Virus påvisades inte i svabbar från ögon eller svalg. Liknande resultat har setts i andra studier. I en studie av Ström-Holst et al (2005b) påvisades virus i svalget hos flera katter som avlivats på grund av FIP. Möjligen kan detta tyda på ett samband mellan en aktiv FIP-infektion och oronasal smitta. Ingen av de fyra katterna hade påvisbara virus i sina lymfocyter trots att två av dem hade höga titrar. Detta skiljer sig från studien av Gunn-Moores et al (1998), där 80% av katterna var positiva vid analys av lymfocyterna.

SAMMANFATTNING

Felint Coronavirus (FCoV) är endemiskt i världens kattpopulation. Uppskattningsvis 60-80% av raskatterna och 5-15% av huskatterna har antikroppar mot viruset. Smittan sprids ffa fekal-oralt och på grund av detta är risken för smittspridning störst mellan katter som delar låda. Katterna utsöndrar virus olika länge, allt från bara några veckor till resten av livet. Det vanligaste är dock att de gjort sig fria inom några månader till ett år. Dessutom förekommer det att katter är resistent mot coronavirus. En liten andel av de smittade katterna utvecklar Felin Infektiös Peritonit (FIP) vilken är den infektionssjukdom som orsakar flest antal dödsfall hos katter. FIP uppkommer troligen genom en mutation av viruset hos den enskilda katten. Om FIP utvecklas eller ej beror på, smittrycket och virulensen hos viruspartiklarna i kombination med ålder och immunstatus hos katten. Den typiska FIP-patienten är 6-24 månader gammal, har vistats i en miljö med många katter och utsatts för immunosuppression.

Vid infektion med FCoV ses vanligen inga symtom alls hos vuxna djur medan kattungar kan utveckla en oftast lindrig diarré. Symtomen vid FIP beror på hur sjukdomen manifesterar sig. Vid våt FIP uppstår en vaskulit som kan orsaka bland annat pleurit, peritonit och ascites medan symtomen vid torr FIP beror på granulombildning och skiljer sig åt beroende på var granulomen sitter. I båda fallen ses fluktuerade feber. Diagnos av FIP grundas på bland annat anamnes, klinisk undersökning, analys av ascitesvätska och histologi av granulom.

När det gäller diagnostisering av FIP på levande katter verkar den allmänna meningen bland praktiserande veterinärer vara att detta i princip är omöjligt. Flera studier visar dock att diagnos kan ställas i många fall. Det är mycket viktigt att detta blir allmänt känt. Mycket lidande, tid och pengar skulle sparas om korrekta diagnoser ställdes i ett tidigt skede, i synnerhet när det rör sig om torr FIP.

Letaliteten i FIP är 95-100% och något känt botemedel finns inte. I de fall där katten mår så bra att en avlivning inte anses motiverad av djurskyddsskäl bör katten ges understödjande, hållas i en stressfri miljö och ges högvärdigt foder. Katter som insjuknat i FIP dör vanligtvis inom dagar till månader. Smitta med FCoV kan förebyggas genom sanering av smittade besättningar, vaccination, tidig avvänjning av kattungar och naturligtvis genom att undvika möte mellan smittförande och friska katter.

I denna studie mättes förekomsten av coronavirus i tårvätska, saliv, avföring, sperma och blod hos fyra kliniskt friska hankatter. Då antalet katter är för litet för statistisk signifikans kan inga säkra slutsatser dras men resultaten är ändå intressanta. De tre katter som hade höga titrar (mellan 1:160 och 1: \geq 1280) utsöndrade virus i avföringen medan katten med låg titer (1:40) inte var smittförande. Detta stämmer överens med tidigare studier. Ingen av katterna utsöndrade virus i vare sig tårvätska, saliv eller sperma och inte heller i blodet kunde virus påvisas. Om smitta inte sprids med sperma skulle artificiell insemination kunna användas för att skydda avelskatter mot smitta. Även om antalet katter i denna studie inte är nog för att säkerställa att sperma är smittfri är resultaten lovande. En utökad studie för att ytterligare undersöka detta är planerad till våren år 2006.

TACK

Ett stort, varmt tack till...

... alla katter som deltagit i studien

... alla djurägare för ett osjälviskt offrande av tid och arbete, vilket gjorde min studie möjlig

... Bodil för ett aldrig sinande engagemang, kunskap, glada tillrop och pep talk dag och natt

... Eva för klockren praktisk handledning, exemplarisk bilkörning i milslånga köer och sällskap till Stockholm

... Bitten för stort intresse, oslagbar klinisk handledning och goda råd i alla lägen

... veterinärer och djursjukvårdare på Djurkliniken i Farsta Centrum och

Regiondjursjukhuset Bagarmossen för utlånande av lokal och instrument samt för en stor mängd hjälp och gott humör

... Karin Ullman för rekordsnabba analyser

... Jenny, Linda, Lotta, och Mattias för klartänkthet, hjälp, förståelse, skratt och sällskap sena kvällar

LITTERATURFÖRTECKNING

- Addie DD, Paltrinieri S, Pedersen NC. 2004. Recommendations from workshops of the second international feline coronavirus/feline infectious peritonitis symposium
- Addie DD, Schaap IAT, Nicolson L & Jarrett O. 2003. Persistence and transmission of natural type I feline coronavirus infection. *Journal of General Virology* 84, 2735-2744.
- Addie DD, Jarrett O. 1998. Feline Coronavirus infection. In: Greene, CE (ed) *Infectious diseases of the dog and cat*. WB Saunders, s 58-69
- Addie DD, Jarrett O. 1995. Control of Feline Coronavirus Infections in Breeding Catteries by Aerotesting, Isolation, and Early Weaning. *Feline Practice*, vol 23, nr 3, s 92-95
- Addie DD, Jarrett O. 1992. A study of naturally occurring feline coronavirus infections in kittens. *Vet rec* 130, s 133-137
- Andrew SE. 2000. Feline Infectious Peritonitis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, vol 30, nr 5, september 2000, s 987-1000
- den Boon JA, Snijder EJ, Chirnside ED, de Vries AA, Horzinek MC, Spaan WJ. 1991. Equine arteritis virus is not a togavirus but belongs to the coronaviruslike superfamily. *J. virol* 65, s 2910-2920
- Dewerchin HL, Cornelissen E, Nauwynck HJ. 2005. Replication of feline coronaviruses in peripheral blood monocytes. *Arch Virol* (2005) 150: 2483–2500
- Fehr D, Bolla S, Herrewegh AA, Horzinek MC, Lutz H. 1996. Detection of feline coronavirus using RT-PCR: basis for the study of the pathogenesis of feline infectious peritonitis (FIP). *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 138, pp. 74–79.
- Foley JE, Poland A, Carlson J & Pedersen NC. 1997. Patterns of feline coronavirus infection and fecal shedding from cats in multiple-cat environments. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 210, 1307-1312.
- French BC. 2000. How Young Is Too Young? *CATS Magazine* feb 2000 (<http://www.breedlist.com/faq/young.html>)
- de Groot-Mijnes JD, van der Most RG, van Dun JM, te Lintelo EG, Schuurman NM, Egberink HF, de Groot RJ. Three-color flow cytometry detection of virus-specific CD4+ and CD8+ T cells in the cat. *J Immunol Methods*. 2004 Feb 1;285(1):41-54.
- Gunn-Moore DA, Gruffydd-Jones TJ, Harbour DA. 1998. Detection of feline coronaviruses by culture and reverse transcriptase-polymerase chain reaction of blood samples from healthy cats and cats with clinical feline infectious peritonitis. *Vet. Microbiol.* 62:193-205.
- Gut M, Leutenegger C, Huder JB, Pedersen N, Lutz H. 1999. One-tube fluorogenic reverse transcription-polymerase chain reaction for the quantitation of feline coronaviruses. *J Virol Methods* 77, 37-46.
- Herrewegh AA, Mähler M, Hedrich HJ, Haagmans BL, Egberink H, Horzinek MC, Rottier PJM, de Groot RJ. 1997. Persistence and evolution of feline coronavirus in a closed cat breeding colony. *Virology* 234, 349-363

- Herrewegh AA, de Groot RJ, Cepica A, Egberink HF, Horzinek MC, Rottier PJ. 1994. Detection of feline coronavirus RNA in feces, tissues, and body fluids of naturally infected cats by reverse transcriptase PCR.
- Horzenek MC, Lutz H. 2000. An Update On Feline Infectious Peritonitis. *Veterinary Science Tomorrow*.
- Hoskins JD. 1993. Coronavirus infection in cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 23:1-16
- Jacobse-Geels HEL, Daha MR, Horzinek MC. 1980. Isolation and characterization of feline C3 and evidence for the immune complex pathogenesis of feline infectious peritonitis virus. *J Immunol* 125: 1606–1610
- Kipar A, Baptiste K, Barth A, Reinacher M. 2005. Natural FCoV infection: cats with FIP exhibit significantly higher viral loads than healthy infected cats. *J Fel Med Surg*, in press.
- Kiss I, Kecskeméti S, Tanyi J, Klingeborn B & Belák S. 2000. Preliminary studies on feline coronavirus distribution in naturally and experimentally infected cats. *Res Vet Sci* , 68, 237-242.
- Nelson RW, Couto CG. 2003. *Small Animal Internal Medicine*. Third edition. Mosby.
- Pedersen NC. 1995: An overview of feline enteric coronavirus and infectious peritonitis virus infections. *Feline Practice*. 23(3), s7-20
- Pedersen NC, Sato R, Foley JE & Poland AM. 2004. Common virus infections in cats, before and after being placed in shelters, with emphasis on feline enteric coronavirus. *J Fel Med Surg*, 6, 83-88.
- Pedersen NC. 1987a. Coronavirus diseases (Coronavirus Enteritis, Feline Infectious Peritonitis) In *Diseases of the Cat*, ed. JHolzworth, pp. 193-214. Philadelphia: W. B. Saunders
- Pedersen, NC. 1987b. Virologic and immunologic aspects of feline infectious peritonitis virus infection. *Adv. Exp. Med. Biol.* 218:529–550.
- Ström Holst B, Karlstam E, Treiberg Berndtsson L. 2005a. Åtgärder vid FIP-utbrott i flerkattshushåll. *SVT* vol 57, nr 7, s19-25
- Ström Holst B, Ullman K, Karlstam E, Englund L, Thorén P & Belák S: Excretion of FCoV from cats diagnosed with FIP. *Comparative and emerging virus infections of dogs and cats*, Int Congress of Vet Virol, Liverpool, UK, 2005b, P4.
- Vennema H, Poland A, Floyd Hawkins K, Pedersen NC. 1995. A comparison of the genomes of FECVs and FIPVs and what they tell us about the relationships between feline coronaviruses and their evolution. *Feline Practice* 23, 40-44.
- Vennema H, Poland A, Foley J & Pedersen NC, 1998. Feline infectious peritonitis viruses arise by mutation from endemic feline enteric coronaviruses. *Virology*, 243, 150-157.

BILAGA 1

Poängskala för sannolikhetsdiagnos av FIP

Tolkning av resultat

0 - 125 poäng	FIP är osannolikt
125 - 200 poäng	FIP bör finnas med bland differentialdiagnoserna
≥ 200 poäng	FIP bör anses som den sannolikaste diagnosen

Observera att titervärden i punkt 14-17 baseras på resultat från ett amerikanskt laboratorium och skulle behöva anpassas till svenska förhållanden.

	Fynd	Poäng
1.	Återkommande febertoppar som inte svarar på antibiotika	10
2.	Vätskeutträde till bukhålan	10
3.	Vätskeutträde till brösthålan	5
4.	Vätskan (enl 2. och 3.) är gulaktig, mukös och fibrinös, med måttlig mängd makrofager och PMNs	5x 2. resp 3.
5.	Ikteriskt serum	5
6.	Palperbara, eller på ultraljud synliga, resistenser i mesenteriska lymfknutor, i njurar eller i ileum-caecum-colon-området	5
7.	Aspirat/biopsi från resistenser enl 6. uppvisar granulomatös inflammation	5x 6.
8.	Neurologiska störningar	15
9.	Neurologiska störningar med FCoV-titer i CSF ≥ 1:25	5x 8.
10.	Uveit i främre ögonkammaren eller retinit	10
11.	Uveit i främre ögonkammaren med fibrinutfällning i cornea	25
12.	Förhöjt serumglobulin	10
13.	Karakteristisk serum-elektrofores	15
14.	Antikroppstiter mot FCoV är neg till 1:25	0
15.	Antikroppstiter mot FCoV är 1:100 till 1:400	5
16.	Antikroppstiter mot FCoV är 1:1600	10
17.	Antikroppstiter mot FCoV är 1:3200 eller högre	20
18.	Katten kommer från raskattsuppfödning eller från en miljö med en stor mängd katter (katthem, djuraffär...)	3x total 1.-17.
19.	Katten är mellan 3 månader och 3 år gammal	2x total 1.-18.

(Pedersen 1995)