

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM PATOLOGIA CLÍNICA VETERINÁRIA**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DO CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM
PATOLOGIA CLÍNICA VETERINÁRIA**

ANA RITA LANCINI STUMPF

PORTO ALEGRE

2023

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM PATOLOGIA CLÍNICA VETERINÁRIA**

**SÍNDROME MIELODISPLÁSICA EM FELINO FeLV POSITIVO: REVISÃO
E RELATO DE CASO.**

Autor: Ana Rita Lancini Stumpf
Trabalho apresentado à Faculdade de
Veterinária como requisito parcial para
conclusão do Curso de Especialização em
Patologia Clínica Veterinária
Orientador: Naila Cristina Blatt Duda

PORTO ALEGRE

2023

CIP - Catalogação na Publicação

Lancini Stumpf, Ana Rita
Síndrome mielodisplásica em felino FeLV positivo:
revisão e relato de caso / Ana Rita Lancini Stumpf. --
2023.
40 f.
Orientadora: Naila Cristina Blatt Duda.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Veterinária, Curso de especialização em patologia
clínica veterinária, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. vírus da leucemia felina. 2. alterações
hematológicas. 3. neoplasias hematopoiéticas. 4.
avaliação citológica de medula óssea. I. Blatt Duda,
Naila Cristina, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

RESUMO

O vírus da leucemia felina (FeLV) é um retrovírus presente na população doméstica de felinos em todo o mundo e que possui alta prevalência no Brasil. Essa infecção está associada a uma variedade de doenças como neoplasias, supressão da medula óssea e imunodeficiência. As doenças mais comuns associadas ao FeLV são tumores, imunodepressão, desordens hematopoiéticas, doenças imunomediadas e outras síndromes como neuropatias, desordens reprodutivas e *fading kitten syndrome*. Apesar do vírus estar associado a linfomas e leucemias, a grande maioria dos gatos infectados são atendidos devido aos sinais clínicos relacionados a anemia e/ou imunodepressão. Alterações hematopoiéticas, principalmente citopenias, causadas pela supressão da medula óssea são achados comuns em gatos infectados pelo FeLV. Essa supressão da medula óssea pode ser devido às neoplasias hematopoiéticas (desordens mieloproliferativas), incluindo linfomas e as leucemias. O objetivo desse trabalho foi desenvolver uma revisão sucinta e completa sobre o FeLV, com base na literatura recente juntamente com o relato de caso de um felino positivo para FeLV com histórico prévio de linfoma e que desenvolveu posteriormente síndrome mielodisplásica diagnosticada através da avaliação da medula óssea e múltiplas análises do sangue periférico.

Palavras chave: vírus da leucemia felina; alterações hematológicas; neoplasias hematopoiéticas; avaliação citológica de medula óssea.

ABSTRACT

Feline Leukemia Virus (FeLV) is a retrovirus found in domestic cats worldwide. This infection is associated to a wide variety of diseases, including neoplasias, bone marrow suppression and immunodeficiency. The most common pathologies associated to FeLV are tumors, immunodepression, hematopoietic disorders, immune mediated diseases and other syndromes such as neuropathies, reproductive disorders and fading kitten syndrome. Apart from the fact that the virus is associated to lymphomas and leukemias, the great majority of the infected cats seek veterinary attendance because of anemia and immunodepression. Hematopoietic disorders, especially cytopenia, caused by bone marrow suppression are common in cats infected with FeLV. Such bone marrow suppression can be caused by hematopoietic neoplasms, including leukemia. The aim of this work is to perform a concise yet complete review on FeLV based on recent literature together with a case report of a cat who tested positive for FeLV, with history of lymphoma and which developed myelodysplastic syndrome characterized through the evaluation of bone marrow and multiple analyses of the peripheral blood.

Keywords: feline leukemia virus, hematopoietic disorders; hematopoietic neoplasms; bone marrow cytological evaluation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Presença de blastos de provável origem eritroide (seta preta), além de metarrubríctos e rubríctos (ponta de seta) no sangue periférico de um felino com Síndrome Mielodisplásica (SMD). Coloração com panótico rápido, aumento de 1000x.....	26
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Avaliação hematológica realizada no momento do primeiro atendimento e respectivos intervalos de referência para a espécie.....	24
Tabela 2 - Avaliações hematológicas realizadas durante o tratamento da SMD e respectivos intervalos de referência para a espécie	27

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	10
2.1 Prevalência.....	10
2.2 Transmissão e patogênese.....	11
2.3 Sinais Clínicos.....	14
2.4 Neoplasias.....	14
2.5 Distúrbios hematopoiéticas.....	15
2.5.1 Anemia.....	16
2.5.2 Anormalidades plaquetárias.....	16
2.5.3 Anormalidades leucocitárias.....	16
2.6 Neoplasias hematopoiéticas.....	18
2.7 Imunossupressão e infecções secundárias	18
2.8 Doenças imunomediadas.....	19
2.9 Diagnóstico.....	19
2.9.1 Detecção do antígeno p27 no sangue.....	21
2.9.2 Ensaio de imunofluorescência (IFA).....	21
2.9.3 Isolamento do vírus em cultivo celular.....	21
2.9.4 RT-PCR.....	22
2.9.5 Detecção do FeLV proviral no sangue (DNA-PCR).....	23
2.9.6 Detecção de anticorpos neutralizantes FeLV.....	23
2.10 Prognóstico.....	24
3 RELATO DE CASO.....	25
4 DISCUSSÃO.....	29
5 CONCLUSÃO.....	33
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34

1 INTRODUÇÃO

O vírus da leucemia felina (FeLV) é um retrovírus presente na população doméstica de felinos em todo o mundo. Essa infecção está associada a uma variedade de doenças incluindo neoplasias, supressão da medula óssea e imunodeficiência (HARTMANN, 2012a). É uma doença contagiosa transmissível de forma horizontal através do contato entre gatos portadores e gatos susceptíveis. A principal fonte de infecção se dá através da saliva, pois gatos permanentemente infectados armazenam milhões de partículas virais na saliva (GOMES-KELLER et al.,2006a; GOMES-KELLER et al.,2006b).

A prevalência e importância do FeLV vem diminuindo nas últimas décadas devido aos programas de testagem e erradicação bem como o uso de vacinas (HARTMANN; HOFMANN-LEHMANN, 2020). A American Association of Feline Practitioners (AAFP) recomenda que todos os gatos sejam testados para FeLV assim que possível, principalmente em casos de exposição a animais infectados ou no aparecimento de quaisquer sinais clínicos que possam levar o clínico a suspeitar de positividade para FeLV (LITTLE et al., 2020).

Existem diferentes classificações para a infecção pelo FeLV, sendo elas: progressiva, regressiva, abortiva e infecção focal atípica, esta última caracterizada experimentalmente (HARTMANN; HOFMANN-LEHMANN, 2020).

Geralmente após um longo período de viremia assintomática, os felinos FeLV positivos começam a desenvolver sinais clínicos associados com a infecção. O aparecimento e desenvolvimento dos sinais clínicos são devido à múltiplos fatores que surgem da combinação do vírus e do hospedeiro (HARTMANN 2012b).

Gatos infectados com FeLV, e que não apresentam sinais clínicos, podem permanecer assintomáticos por meses a anos. Mesmo estando saudáveis durante esse período, ainda são contagiosos para outros gatos. Gatos com qualquer doença relacionada ao FeLV possuem prognóstico reservado. (AMORIM; NORSWORTHY, 2011).

O objetivo desse trabalho foi desenvolver uma revisão sucinta e completa sobre o FeLV, com base na literatura recente juntamente com o relato de caso de um felino com infecção pelo FeLV, histórico prévio de linfoma alimentar e que desenvolveu posteriormente síndrome mielodisplásica (SMD) com citopenia refratária e displasia de multilinhagem, diagnosticada através da avaliação da medula óssea e múltiplas análises do sangue periférico.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Prevalência

O FeLV já foi detectado em todas as regiões do mundo e apenas gatos de algumas ilhas de Galápagos estão livres da infecção (LEVY, 2000). Atualmente, os estudos de prevalência têm se focado nos países em desenvolvimento e em ilhas remotas, onde esta ainda é desconhecida. A taxa de infecção dos gatos de vida livre costuma ser de 1% a 8%, aumentando para 38% quando apenas gatos doentes são considerados (HARTMANN, 2012a).

Diferentes valores de prevalência já foram divulgados. Nos Estados Unidos, por exemplo, foram observadas incidências de 2,3% a 3,3%, (LEVY et al., 2006), na Europa 0,7% a 15,6% (HOFMANN- LEHMANN et al., 2018; SPADA et al., 2012; ENGLERT et al., 2012; HELLARD et al., 2011) e na Ásia e Austrália/Nova Zelândia 0,5% a 24,5% (WESTMAN et al., 2019). No Brasil, as taxas de animais positivos são muito variáveis. Estudos de prevalência já realizados indicam taxas de infecção desde 0,33% até 47,4% (RECHE et al., 1997; COSTA et al., 2017; LACERDA et al., 2017; TEIXEIRA et al.; 2007; POFFO et al., 2017 e BIEZUS et al., 2019).

Em um estudo realizado por Biezus et al., 2019, no estado de Santa Catarina, dos 274 gatos testados, a prevalência foi de 28,41% considerando gatos doentes e 9,89% quando apenas gatos saudáveis foram considerados. No estado do Espírito Santo, Gonçalves et al., 2021 encontraram uma taxa de prevalência de 42,6% do total de 70 animais testados para FeLV. Nesse último trabalho, no entanto, não existem dados sobre o estado de saúde dos animais no momento do teste. Em um trabalho realizado na Universidade Federal do Rio Grande do Sul, um total de 153 dos 493 gatos avaliados foram positivos pra FeLV (31%) (COSTA et al., 2017). No estado do Rio de Janeiro, 126 dos 1094 gatos testados para FeLV foram positivos, representando 11,52% dos animais, dos casos positivos, 70,63%, ou seja, 89 dos 126 gatos apresentava algum tipo de sinal clínico (ALMEIDA et al., 2012). Em Minas Gerais, Coelho et al., 2008 avaliaram por nested- PCR um total de 1072 gatos, sendo 464 doentes e 608 saudáveis. O DNA províral foi encontrado em 47,2% dos animais doentes e em 47,4% nos animais saudáveis.

A prevalência é influenciada por múltiplos fatores, como a densidade da população felina na região e localização geográfica (LUTZ et al., 2009), sexo, comportamento, status de saúde, raça, ambientes e origem (HARTMANN; HOFMANN-LEHMANN, 2020).

Ao contrário do que se observa nos estudos de prevalência do Brasil, muitos outros países já observam suas taxas caindo nas últimas décadas, principalmente na Europa e Estados Unidos. Existem muitas possibilidades que explicariam essa queda, mas os programas de testagem e de erradicação, principalmente antes da doação ou venda de animais, e o melhor entendimento da patogênese da doença parecem ser os fatores mais determinantes do que a vacinação (HARTMANN & HOFMANN-LEHMANN, 2020; HARTMANN, 2012a; LUTZ et al., 2009). No entanto, a prevalência de infecção é de difícil determinação, já que os testes diagnósticos são realizados de forma voluntária, e não existe uma agência central para agrupar os dados (LEVY et al., 2006).

Ainda sobre os estudos de prevalência, é importante ressaltar que, com raras exceções, esses estudos são realizados através de testes de detecção do antígeno p27 de ELISA ou imunocromatografia. No entanto, a patogênese da doença é complexa, e o antígeno p27 só pode ser encontrado nos animais com viremia excluindo aqueles que possuem a doença em sua forma regressiva, por isso os testes de prevalência podem ter valores subestimados (HARTMANN, 2012a).

2.2 Transmissão e patogênese

FeLV é uma doença contagiosa transmissível de forma horizontal através do contato entre gatos portadores e gatos susceptíveis. A principal fonte de infecção se dá através da saliva, pois gatos permanentemente infectados armazenam milhões de partículas virais na saliva (GOMES-KELLER et al., 2006a; GOMES-KELLER et al., 2006b). O comportamento felino que inclui desde brigas e mordidas, até um comportamento social afetivo, torna a forma de infecção pela saliva uma fórmula de sucesso (GOLDKAMP, et al., 2008; GLEICH et al., 2009). Partículas virais do FeLV também podem ser encontradas em baixas concentrações na urina e fezes de felinos infectados (CATTORI, et al., 2009; GOMES-KELLER, et al., 2009). Pulgas também parecem ser um agente transmissor em potencial, uma vez que o RNA viral do FeLV já foi detectado nas pulgas e também em suas fezes (VOBIS, et al. 2003)

Transmissão iatrogênica pode ocorrer através de agulhas contaminadas, instrumentos cirúrgicos e transfusões sanguíneas (LUTZ et al, 2009), e neste último caso através de gatos com infecção regressiva que são negativos nos testes de antígeno p27 (NESINA et al., 2015). Transmissão vertical também pode acontecer por via transplacentária ou no momento em que a gata lambe e amamenta seus filhotes (HARTMANN; HOFMANN-LEHMANN, 2020).

A infecção pelo FeLV normalmente inicia-se na orofaringe, replica nos tecidos linfoides locais, infectando linfócitos e monócitos, que por sua vez distribuem a infecção por todo o sistema linfoide. Nesta fase, uma resposta imune eficiente pode debelar a infecção, mas nos casos em que isso não ocorre, o vírus do FeLV chega à medula óssea e infecta os precursores celulares, o que resulta na liberação de neutrófilos e plaquetas infectadas na corrente sanguínea (HARTMAN; HOFMANN-LEHMANN, 2020). Uma vez que as células da medula óssea, que possui alta taxa de multiplicação, são infectadas, a viremia se desenvolve rapidamente em algumas semanas (LUTZ et al., 1983). Em alguns casos, o sistema imune dos felinos controla com eficiência o desenvolvimento e a manutenção da viremia, e nesses casos os felinos geralmente não possuem riscos de desenvolver a infecção (LUTZ et al., 2009). Esses gatos não eliminam a infecção pelo vírus na sua totalidade, o que explicaria a presença de anticorpos neutralizantes por um grande período de tempo, mesmo quando não ocorreram novas exposições virais (LUTZ et al., 2009).

Após o contato com o vírus do FeLV, a infecção pode seguir 4 caminhos diferentes dependendo da qualidade da resposta imune de cada gato, e essa definição ocorre normalmente em 12 semanas e atualmente está dividida em: infecção progressiva; infecção regressiva; infecção abortiva e infecção focal ou atípica. (HARTMANN; HOFMANN-LEHMANN, 2020). Estudos antigos sugeriam que um terço dos gatos que viviam em ambientes com outros gatos positivos para o FeLV se tornariam persistentemente infectado (infecção progressiva) e dois terços eliminariam a infecção de forma definitiva (HOOVER; MULLINS, 1991). Atualmente já se sabe que, uma vez infectados, os gatos permanecem infectados por toda sua vida mesmo sem apresentar viremia (HARTMANN, 2012b).

Na infecção progressiva, o vírus se replica extensivamente nos tecidos linfoides, na medula óssea, nas mucosas e nos tecidos glandulares (ROJKO et al., 1979). Esses animais possuem imunidade específica para o FeLV insuficiente, com níveis de anticorpos neutralizantes extremamente baixos ou indetectáveis (BEATTY et al., 2011). Esses animais permanecem infectados e infectantes pelo resto de suas vidas, e desenvolvem doenças associadas ao vírus do FeLV, que em um determinado momento tornam-se fatais (HARTMANN; HOFMANN-LEHMANN, 2020).

A infecção regressiva é acompanhada de uma resposta imune efetiva, e a replicação viral e viremia são contidas antes de atingir a medula óssea. Esses gatos não chegam a desenvolver viremia, ou eventualmente a eliminam (BEATTY et al., 2011). No entanto, permanecem infectados por toda sua vida, uma vez que o genoma proviral está inserido nas suas células (CATTORI et al., 2006). Esse DNA proviral que permanece nas células do

hospedeiro não é traduzido em proteínas, o que faz com que os resultados dos testes utilizados na rotina como ELISA e IFA sejam negativos, uma vez que eles detectam o antígeno viral p27 (HARTMANN, 2012b).

Gatos com infecção regressiva não excretam FeLV e, portanto, não são infecciosos para outros gatos, mas, por conterem o DNA proviral, podem transmitir o vírus via transfusão sanguínea (NESINA et al., 2015). No entanto, a viremia pode ser ativada em casos que levam a imunossupressão, e se isso ocorrer, ele passa a ter partículas virais na saliva, se transformando em um potencial transmissor sujeito também às doenças associadas ao FeLV. O risco de reativação da viremia diminui conforme o tempo vai passando (ROJKO et al., 1982), mas ela pode ocorrer mesmo depois de muito anos da infecção (HELPER-HUNGERBUEHLER et al., 2010). As infecções regressivas podem ser reativadas, por exemplo, durante a gestação, devido à imunossupressão promovida pela progesterona, e durante a lactação (PACITTI et al., 1986). Em alguns gatos, a infecção regressiva parece ser responsável pelo surgimento de linfomas (STUTZER et al., 2011) e supressão de medula óssea, assim como já ocorre na forma progressiva (STUTZER et al., 2010).

A infecção abortiva ocorre em animais imunocompetentes, que impedem a replicação viral ainda nos tecidos linfoides locais. Esses gatos nunca irão se tornar virêmicos (HOFMANN-LEHMANN et al., 2007), e os métodos diretos de identificação viral nunca serão positivos. O único sinal de que eles foram expostos ao vírus da FeLV será a presença de anticorpos específicos (HARTMANN & HOFMANN-LEHMANN, 2020).

A infecção focal ou atípica é restrita a certos tecidos, como glândula mamária, bexiga, olhos, baço, linfonodos ou intestino delgado. Gatas com infecção atípica nas glândulas mamárias podem transmitir o vírus via leite para seus filhotes (PACITTI et al., 1986). A produção do antígeno p27 pode ser intermitente ou baixa em felinos com FeLV atípica, por isso esses animais podem apresentar resultados fracamente positivos ou alternar entre positivo e negativo nos testes de antígeno. Alguns gatos podem testar positivo para antígeno p27, mas negativo para o isolamento do vírus ou PCR proviral, dependendo da sensibilidade do teste (JARRETT et al., 1991). Infecções focais podem ser a razão de resultados confusos (HARTMANN; HOFMANN-LEHMANN, 2020).

2.3 Sinais Clínicos

Geralmente após um longo período de viremia assintomática, os felinos FeLV positivos começam a desenvolver sinais clínicos associados com a infecção. As patologias

mais comuns associadas ao FeLV são tumores, imunodepressão, desordens hematopoiéticas, doenças imunomediadas e outras síndromes como neuropatias, desordens reprodutivas e *fading kitten syndrome*. O aparecimento e desenvolvimento dos sinais clínicos nos animais FeLV positivos são resultado dos múltiplos fatores que surgem da combinação do vírus e do hospedeiro (HARTMANN, 2012b).

Apesar do vírus estar associado a linfomas e leucemias, a grande maioria dos gatos infectados buscam atendimento veterinário por conta de anemia ou imunodepressão. Em trabalho realizado com 8.642 gatos no hospital escola North American, várias coinfeções, como FIV, PIF, doenças do trato respiratório superior, mycoplasma e estomatite foram os achados mais frequentes (15%), seguido de anemia (11%), linfoma (6%), leucopenia ou trombocitopenia (5%) e leucemia ou doenças mieloproliferativas (4%) (COTTER, 1990).

O fator mais importante no que se refere à patogênese da doença é provavelmente a idade em que os gatos foram infectados (HOOVER et al., 1976). Os filhotes desenvolvem uma importante atrofia tímica após a infecção (*fading kitten syndrome*), resultando em uma severa imunossupressão e morte precoce. Na medida em que os gatos envelhecem, eles adquirem uma resistência progressiva, e quando gatos mais velhos tornam-se infectados, eles tendem a desenvolver a forma abortiva ou regressiva da doença ou, nos casos em que a infecção é progressiva, costumam apresentar sinais menos intensos e um período sem sintomatologia mais longo (LEVY, 2000). No entanto, aproximadamente 50% dos gatos adultos desenvolvem a doença quando infectados (AMORIM; NORSWORTHY, 2011).

Independente da presença ou ausência de sinais clínicos, todos os gatos FeLV positivos possuem uma resposta imune diminuída e retardada. O prognóstico para os gatos infectados é grave, e a maioria irá desenvolver alguma doença relacionada ao FeLV, sendo que 70% a 90% dos animais vão a óbito entre 18 meses e 3 anos (HARDY et al., 1976).

2.4 Neoplasias

Linfomas são os tumores mais comuns nos gatos infectados pela FeLV. Esses animais possuem uma probabilidade 62 vezes maior de desenvolver linfomas do que animais não infectados (HARTMANN, 2012b). Apesar do linfoma ser o tumor mais frequentemente induzido pelo vírus da FeLV, outras neoplasias não hematopoiéticas também já foram relatadas. Doenças mieloproliferativas são menos comuns e nem sempre estão associadas com FeLV (LOUWERENS et al., 2005), mas diferentes tipos de leucemias agudas já foram descritas e classificadas conforme sua apresentação celular. (LUTZ et al., 2009).

Aproximadamente 80% dos felinos com linfoma e leucemias são FeLV positivos (COTTER et al., 1975; HARTMANN, 2012b). No Brasil, um estudo feito por Cristo et al., em 2018 observou que 56,6% dos gatos avaliados com linfoma eram FeLV positivo, e os mesmos autores, em 2019, correlacionaram gatos FeLV positivos como sendo causadores de 78,4% dos casos de leucemia (CRISTO et al., 2019).

O mecanismo pelo qual o FeLV causa malignidade é explicado pela inserção do genoma viral próximo a um oncogene da célula do hospedeiro (normalmente *myc*), resultando em ativação e super expressão do oncogene. Esse efeito leva a uma proliferação celular descontrolada e a falta de uma resposta imune eficiente resulta em malignidade (HARTMANN, 2012a).

Desde 1980 observa-se no mundo uma redução da prevalência de viremia nos casos de linfoma felino, e esse resultado é muito provavelmente uma consequência da diminuição da prevalência da infecção pelo vírus da FeLV como resultado dos programas de vacinação, testagem e programas de eliminação (HARTMANN, 2012a). No entanto, DNA proviral do FeLV já foi detectado em animais negativos para o antígeno do FeLV (JACKSON et al, 1993), sugerindo que o vírus pode estar associado a uma maior porcentagem de linfomas do que se sabe (HARTMANN, 2012). A incorporação dos genes provirais do FeLV nas células de animais com a forma regressiva da doença implica em oncogênese viral (JACKSON et al., 1993), interrompendo ou inativando genes celulares das células infectadas (HARTMANN & HOFMANN-LEHMANN, 2020).

2.5 Distúrbios hematopoiéticas

Desordens hematopoiéticas, principalmente citopenias, causadas pela supressão da medula óssea são achados comuns em gatos infectados por FeLV. Essa supressão da medula óssea pode ser causada por neoplasias hematopoiéticas (desordens mieloproliferativas), incluindo as leucemias (HARTMANN, 2012a)

Alterações hematológicas associadas ao FeLV incluem: anemia (regenerativa ou não regenerativa), neutropenia (persistente, transitória ou cíclica), anormalidades plaquetárias (trombocitopenia e anormalidades na função plaquetária), anemia aplásica (pancitopenia) e síndrome semelhante à panleucopenia felina. Na maioria desses mecanismos patogênicos onde a supressão da medula óssea ocorre pela presença do FeLV, a replicação ativa do vírus é necessária. No entanto já foram observados casos em que gatos com antígeno negativo, ou

seja, na forma regressiva da doença, também tiveram o vírus do FeLV como responsável pela supressão da medula óssea (HARTMANN, 2012b).

Nos gatos com infecção regressiva o genoma proviral do FeLV pode interromper ou inativar genes celulares das células infectadas. Além disso, as funções celulares dos progenitores mielomonocíticos que contêm o genoma proviral e dos fibroblastos que promovem o microambiente da medula óssea podem ser alterados. Por último, o genoma proviral do FeLV pode causar desordens na medula óssea, induzindo a expressão de antígenos na superfície das células e resultando em uma destruição celular imunomediada (HARTMANN 2012b).

2.5.1 Anemia

Anemia é a principal desordem não neoplásica que ocorre nos gatos FeLV positivos (GLEICH; HARTMANN, 2009). Dessas, apenas 10% são regenerativas (SHELTON; LINENBERGER, 1995) e estão normalmente relacionadas a infecções secundárias ou destruição imunomediada (SCOTT et al., 1973; KOCIBA, 1986). As demais anemias não regenerativas são causadas pelos efeitos supressivos que o vírus provoca na medula óssea como resultado da infecção primária das células tronco hematopoiéticas e da infecção das células estromais que constituem o ambiente das células hematopoiéticas. Outra forma de anemia não regenerativa não correlacionada aos efeitos do vírus na eritropoiese que também pode ser observada é a anemia da inflamação crônica, promovida pela alta quantidade de citocinas inflamatórias (HARTMANN, 2012a).

2.5.2 Anormalidades plaquetárias

A infecção por FeLV pode levar a trombocitopenia, sendo responsável também por reduzir a meia vida das plaquetas e diminuir sua função (HARTMANN, 2012a).

Trombocitopenia ocorre secundária à diminuição da produção devido à supressão medular provocada pelo FeLV ou ainda por infiltrados leucêmicos. As plaquetas abrigam proteínas do FeLV após infecção, e os megacariócitos são alvos frequentes da infecção progressiva do FeLV (HARTMANN, 2011).

Trombopatias nos gatos infectados por FeLV envolvem mudanças não apenas na quantidade, como também no tamanho, formato e função das plaquetas, pois o FeLV replica nas plaquetas e pode alterar sua função e reduzir sua meia vida (HARTMANN 2012a).

Macroplaquetas com função comprometida e viabilidade diminuída são comuns em gatos infectados (SPARKES; PAPASOULIOTIS, 2012).

2.5.3 Anormalidades leucocitárias

Neutropenia e linfopenia são achados comuns em animais infectados pelo FeLV. Adicionalmente, uma síndrome semelhante à panleucopenia felina (*panleukopenia-lyke syndrome*) já foi descrita nesses animais (HARTMANN, 2012a)

Linfopenia ocorre como resultado direto da replicação do vírus nos linfócitos, e os gatos afetados podem desenvolver atrofia tímica e esgotamento das zonas paracorticais dos linfonodos (HARTMANN, 2012a).

Neutropenia é comum nos gatos infectados pelo FeLV (BROWN; ROGERS, 2001) e normalmente acontece sozinha ou acompanhada de outras citopenias. Em alguns casos, hipoplasia mieloide de todos os estágios granulocíticos é observada, sugerindo infecção dos precursores de neutrófilos. Em alguns gatos infectados pelo FeLV, uma pausa pode ocorrer no estágio em que ocorre a maturação de mielócitos e metamielócitos. Nos casos em que a neutropenia responde a terapia com glicocorticoide, sugere-se o envolvimento de mecanismos imunomediados (HARTMANN, 2012b).

Gatos com neutropenia normalmente apresentam febre recorrente ou infecção bacteriana persistente. Alguns gatos apresentam gengivite persistente sem apresentar os clássicos sinais de inflamação, como hiperemia e exsudado purulento, uma vez que neutrófilos são necessários para que essa resposta inflamatória aconteça. Além da neutropenia, neutrófilos de gatos infectados por FeLV sofrem diminuição das suas funções quimiotáticas e fagocíticas (HARTMANN, 2012a).

A síndrome semelhante à panleucopenia felina (*panleukopenia-lyke syndrome*), também conhecida como enterite associada ao FeLV (FAE) ou mieloblastopenia, consiste em uma severa leucopenia (<3000 células/ μ l) com enterite e destruição das criptas do epitélio intestinal que imita a panleucopenia felina, causada pela infecção do vírus da panleucopenia felina (FPV) (LUTZ et al., 1995). Essa síndrome tem sido referenciada como FAE também nos gatos com infecção progressiva, pois os sinais clínicos observados são normalmente gastrointestinais, incluindo diarreia com sangue, vômito, ulcerações orais ou gengivites, anorexia e perda de peso (KIPAR et al., 2001). No entanto, não está claro se a síndrome está ou não associada ao vírus do FeLV, pois pode existir a possibilidade de uma co-infecção do vírus da síndrome da leucopenia felina. Uma vez que nos gatos experimentalmente infectados

pelo FeLV, que morreram com a síndrome semelhante a panleucopenia felina foi possível observar a presença do vírus de FPV no intestino dos animais através de microscopia eletrônica bem como detectar seus antígenos (LUTZ et al., 1995; KIPAR et al., 2001).

2.6 Neoplasias hematopoiéticas

As neoplasias hematopoiéticas ou desordens mieloproliferativas, incluindo a leucemia, podem levar a aplasia de medula óssea. A síndrome mielodisplásica, que é caracterizada por citopenia na circulação periférica e células displásicas na medula óssea é considerada com o pré estágio da leucemia mieloide aguda (LMA). A mielofibrose é outra causa de aplasia de medula óssea, e é caracterizada pela proliferação anormal de fibroblastos resultante de um estímulo crônico da medula óssea, como o que acontece na regeneração das células hiperplásicas ou neoplásicas na medula óssea causadas pelo FeLV. Nos casos mais severos, todo o endóstio dentro da cavidade medular pode ser obliterado (HARTMANN, 2011).

2.7 Imunosupressão e infecções secundárias

Animais com FeLV progressiva desenvolvem uma imunossupressão similar à causada pelo HIV humano. O mecanismo pelo qual o vírus destrói o sistema imune ainda é pouco compreendido, da mesma forma que não se sabe por que alguns animais demonstram um grau maior de imunodepressão do que outros. O que se sabe é que gatos FeLV positivos podem ter maiores chances de infecções concomitantes causadas por bactérias, vírus, fungos ou protozoários do que gatos negativos, mas poucos estudos existem para que possamos provar que essas infecções são realmente ligadas ao FeLV (HARTMANN, 2012b).

A resposta imune humoral primária e secundária para antígenos específicos é diminuída e tardia em gatos FeLV positivos. Em alguns estudos de vacinas foi observado que os gatos infectados não conseguiram montar uma resposta imune adequada como os animais não infectados. Esses estudos comprovaram que a proteção contra doenças trazidas por vacinas nesses animais não é completa e nem comparável à dos gatos saudáveis. Nesses casos, uma vacinação mais frequente deve ser considerada (HARTMANN, 2012b).

2.8 Doenças imunomediadas

Ao mesmo tempo em que o vírus do FeLV causa imunossupressão, ele pode levar a doenças imunomediadas ocasionadas por uma resposta imune exacerbada. A resposta imunomediada mais comum é a hipergammaglobulinemia causada por uma resposta excessiva de anticorpos contra infecções crônicas persistentes. Os anticorpos produzidos não são neutralizados, o que pode levar à formação de complexos antígeno-anticorpo. Esses imunocomplexos normalmente se depositam nos leitos capilares mais finos, ocasionando glomerulonefrite, poliartrite, uveíte e vasculite (HARTMANN, 2012b).

No FeLV, enquanto o estímulo à resposta humoral específica diminui, um aumento não específico de IgG e IgM é observado. A perda da atividade das células T, combinada com a formação de complexos antígeno-anticorpo, promove uma resposta imune desequilibrada (PEDERSEN, 1998).

Algumas doenças imunomediadas já descritas em gatos FeLV positivos incluem anemia hemolítica imunomediada (KOHN et al., 2006), glomerulonefrite (ANDERSON; JARRETT, 1971), uveíte com deposição de imunocomplexos na íris e corpo ciliar (BRIGHTMAN et al., 1991) e poliartrite (PEDERSEN, 1991).

2.9 Diagnóstico

O controle do FeLV em uma população de gatos deve ser realizado pela testagem, isolamento dos animais infectados e a vacinação dos animais suscetíveis à doença. A identificação precoce dos gatos infectados pelo FeLV propicia a oportunidade de tratamento e prevenção da disseminação da doença (WILLETT; HOSIE, 2013).

A American Association of Feline Practitioners recomenda que todos os gatos sejam testados para FeLV assim que possível, principalmente em casos de exposição a animais infectados ou no aparecimento de quaisquer sinais clínicos que possam levar o clínico a suspeitar de positividade para FeLV (LITTLE et al., 2020).

Hofmann-Lehmann; Hartmann (2020), recomendam testagem para todos os animais suspeitos de infecção por FeLV, gatos doentes que tenham sido encaminhados para consulta veterinária, gatos saudáveis antes de serem vacinados, gatos com histórico de FeLV desconhecidos, para detecção de animais virêmicos em ambientes com muitos gatos, e antes de introduzir um novo gato em um ambiente em que já existem outros animais.

Em alguns países, testes rápidos para detecção de anticorpos do vírus do FeLV (BOENZLI et al., 2014) e testes PCR provirais *inhouse* (WILKES et al., 2015; WILKES et al., 2018) já estão disponíveis, mas ainda não foram feitos estudos suficientes que comprovem sua eficácia (LITTLE et al., 2020).

Animais positivos para FeLV devem realizar um segundo teste, uma vez que a doença possui grande consequência clínica, principalmente quando o gato está classificado como baixo risco para positividade (ex: animais saudáveis e sem acesso à rua). Nesses casos, a chance de um falso positivo é maior do que nos animais considerados de risco (ex: animais doentes e com acesso à rua). Falsos positivos são normalmente resultado de má conduta na realização do teste ou falha do teste, no entanto, resultados negativos costumam ser confiáveis, principalmente em gatos saudáveis e pertencentes à população de baixo risco. A exceção seria os casos de contato e infecção recentes onde não houve tempo hábil para a formação de antígenos detectados nos testes rápidos. A maioria dos animais testa positivo dentro de 30 dias depois da infecção, mas em alguns casos esse período pode ser maior (LITTLE et al., 2020).

2.9.1 Detecção do antígeno p27 no sangue

A maioria dos testes realizados em clínicas para FeLV detecta antígeno viral no sangue dos animais, e o teste pode ser realizado com sangue total, soro ou plasma. O alvo desses testes é a proteína do capsídeo viral p27, que é a proteína mais abundante no plasma dos animais virêmicos (WILLETT; HOSIE, 2013). Esses testes são baseados no princípio da imunocromatografia ou ELISA (LITTLE et al., 2020), e possuem alta taxa de sensibilidade para gatos antigênicos, chegando próximo de 100%, embora a taxa de especificidade desses testes possa ser baixa. Aproximadamente 10% dos gatos infectados pelo FeLV será antígeno negativo (infecções regressivas) e, portanto, indetectáveis nos testes baseados na detecção de antígenos. Para esses gatos, técnicas mais sensíveis como a PCR serão necessárias (WILLETT; HOSIE, 2013; HOFMANN-LEHMANN et al., 2001). É importante ressaltar que esses testes não fazem reação cruzada com anticorpos maternos ou vacinação prévia para FeLV, uma vez que buscam antígenos e não anticorpos (LITTLE et al., 2020).

Qualquer resultado positivo ou questionável para antígeno p27 deve ser confirmado com um segundo teste para detecção do mesmo antígeno (p27), preferencialmente de uma marca diferente ou em um laboratório de referência através de ELISA quantitativa. Ou, ainda, alternativamente, o envio de amostra de saliva para realização de RT-PCR (para detecção da

presença de RNA viral) ou sangue em EDTA (para realização de PCR proviral) (HOFMANN-LEHMANN; HARTMANN, 2020).

Se o resultado positivo for confirmado, a viremia está presente e o gato é considerado transmissor da doença no momento do teste e este animal deve ser testado novamente após seis semanas. Se ainda permanecer positivo, o animal deve ser retestado em outras seis semanas para que possa ser determinado se ele é persistentemente infectado ou possui viremia transitória (infecção regressiva) (HOFMANN-LEHMANN; HARTMANN, 2020).

Um resultado negativo indica que o animal não estava virêmico no momento da realização do teste, e isso quer dizer que ele pode não ter sido exposto ao vírus do FeLV, ser imune ao FeLV (previamente vacinado), possuir viremia transitória (infecção regressiva), ter a forma abortiva da doença ou estar em um estágio muito recente da infecção onde ainda não é possível identificar os antígenos. Gatos negativos devem ser retestados em seis semanas (HOFMANN-LEHMANN; HARTMANN, 2020).

2.9.2 Ensaio de imunofluorescência (IFA)

O ensaio de imunofluorescência (IFA) é baseado na observação de que em gatos virêmicos, os granulócitos, linfócitos e plaquetas contêm componentes do gene gag que podem ser detectados por anticorpos específicos no esfregaço sanguíneo (HARDY et al., 1973). Animais positivos no IFA normalmente são persistentemente infectados. Em gatos com baixa contagem de leucócitos ou plaquetas, pode haver resultado falso negativo na IFA (LUTZ et al., 2009). Eosinófilos possuem a tendência de se ligar aos conjugados utilizados na IFA, o que pode gerar falso positivos se as lâminas não forem lidas com cuidado (FLOYD et al., 1983).

2.9.3 Isolamento do vírus em cultivo celular

É considerado o padrão ouro para diagnóstico de FeLV, uma vez que detecta a infectividade do vírus (JARRET, 1964). Mas por ser um teste complexo e de difícil execução, não é normalmente utilizado na rotina clínica (LUTZ et al., 2009).

2.9.4 RT-PCR

A detecção do RNA viral trouxe um grande passo para o diagnóstico do FeLV (TANDON et al., 2005). Para esse exame podemos utilizar sangue total, soro, plasma, saliva ou fezes (LUTZ et al., 2009). A RT-PCR pode detectar infecção nos casos em que o FeLV encontra-se confinado em determinados tecidos, quando somente o RNA viral pode ser encontrado na circulação (FIGUEIREDO; ARAUJO JR., 2011).

No entanto, sua indicação são as mesmas já descritas nos testes de detecção de antígeno p27, mas devido ao seu alto custo e o tempo para sua realização, ele não costuma ser utilizado como teste de triagem ou em animais de forma individual, mas é indicado para confirmação dos testes positivos para o antígeno p27 ou para confirmação daqueles testes em que restaram dúvidas sobre o resultado. Apesar de possuírem a mesma indicação, o teste de RT-PCR pode identificar na saliva a presença do RNA viral duas semanas antes da detecção do antígeno p27 no sangue (HOFMANN-LEHMANN; HARTMANN, 2020).

Uma grande vantagem do RT-PCR é a realização de um pool de amostras de saliva de vários animais, pois o teste é suficientemente sensível para detectar a presença de um único animal positivo em até 30 amostras diferentes, então o seu uso é extremamente útil quando o objetivo é escanear a presença de algum animal positivo em abrigos ou gatis (GOMES-KELLER et al., 2006a; LUTZ et al., 2009). Se na análise desse conjunto de amostras o resultado for positivo, todos os animais deverão ser testados individualmente, seja por RT-PCR, seja por teste de antígeno p27 (HOFMANN-LEHMANN; HARTMANN, 2020).

Quando o resultado for positivo, o animal deve ser retestado em seis semanas e, se ainda permanecer positivo, ser novamente testado após novas seis semanas para que possa ser determinado se ele é persistentemente infectado ou possui viremia transitória (infecção regressiva), a exemplo do que já é preconizado para os animais positivos no teste de antígeno p27. (HOFMANN-LEHMANN; HARTMANN, 2020).

Um resultado negativo indica, assim como no teste de antígeno p27, que o animal não estava virêmico no momento da realização do teste, o que quer dizer que ele pode não ter sido exposto ao vírus do FeLV, ser imune ao FeLV (previamente vacinado), possuir viremia transitória (infecção regressiva), ter a forma abortiva da doença ou ter sido recentemente infectado e ainda não ocorreu antigenemia. No entanto é importante ressaltar que enquanto o teste de antígeno p27 costuma detectar a presença do antígeno de 3-6 semanas após a infecção, o RT-PCR, já consegue identificar o RNA uma semana após a infecção (HOFMANN-LEHMANN;HARTMANN, 2020).

2.9.5 Detecção do FeLV proviral no sangue (DNA-PCR)

O teste de detecção de DNA proviral é indicado como um teste confirmatório nos casos em que o teste do antígeno p27 demonstrou ser positivo ou questionável, e para atestar a ausência de gatos em infecção regressiva nos abrigos e gatis, ou ainda para testar doadores de sangue com teste de antígeno p27 negativo (HOFMANN-LEHMANN;HARTMANN, 2020).

Nos casos em que há detecção de DNA proviral, o gato foi exposto ao vírus do FeLV e pode ter tanto a forma progressiva como a regressiva da doença. Neste caso, um teste de antígeno p27 deve ser realizado para diferenciar a forma da infecção. Se o teste de DNA proviral for negativo, o gato não foi infectado pelo vírus e não possui nenhuma forma da doença (HOFMANN-LEHMANN; HARTMANN, 2020).

Resultados falsos positivos podem ocorrer em casos de contaminação laboratorial em ambos os teste de PCR (RNA viral e DNA proviral), por isso é de extrema importância a escolha de laboratórios de referência confiáveis (HOFMANN-LEHMANN;HARTMANN, 2020).

2.9.6 Detecção de anticorpos neutralizantes FeLV

Nos gatos com a forma abortiva da doença, a detecção de anticorpos é a única forma de indicar que houve a exposição ao vírus do FeLV, no entanto essa forma da doença não é relevante epidemiologicamente, uma vez que os gatos com essa forma de infecção não são transmissores do vírus, não desenvolvem sinais clínicos relacionado ao FeLV e não correm o risco de ter o vírus reativado de alguma forma. Resultados falsos positivos podem ocorrer em casos de contaminação laboratorial, por isso é de extrema importância a escolha de laboratórios confiáveis (HOFMANN-LEHMANN; HARTMANN, 2020).

A detecção de anticorpos neutralizantes pode ser útil para caracterizar as chances de o animal desenvolver as formas progressivas e regressivas da doença, uma vez que a maioria dos gatos com a forma regressiva da doença possui uma forte resposta imune humoral, com grande quantidade de anticorpos neutralizantes, enquanto os gatos com a forma progressiva da doença possuem baixos níveis de anticorpos e baixa resposta imune humoral (HOFMANN-LEHMANN; HARTMANN, 2020).

Nenhuma das vacinas atuais para FeLV no mercado induzem resposta imune que geram anticorpos neutralizantes. Essas vacinas protegem contra infecções porque estimulam a imunidade celular (HOFMANN-LEHMANN et al., 2007).

A busca por diferentes antígenos do FeLV que pudessem levar ao desenvolvimento de um teste rápido que identificasse anticorpos contra FeLV levou à descoberta do mais promissor deles, o antígeno p15E. Em gatos naturalmente infectados, o teste de ELISA p15E demonstrou 77,1% de sensibilidade e 85,6% de especificidade quando comparada ao PCR proviral (BOENZLI et al., 2014). Espera-se que no futuro o uso desse antígeno em testes rápidos juntamente com o antígeno p27 leve a um melhor reconhecimento da exposição dos felinos ao vírus do FeLV, pois enquanto o teste de anticorpos deve ser positivo em gatos com a forma regressiva ou abortiva da doença, o teste de antígeno irá identificar os gatos na forma progressiva da doença (HOFMANN-LEHMANN; HARTMANN, 2020).

Recentemente um teste rápido para detecção de anticorpos para o vírus do FeLV foi introduzido no mercado europeu (BOENZLI et al., 2014). No entanto, seu uso recente não nos permite afirmar o quanto a sua utilização na rotina clínica irá nos auxiliar verdadeiramente no diagnóstico do FeLV (HOFMANN-LEHMANN; HARTMANN, 2020).

2.10 Prognóstico

Gatos infectados com FeLV e que não apresentam sinais clínicos podem permanecer assintomáticos por meses a anos. Mesmo estando saudáveis durante esse período, ainda são contagiosos para outros gatos. Gatos com qualquer doença relacionada ao FeLV possuem prognóstico reservado. Os com doenças mieloproliferativas possuem uma taxa de sobrevivência de seis meses quando terapia agressiva de quimioterápicos é usada, e em raros casos essa sobrevivência pode ser maior (AMORIM; NORSWORTHY, 2011).

3 RELATO DE CASO

Um felino fêmea, sem raça definida, resgatado com aproximadamente um ano de idade, pesando 5 kg, foi atendido em consultório particular apresentando hiporexia, diarreia e desnutrição. Como exames complementares foram solicitados ultrassonografia abdominal, hemograma, bioquímicos (albumina, alanina aminotransferase (ALT), creatinina, fosfatase alcalina, ureia, gama glutamil tranferase (GGT), proteínas totais, globulinas) e teste de imunoenensaio rápido para o diagnóstico de FIV e FeLV (Snap FIV/FeLV Combo Test, Idexx Laboratories, EUA). Na ultrassonografia foram observados espessamento de alças intestinais, com o duodeno medindo até 0,29 cm e linfonodos cólico e mesentérico aumentados. O hemograma evidenciou anemia normocítica normocrômica, discreto desvio à esquerda regenerativo e presença de corpúsculos de Heinz (40%) (Tabela 1). Nos exames bioquímicos não foram observadas alterações.

Tabela 1 – Avaliação hematológica realizada no momento do primeiro atendimento e respectivos intervalos de referência para a espécie.

	Valores de referência para a espécie*	Primeiro atendimento
Eritrócitos ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	5 – 10	4,01
Hemoglobina (g/dL)	8 – 15	6,6
Hematócrito (%)	24 – 45	21
VCM (fL)	39 – 55	52,36
CHCM (%)	30 – 36	31,42
RDW (%)	17 – 22	
Proteína plasmática total (g/L)	6 – 8	7
Leucócitos totais (μL)	5.500 – 19.500	9.100
Blastos	-	-
Mielócitos	0	0
Metamielócitos	0	0
Bastonetes	0 – 300	364
Neutrófilos segmentados	2.500 – 12.500	6370
Eosinófilos	100 – 750	0
Basófilos	0	0
Monócitos	50 – 850	0
Linfócitos	1.500 – 7.000	2366
Linfócitos atípicos	-	0
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	200.000 – 300.000	225.000
Metarrubricitos	-	0
Obs.: Presença de corpúsculos de Heinz 40%		

Fonte: a própria autora; * Valores de referência do laboratório.

O resultado do teste rápido para FIV/FeLV demonstrou antigenemia para FeLV. Foi realizada biopsia de fragmentos de linfonodos mesentéricos e encaminhados para exame histopatológico. O diagnóstico foi de linfoma folicular centroblastico e iniciou-se o tratamento quimioterápico com o protocolo COP a base de ciclofosfamida, vincristina e prednisona, perfazendo um total de 15 sessões por um período de um ano. Após esse período o animal entrou em remissão por 17 meses, sendo acompanhado através de revisões clínicas e exames hematológicos periódicos, cujos resultados apresentaram-se dentro dos valores de referência. Ao final desse período de 17 meses, observou-se leucopenia por neutropenia, sendo prescrito tratamento imunossupressivo a base de prednisolona (4mg/kg, VO, 1 x ao dia por 10 dias e após a cada 72 horas, uso contínuo) e uso de antirretroviral (Raltegravir - 80mg/kg, VO, BID, também de forma contínua), porém sem resposta clínica. No hemograma do dia 0¹ foram encontrados linfócitos atípicos e 11% de corpúsculos de Heinz (Tabela 2).

Diante da ausência de resposta ao tratamento e do histórico prévio de infecção pelo FeLV e linfoma alimentar, foi solicitada punção e avaliação da medula óssea. A avaliação citológica apresentou quantidade adequada de espículas, ausência de estoque de ferro e celularidade normal para a idade; relação mieloide:eritroide (M:E) reduzida; megacariócitos em quantidade normal, porém com predomínio de formas imaturas e displásicas; hiperplasia da série eritroide com maturação completa, mas com presença de alterações displásicas na linhagem e acentuada elevação da população imatura (24,2%); discreta anisocitose e policromasia de eritrócitos maduros e hipoplasia da série mieloide com maturação incompleta. Demais células em quantidade e morfologia normais e não sendo observados microorganismos. Os achados demonstraram hiperplasia eritroide com diseritropoiese, hipoplasia mieloide com disgranulopoiese e dismegacariocitopoiese, sendo compatíveis com Síndrome Mielodisplásica (SMD) e classificada como citopenia refratária com displasia de multilinhagem.

Após a realização do exame, novo hemograma (Tabela 2, dia 19) demonstrou anemia normocítica normocrômica, com presença de eritrócitos nucleados (Figura 1) e leucopenia por neutropenia. No 42º dia, as alterações hematológicas persistiram e foram ainda observados blastos de provável origem eritroide (17%) (Figura 1). Devido à grave neutropenia foi prescrito filgrastim, na dose de 5µg/kg durante três dias, o que resultou na melhora no número de neutrófilos (Tabela 2, dia 49).

¹ Devido aos inúmeros exames realizados durante todo o período de remissão, consideramos para esse relato como dia 0 o momento em que aparecem alterações significativas no hemograma.

Diante da ausência de melhora nas variáveis hematológicas, manteve-se o tratamento anterior com prednisolona (4mg/kg, VO, a cada 48h) e ratelgravir (80mg/kg, VO, BID) e adicionou-se a ciclosporina (25mg/kg, VO, a cada 48h) e citosina arabinosídeo (Citarabina[®], 100mg/m², SID durante quatro dias seguidas de aplicações semanais). Entretanto o paciente continuou apresentando anemia normocítica normocrômica e leucopenia por neutropenia persistentes, e devido à isso optou-se pela suspensão da citosina arabinosídeo. Em alguns exames também foi possível observar a presença de linfopenia. Depois de seis meses a partir do início das alterações hematológicas e diversas transfusões sanguíneas, o paciente apresentou piora no quadro clínico (Tabela 2, dia 84) e veio a óbito.

Figura 1 – Presença de blastos de provável origem eritroide (seta preta), além de metarrubricitos e rubricitos (ponta de seta) no sangue periférico de um felino com Síndrome Mielodisplásica (SMD). Coloração com panótico rápido, aumento de 1000x.

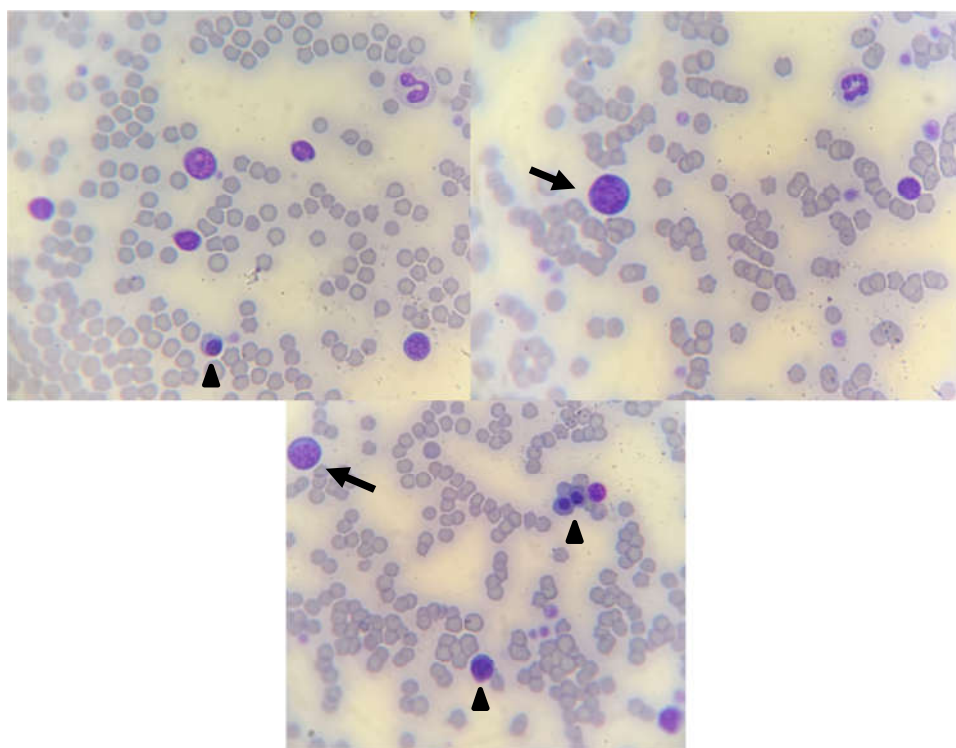


Tabela 2 - Avaliações hematológicas realizadas durante o tratamento da SMD e respectivos intervalos de referência para a espécie.

Variáveis	Valores de referência	Momento da análise						
		Dia 0	Dia 19	Dia 42	Dia 49	Dia 56	Dia 78	Dia 84
Eritrócitos ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	05 – 10	5,31	4,64	4,01	3,07	2,1	3,18	6,25
Hemoglobina (g/dL)	08 – 15	8,6	7,8	6,7	5,5	3,5	5	9,3
Hematócrito (%)	24 – 45	27	24	21	18	11	16	29
VCM (fL)	39 – 55	50,85	51,72	52,37	58,63	52,38	50,31	46,4
CHCM (%)	30 – 36	31,85	32,5	31,9	30,56	31,82	31,25	32,07
RDW (%)	17 – 22	18,6	20,3	22	20,4	20,2	23,5	22
Proteína plasmática total (g/L)	6 – 8	8,3	8	8,2	8	7,5	8	6,8
Leucócitos totais (μL)	5.500 – 19.500	4.600	3.400	3.600	8.000	8.200	2.500	18.000
Blastos	0	0	0	612	800	5.576	800	0
Mielócitos	0	0	0	0	0	0	0	0
Metamielócitos	0	0	0	0	0	0	0	0
Bastonetes	0 – 300	0	0	0	0	0	0	180
Neutrófilos segmentados	2.500 – 12.500	966	748	216	2.560	1.066	1.325	17.100
Eosinófilos	100 – 750	46	34	36	0	0	0	0
Basófilos	0	0	0	0	0	0	0	0
Monócitos	50 – 850	46	136	0	0	164	0	0
Linfócitos	1.500 – 7.000	3.542	2.482	2.736	4.640	1.394	375	720
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	200.000 – 300.000	360.000	294.000	276.000	200.000	120.000	204.000	260.000
Metarrubricitos	-	-	35	31	202	98	120	3
Observações		Presença de corpúsculos de Heinz 11%						

4 DISCUSSÃO

Linfomas são os tumores mais comuns nos gatos infectados pelo FeLV (HARTMANN, 2012b). Aproximadamente 80% dos felinos com linfoma e leucemias são FeLV positivos (COTTER, 1975; HARTMANN, 2012b). No Brasil, um estudo feito por Cristo et al. (2018) observou que 56,6% dos gatos avaliados com linfoma eram FeLV positivo, e os mesmos autores, em 2019, correlacionaram gatos FeLV positivos como sendo causadores de 78,4% dos casos de leucemia (CRISTO et al., 2019). As desordens mieloproliferativas, apesar de menos comuns são as principais causadoras de supressão da medula óssea e, conseqüentemente, resultam em citopenias periféricas (LOUWERENS et al., 2005; HARTMANN, 2012a). Em felinos FeLV positivos pode ocorrer progressão para leucemia mieloide aguda (LMA) (STOKOL, 2022).

Alterações hematológicas associadas ao FeLV incluem anemia (regenerativa ou não regenerativa), neutropenia (persistente, transitória ou cíclica), anormalidades plaquetárias (trombocitopenia e anormalidades na função plaquetária), anemia aplásica (pancitopenia) e síndrome semelhante à panleucopenia felina (HARTMANN, 2012b). No presente relato, foi observado anemia não regenerativa e neutropenia persistente durante toda a evolução clínica do animal, com exceção dos hemogramas do dia 49, em que os valores de neutrófilos estavam dentro dos valores de referência devido ao uso de estimulador de colônia granulocítica, e que resultou no aumento do número de neutrófilos devido ao mecanismo do fármaco (Tabela 2). Em alguns casos a neutropenia é responsiva à terapia com glicocorticoide, sugerindo o envolvimento de mecanismos imunomediados (HARTMANN, 2012b). No nosso caso, apesar da utilização de glicocorticoides, não se observou melhora da neutropenia. Gatos com neutropenia normalmente apresentam febre recorrente ou infecção bacteriana persistente, mas isso também não foi observado em nosso relato. Linfopenia foi observada em apenas alguns hemogramas (Tabela 2, dia 56 e 78) o que, segundo Hartmann (2012a), pode ocorrer como resultado direto da replicação do vírus nos linfócitos, mas também como resposta a terapia com glicocorticoides.

A avaliação da medula óssea é indicada em diversas situações, como em casos de anemia não regenerativas e neutropenia persistentes, justificando a realização do procedimento nesse paciente (JAIN, 1993). Neste relato a avaliação citológica da medula óssea demonstrou celularidade normal para a idade, apesar da leucopenia e anemia presentes no hemograma. Nas síndromes mielodisplásicas é comum a medula óssea possuir celularidade normal ou aumentada em resposta ao aumento da produção celular das linhagens mieloides e

eritroides, que por sua vez ocorrem em resposta à perda, destruição ou consumo celular (RAZA et al., 1995). Apesar da produção aumentada, as citopenias podem permanecer no sangue periférico, uma vez que as células defeituosas sofrem apoptose e morrem antes de serem liberadas na circulação, o que caracteriza a hematopoiese ineficiente (HOFF et al., 1991).

A relação mieloide:eritroide (M:E) observada neste relato foi de 0,03, considerada como reduzida, devido à hiperplasia eritroide e hipoplasia granulocítica. Esse achado corrobora com Hoff et al. (1991), que afirma que uma relação M:E diminuída indica hiperplasia eritroide, hipoplasia mieloide ou a combinação de ambos. Na série eritroide observou-se maturação completa, porém com alterações displásicas, desvio à esquerda e diseritropoiese. Na série mieloide e megacariocítica também foram observadas alterações displásicas, caracterizando disgranulopoiese e dismegacariocitopoiese, respectivamente. A diseritropoiese é caracterizada por alterações na maturação e/ou morfologia eritroide, resultando em eritropoiese ineficaz, apesar do estímulo presente na linhagem eritroide na medula óssea, a contagem total de eritrócitos no sangue periférico permanece diminuída (HARVEY, 2012). Em estudo realizado por Turinelli e Gavazza (2018), onde foram avaliadas 152 medulas ósseas de felinos, a diseritropoiese foi frequentemente associada a anemia (36,4% dos casos), bicitopenia (27,3%) ou pancitopenia (27,3%) no sangue periférico, e caracterizada pela presença de anormalidades morfológicas das células eritroides e maturação anormal.

A disgranulopoiese é definida pela presença de maturação e/ou morfologia anormal dos granulócitos, somados a uma granulopoiese ineficaz, o que resulta em neutropenia no sangue periférico mesmo quando a medula óssea apresenta constante estímulo na linhagem granulocítica. Ocorre geralmente em animais com síndrome mielodisplásica (SMD) e leucemia mieloide aguda (LMA) e é comumente encontrada em animais FeLV positivos (HARVEY, 2012). No presente relato o paciente apresentou anemia não regenerativa e neutropenia persistentes, que podem ser explicadas pela diseritropoiese e disgranulopoiese, que resultam em eritropoiese e granulopoiese inefetivas, respectivamente.

A displasia dos megacariócitos ou dismegacariocitopoiese também é frequentemente encontrada nos animais com SMD ou LMA (HARVEY, 2012).

As síndromes mielodisplásicas (SMD) são um grupo de distúrbios hematológicos clonais adquiridos já descrito em cães, gatos, cavalos e humanos, que tem origem a partir de uma mutação genética das células tronco hematopoiéticas (WEISS, 2010). Consiste em um grupo heterogêneo de desordens neoplásicas caracterizadas por citopenias periféricas,

principalmente anemia não regenerativa e trombocitopenias e medula óssea com celularidade normal a hiper celular com alterações displásicas (NIMER, 2008). Deve ser diferenciada da dismielopoiese secundária à doenças, exposição à drogas e toxinas ou como alteração congênita (WEISS, 2010).

Assim como ocorre nos humanos, uma proliferação clonal de células hematopoiéticas já foi observada em dois terços dos felinos com SMD, portanto pode ser considerada como uma condição pré leucêmica, existindo a possibilidade de se transformar em LMA nos felinos (HISASUE et al., 2001). Ainda, os indivíduos com infecção pelo FeLV e SMD podem desenvolver neoplasias linfoides (MAGGIO et al., 1978). O paciente do presente caso apresentou inicialmente linfoma e após a remissão desenvolveu SMD, sugerindo uma importante relação entre essas duas condições.

O *Animal Leukemia Study Group* (JAIN et al., 1991) recomenda que a porcentagem de blastos não linfoides na medula óssea seja menor que 30% do número total de células nucleadas para que ocorra a classificação de SMD, enquanto que para a LMA o total de blastos não linfoides deve ser igual ou maior que 30% do total de células nucleadas (JAIN, 1991). No entanto, a Organização Mundial da Saúde (OMS) modificou o valor de 30% para 20% quando se trata de neoplasias mieloides humanas (SWERDLOW et al., 2008). Ao contrário das publicações humanas, a maioria das publicações veterinárias ainda utiliza o valor de 30% de blastos para o corte na classificação entre SMD e LMA, e apenas recentemente vem se adotando o novo valor de 20% (JUOPPERI et al, 2011; STOKOL, 2022). Essa nova classificação ocorre na medida que se busca o melhor tratamento para os pacientes humanos que possuem valores de blastos entre 20% e 30%, uma vez que dentro dessa diferença podemos encontrar pacientes com SMD avançada, LMA proeminente e ainda alguns já com início clássico de LMA (NIMER, 2008). Na experiência de Stokol (2022), a diferença no ponto de corte de 20% ou 30% de blastos, parece não ser importante uma vez que no momento do diagnóstico da LMA a porcentagem de blastos é muito maior do que 30%, ficando em torno de 60%. Neste relato o número de blastos estava exatamente entre esses dois valores, uma vez que apresentou 26,6% de blastos e foi classificado como síndrome mielodisplásica, com citopenia refratária e displasia de multilinhagem. O momento da coleta da medula óssea pode ter sido realizado durante o processo de transição da SMD para LMA, uma vez que ainda não apresentava blastos no sangue periférico. Os blastos foram visualizados apenas 42 dias após a coleta da medula óssea, reforçando a necessidade de novo mielograma nesse período para verificar se houve uma modificação no padrão celular e possível transformação para LMA, porém o mesmo não foi realizado.

As SMD foram classificadas pelo grupo *French-American-British* e mais recentemente modificada pela OMS e adaptada para a Medicina Veterinária. Essa classificação adaptada sugere 5 categorias de acordo com o tipo e as características displásicas e porcentagem de mieloblastos presente. São elas: citopenia refratária, SMD com excesso de blastos (5-30%), SMD sem classificação, LMA (>30% de blastos) e, por fim, SMD com citopenia refratária com displasia de multilinhagem com ou sem sideroblastos, que foi a classificação utilizada neste relato. Essa última é caracterizada por alterações displásicas em todas as linhagens hematopoiéticas, porém sem aumento no número de blastos da medula óssea e múltiplas citopenias no sangue periférico (WEISS, 2010), o que não condiz totalmente com o observado nesse caso, já que o felino apresentou mais de 20% de blastos e bicitopenia no sangue periférico. Esses achados reforçam a dificuldade de se diferenciar uma SMD de uma LMA. Esse fato não é uma exclusividade da veterinária e o diagnóstico das neoplasias mieloides em humanos também é complexo. Adicionalmente a essa dificuldade de classificação, podemos incluir a falta de anticorpos marcadores para células e tecidos felinos, a reação cruzada com outras espécies e a falta de estudos que validem esses anticorpos (WEEDEN et al, 2016).

Os gatos com SMD com citopenia refratária possuem um prognóstico melhor do que os gatos classificados com anemia refratária por excesso de blastos (WEISS, 2010). Apesar de um prognóstico reservado, gatos com SMD com citopenia refratária respondem melhor à terapia e possuem uma expectativa de sobrevida maior do que aqueles classificados com SMD com excesso de blastos que, por sua vez possuem uma tendência maior de progressão para LMA (WEISS, 2005). No entanto, essa diferença é difícil de ser comprovada, uma vez que a maioria dos trabalhos são realizado com grupos estatisticamente muito pequenos (HISASUE et al., 2001).

5 CONCLUSÃO

O diagnóstico precoce da infecção por FeLV possibilita a instituição de tratamento adequado às doenças relacionadas ao vírus e às doenças secundárias, permitindo uma melhor qualidade de vida e um prolongamento da expectativa de vida. Além disso, a testagem precoce dos animais permite tomada de decisão quanto à vacinação e isolamento nos casos positivos, prevenindo a transmissão e, assim, diminuindo a longo prazo a prevalência da doença. A identificação e classificação das síndromes mielodisplásicas é importante para o diagnóstico e para o desenvolvimento de protocolos terapêuticos mais adequados, uma vez que existem poucos estudos na literatura sobre a eficácia dos tratamentos já instituídos. Outro desafio é a diferenciação entre as síndromes mielodisplásicas e as leucemias mieloides agudas, o que denota a importância de mais estudos para que possam ser melhor compreendidas e melhor caracterizadas na Medicina Veterinária.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMORIM DA COSTA, F. V.; NORSWORTHY, G. D. Feline leukemia virus diseases. *In*:NORSWORTHY, G. D. (Ed.). **The feline patient**. 4th ed. Ames: Wiley-Blackwell, 2011. p.184-186.

ALMEIDA, N. R., et al. Prevalence of feline leukemia virus infection in domestic cats in Rio de Janeiro. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, n.14, p. 583-586, 2012.

ANDERSON, L. J.; JARRETT, W. F. Membranous glomerulonephritis associated with leukaemia in cats. **Research in Veterinary Science**, n. 12, p. 179-180, 1971.

BEATTY, J. A., et al. Markers of feline leukaemia virus infection or exposure in cats from a region of low seroprevalence. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, n. 13, p. 927-933, 2011.

BIEZUS, G., et al. Prevalence of and factors associated with feline leukemia virus (FeLV) and feline immunodeficiency virus (FIV) in cats of the state of Santa Catarina, Brazil. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, n. 63, p. 17-21, 2019.

BOENZLI, E., et al. Detection of antibodies to the feline leukemia virus (FeLV) transmembrane protein p15E: an alternative approach for serological FeLV diagnosis based on antibodies to p15E. **Journal of Clinical Microbiology**, n. 52, p. 2046-2052, 2014.

BRIGHTMAN, A. H. 2nd; OGILVIE, G. K.; TOMPKINS, M. Ocular disease in FeLV-positive cats: 11 cases (1981-1986). **Journal of American Veterinary Medical Association**, n. 198, p. 1049-1051, 1991.

BROWN, M. R.; ROGERS, K. S. Neutropenia in dogs and cats: a retrospective study of 261 cases. **Journal of the American Animal Hospital Association**, n. 37, p. 131-139, 2001.

CATTORI V., et al. Rapid detection of feline leukemia virus provirus integration into feline genomic DNA. **Molecular and Cellular Probes**, n. 20, p. 172-181, 2006.

CATTORI, V., et al. The kinetics of feline leukaemia virus shedding in experimentally infected cats are associated with infection outcome. **Veterinary Microbiology**, n. 133, p. 292-296, 2009.

COELHO, F.M. et al., Naturally occurring feline leukemia virus subgroup A and B infections in urban domestic cats. **Journal of General Virology**, n. 89, p. 2799-2805, 2008.

COSTA, F. V. A., et al. Hematological findings and factors associated with feline leukemia virus (FeLV) and feline immunodeficiency virus (FIV) positivity in cats Leukaemia in Cats from southern Brazil. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, n. 37, p. 1531-1536, 2017.

COTTER, S. M.; HARDY, W. D. JR.; ESSEX, M. Association of feline leukemia virus with lymphosarcoma and other disorders in the cat. **Journal of American Veterinary Medical Association**, n. 166, p. 449-454, 1975.

COTTER, S. M. Feline viral neoplasia. *In*: GREENE, C. E. (Ed.). **Infectious diseases of the dog and cat**. 1th ed. Philadelphia:WB Saunders, 1990. p. 316-334.

CRISTO, T. G., et al. Feline Lymphoma and a High Correlation with Feline Leukaemia Virus infection in Brazil. **Journal of Comparative Pathology**, n. 166, p. 20-28, 2018.

CRISTO, T. G., et al. Feline Leukaemia Virus Associated with Leukaemia in cats in Santa Catarina, Brazil. **Journal of Comparative Pathology**, n. 170, p. 10-21, 2019.

ENGLERT, T., et al. Survey of the feline leukemia virus infection status of cats in Southern Germany. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, n. 14, p. 392-398, 2012.

FIGUEIREDO, A. S.; ARAÚJO JÚNIOR, J. P. Vírus da leucemia felina: análise da classificação da infecção, das técnicas de diagnóstico e da eficácia da vacinação com o emprego de técnicas sensíveis de detecção viral. **Ciência Rural**, v. 41, n. 11, p. 1952-1959, 2011.

FLOYD, K.; SUTER, P. F.; LUTZ, H. Granules of blood eosinophils are stained directly by anti immunoglobulin fluorescein isothio-cyanate conjugates. **American Journal of American Research**, n. 44, p. 2060-2063, 1983.

GLEICH, S.; HARTMANN, K. Hematology and serum biochemistry of feline immunodeficiency virus infected and feline leukemia virus-infected cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, n.23, p.552-558, 2009.

GLEICH, S. E.; KRIEGER, S.; HARTMANN, K. Prevalence of feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus among client-owned cats and risk factors for infection in Germany. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, n. 11, p. 985-992, 2009.

GOLDKAMP, C. E., et al. Seroprevalences of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus in cats with abscesses or bite wounds and rate of veterinarian compliance with current guidelines for retrovirus testing. **Journal of American Veterinary Medical Association**, n. 232, p. 1152-1158, 2008.

GOMES-KELLER, M. A., et al. Shedding of feline leukemia virus RNA in saliva is a consistent feature in viremic cats. **Veterinary Microbiology**, n.112, p. 11-21, 2006a.

GOMES-KELLER, M. A., et al. Detection of feline leukemia virus RNA in saliva from naturally infected cats and correlation of PCR results with those of current diagnostic methods. **Journal of Clinical Microbiology**, n. 44, p. 916-922, 2006b.

GOMES-KELLER, M. A., et al. Fecal shedding of infectious feline leukemia virus and its nucleic acids: a transmission potential. **Veterinary Microbiology**, n. 134, p.208-217, 2009.

GONÇALVES, H. J., et al. Prevalência de Leucemia Viral Felina (FeLV) e principais alterações hematológicas em felinos domésticos em Vila Velha, Espírito Santo. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 6, p. 1-8, 2021.

HARDY, W.D. JR. et al. Horizontal transmission of feline leukemia virus. **Nature**, v.244, p.266-269, 1973.

HARDY, W. D. JR et al. Biology of feline leukemia virus in the natural environment. **Cancer Research**, v. 36, n. 2, p. 582–588, Feb. 1976

HARTMANN K. Clinical aspects of feline immunodeficiency and feline leukemia virus infection. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, n.143, p. 190-201, 2011.

HARTMANN, K. Feline leukemia virus infection. *In*: GREENE, C. E. (Ed.). **Infectious diseases of the dog and cat**. 4th ed. St. Louis: Elsevier, 2012. p. 108-136a.

HARTMANN K. Clinical aspects of feline retroviruses: a review. **Viruses**, n.4, p. 2684-2710, 2012b.

HARTMANN, K.; HOFMANN-LEHMANN, R. What's new in feline leukemia virus infection. **Veterinary Clinical Small Animal**, n.50, p.1013-1036, 2020.

HARVEY, J. W. *Veterinary Hematology: a Diagnostic Guide and Color Atlas*. MO: Elsevier Saunders, 2012. 308p.

HELPER-HUNGERBUEHLER, A. K., et al. Dominance of highly divergent feline leukemia virus A progeny variants in a cat with recurrent viremia and fatal lymphoma. **Retrovirology**, n.7, p.14, 2010.

HELLARD, E., et al. When cats' ways of life interact with their viruses: a study in 15 natural populations of owned and unowned cats (*Felis silvestris catus*). **Preventive Veterinary Medicine**, n. 101, p. 250-564, 2011.

HISASUE, M., et al. Hematologic abnormalities and outcome of 16 cats with myelodysplastic syndromes. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 15, p. 471-477, 2001.

HOFF, B., et al. An appraisal of bone marrow biopsy in assessment of sick dogs. **Canadian Journal of comparative medicine**, v. 49, p. 34-42, 1991.

HOFMANN-LEHMANN R., et al., Feline Leukemia provirus load during the course of experimental infection and in naturally infected cats. **Journal of General Virology**, v. 82, p. 1589-1596, 2001.

HOFMANN-LEHMANN R., et al. Vaccination against the feline leukaemia virus: outcome and response categories and long-term follow-up. **Vaccine**, n.25, p.5531-5539, 2007.

HOFMANN-LEHMANN, R., et al. Feline leukemia virus infection: importance and current situation in Switzerland. **Schweiz Arch Tierheilkd**, n. 160, p. 95-105, 2018.

HOOVER, E. A., et al. Feline leukemia virus infection: age-related variation in response of cats to experimental infection. **Journal of the National Cancer Institute**, n.57, p. 365-369, 1976.

HOOVER, E. A.; MULLINS, J. I. Feline leukemia virus infection and diseases. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 199, n. 10, p. 1287-1297, Nov. 1991.

JACKSON, M.L., et a. Feline leukemia virus detection by immunohistochemistry and polymerase chain reaction in formalin-fixed, paraffin-embedded tumor tissue from cats with lymphosarcoma. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v.57, p.269-276, 1993.

JAIN, N. C., et al. Proposed Criteria for Classification of Acute Myeloid Leukemia in Dogs and Cats. **Veterinary Clinical Pathology**, v.20, n. 3, p.63-82, 1991.

JAIN, N.C. Essentials of Veterinary Hematology. 1. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. 417p.

JARRETT, W. F., et al. Transmission experiments with leukemia (lymphosarcoma). **Nature**, n. 202, p. 566-567, 1964.

JARRETT O., et al. Comparison of diagnostic methods for feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus. **Journal of American Veterinary Medical Association**, n.199, p.1362-1364, 1991.

JUOPPERI, T. A., et al. Prognostic markers for myeloid neoplasms: a comparative review of the literature and goals for future investigation. **Veterinary Pathology**, v. 48, p.182-197, 2011.

KIPAR, A., et al. Comparative examination of cats with feline leukemia virus-associated enteritis and other relevant forms of feline enteritis. **Veterinary Pathology**, n. 38, p. 359-371, 2001.

KOCIBA GJ. Hematologic consequences of feline leukaemia virus infection. In: Kirk R. W., Current veterinary therapy, Vol XIII Philadelphia: WB Saunders, 1986: 448.

KOHN, B., et al.. Primary immune-mediated hemolytic anemia in 19 cats: Diagnosis, therapy, and outcome (1998-2004). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, n. 20, p. 159-166, 2006.

LACERDA, L. C., et al. Feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus: frequency and associated factors in cats in northeastern Brazil. **Genetics and Molecular Research**, n. 16, p. 1-8, 2017.

LEVY, J. K. FeLV and non-neoplastic FeLV-related disease. *In*: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. (Ed.). **Textbook of veterinary internal medicine**. Philadelphia: WB Saunders, 2000. p. 424-432.

LEVY, J. K., et al. Seroprevalence of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus infection among cats in North America and risk factors for seropositivity. **Journal of American Veterinary Medical Association**, n. 228, p.371-376, 2006.

LITTLE, S. et al. 2020 AAFP Feline Retrovirus Testing and Management Guidelines. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, n.22, p.5-30, 2020.

LOUWERENS, M., et al. Feline lymphoma in the postline leukemia virus era. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, n. 19, p. 329-335, 2005.

LUTZ, H.; PEDERSEN, N. C.; THEILEN, G. H. Course of feline leukemia virus infection and its detection by enzyme-linked immunosorbent assay and monoclonal antibodies. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v. 44, n. 11, p. 2054-2059, Nov.1983.

LUTZ, H.; et al. Panleukopenia like syndrome of FeLV caused by co infection with FeLV and feline panleukopenia virus. **Veterinary Immunology Immunopathology**, n. 46, p. 21-33, 1995.

LUTZ, H. et al. Feline leukaemia. ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 11, n. 7, p. 565-574, July 2009.

MAGGIO, L. et al. Feline preleukemia: an animal model of human disease. *Yale Journal of Biology and Medicine*, n. 51, p.469-476, 1978.

NESINA, S., et al. Retroviral DNA—the silent winner: blood transfusion containing latent feline leukemia provirus causes infection and disease in naive recipient cats. ***Retrovirology***, v.12, p.105, 2015.

NIMER, S. D. Myelodysplastic syndromes. ***Blood***. v. 111, p.4841-4851, 2008.

PACITTI, A. M.; JARRETT, O; HAY, D. Transmission of feline leukaemia virus in the milk of a non-viraemic cat. ***Veterinary Record***, n. 118, p.118-381, 1986.

PEDERSEN, N. C. Feline leukemia virus infection. ***Feline husbandry, disease and management in the multiple cat environment*** 1991. p. 210-220.

PEDERSEN, N. C. Feline Leukemia Virus Infection. In: PEDERSEN, N. C. ***Feline infectious diseases***, Califórnia: American Veterinary Publications:1998.

POFFO, D., et al. Feline immunodeficiency virus (FIV), feline leukaemia virus (FeLV) and *Leishmania* sp. in domestic cats in the Midwest of Brazil. ***Pesquisa Veterinária Brasileira***, n. 37, p. 491-494, 2017.

RAZA, U. et al., Simultaneous assessment of cell kinetics and programmed cell death in bone marrow biopsies of myelodysplastics reveals extensive apoptosis as the probable basis for ineffective hematopoiesis. ***American Journal of Hematology***. v. 48, p. 143-154, 1995.

RECHE, A. J. R., et al. Estudo clínico da síndrome de imunodeficiência adquirida em gatos domésticos de São Paulo. ***Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science***, n. 34, p. 152-155, 1997.

ROJKO, J. L., et al. Pathogenesis of experimental feline leukemia virus infection. ***Journal of the National Cancer Institute***, n. 63, p. 759-768, 1979.

ROJKO, J. L., et al. Reactivation of latent feline leukaemia virus infection. ***Nature***, n.298, p.385-388, 1982.

SCOTT, D. W., et al. Autoimmune haemolytic anemia in the cat. ***Journal of the American Animal Hospital Association***, n. 9, p. 530-547, 1973.

SHELTON, G. H.; LINENBERGER, M. L. Hematologic abnormalities associated with retroviral infections in the cat. ***Seminars in veterinary medicine and surgery (small animal)***, n. 10, p.220-233, 1995.

SPADA, E., et al. Seroprevalence of feline immunodeficiency virus, feline leukaemia virus and *Toxoplasma gondii* in stray cat colonies in northern Italy and correlation with clinical and laboratory data. ***Journal of Feline Medicine and Surgery***, n. 14, p. 369-377, 2012.

SPARKES, A.; PAPASOULIOTIS, K. Feline retrovirus infections. *In*: DAY, M. J.; KOHN, B. (Ed.). **BSAVA Manual of canine and feline haematology and transfusion medicine**. 2nd ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, 2012. p. 149-157.

STOKOL, T. Acute Myeloid Leukemia. *In*: BROOKS, M. J. et al (Ed.). **Schalm's Veterinary hematology**. Wiley-Blackwell: 2022. p. 1656-1692.

STUTZER B., et al. Role of latent feline leukemia virus infection in nonregenerative cytopenias of cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, n. 24, p.192-197, 2010.

STUTZER B., et al. Incidence of persistent viraemia and latent feline leukaemia virus infection in cats with lymphoma. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, n. 13, p. 81-87, 2011.

SWERDLOW, S.H., et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (4th Edit.), International Agency for Research on Cancer, Lyon. p. 168-319, 2008.

TANDON, R. et al. Quantitation of feline leukaemia virus and proviral loads by TaqMan real time polymerase chain reaction. **Journal of Virological Methods**, n.130, p.124-132, 2005.

TEIXEIRA, B. M., et al. Ocorrência do vírus da imunodeficiência felina e do vírus da leucemia felina em gatos domésticos mantidos em abrigos no município de Belo Horizonte. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, n. 59, p. 939-942, 2007.

TURINELLI, V.; GAVAZZA, A. Retrospective study of 152 feline cytological bone marrow examinations: preliminary classification and ranges. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. n. 12, p. 1158-1168, 2018.

VOBIS, M., et al. The feline leukemia virus (FeLV) and the cat flea (*Ctenocephalides felis*). **Parasitology Research**, n.90, p. 132-134, 2003.

WEEDEN A.L., et al. Suspected myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm in a feline leukemia virus-negative cat. **Veterinary Clinical Pathology**. p. 1-10, 2016.

WEISS, D. J. Differentiating benign and malignant causes of lymphocytosis in feline bone marrow . **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v.19, p.855-859, 2005.

WEISS, D. J.; SELTON, R. K. Myelodysplastic Syndromes. *In*: BROOKS, M. J. et al (Ed.). **Schalm's Veterinary hematology**. Wiley-Blackwell: 2022. p. 1635-1655.

WESTMAN, M., et al. The diagnosis of feline leukaemia virus (FeLV) infection in owned and group-housed rescue cats in Australia. **Viruses**, n. 11, 2019.

WILKES R. P., et al. Rapid and sensitive detection of feline immunodeficiency virus using an insulated isothermal PCR-based assay with a point-of-need PCR detection platform. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, n. 27, p. 510-515, 2015.

WILKES R. P., et al. Rapid and sensitive insulated isothermal PCR for point-of-need feline leukaemia virus detection. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, n. 20, p. 362-369, 2018.

WILLETT B. J.; HOSIE M. J. Feline leukaemia virus: half a century since its discovery. **The veterinary Journal**. n. 195, p. 16-13, 2013.