



*Sveriges lantbruksuniversitet*  
Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap  
Institutionen för kliniska vetenskaper

# Betydelsen av koncentrationen av serum amyloid A (SAA) hos katt vid diagnostik av felin infektiös peritonit (FIP)

Anna Maria Estensson

*Uppsala*

*2012*

*Examensarbete inom veterinärprogrammet*

*ISSN 1652-8697  
Examensarbete 2012:53*

# Betydelsen av koncentrationen av serum amyloid A (SAA) hos katt vid diagnostik av felin infektiös peritonit (FIP)

Anna Maria Estensson

*Handledare: Bodil Ström Holst, Institutionen för Kliniska vetenskaper*

*Examinator: Bernt Jones, Institutionen för Kliniska vetenskaper*

*Examensarbete inom veterinärprogrammet, Uppsala 2012  
Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap  
Institutionen för Kliniska vetenskaper, avd för diagnostik och stordjur  
Kurskod: EX0239, Nivå X, 22,5hp*

*Online publication of this work: <http://epsilon.slu.se>*

*ISSN 1652-8697*

*Examensarbete 2012:53*

## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning.....	1
Summary.....	2
Inledning.....	3
Felint Coronavirus (FCoV).....	3
Patogenes.....	3
Diagnostik.....	4
Akutfasreaktionen.....	6
Akutfasproteiner.....	6
Syfte.....	8
Material och metod.....	9
Symptom hos de kliniskt sjuka katterna.....	11
Analys.....	12
Resultat.....	12
Diskussion.....	15
Slutsatser.....	16
Tack.....	17
Referenslista.....	18

## **SAMMANFATTNING**

Felint Coronavirus är ett virus som är mycket spritt i kattpopulationen. Andelen seropositiva raskatter ligger på 50-80% och andelen seropositiva huskatter på ca 15%. Raskatter är mer utsatta för viruset eftersom de oftast lever i grupp där smittrycket är högre. Coronavirus återfinns i många vävnader i kroppen hos den individ som är infekterad, men virusförökning sker endast i tarmceller. Hos vissa individer muterar dock viruset och får förmågan att föröka sig i makrofager. Då utvecklas felin infektiös peritonit (FIP), den dödliga formen av infektionen. FIP finns i två olika former, våt FIP som karakteriseras av effusion av proteinrik vätska till kroppshålor (ffa bukhålan) och torr FIP som karakteriseras av pyogranulom i olika organ. Vanliga kliniska tecken hos båda formerna av FIP är fluktuerande feber, avmagring och slöhet. Övriga kliniska tecken varierar beroende på vilka organ som är affekterade. Det är huvudsakligen kattens eget immunförsvar som avgör vilken form av sjukdomen katten utvecklar. För att ställa en säker diagnos på FIP krävs biopsier från aktuell/aktuella vävnader. Det kan enkelt genomföras vid obduktion, men på levande katt krävs ofta provlaparotomi vilket är mycket krävande för katten. I dagsläget är FIP därför en sannolikhetsdiagnos där många olika parametrar vägs in. Vid test för antikroppstiter för coronavirus får man endast svar på om katten har varit utsatt för viruset och inte om FIP kommer att utvecklas. I den här studien undersöktes möjligheten att använda serumkoncentrationen av Serum Amyloid A (SAA) i kombination med hög antikroppstiter för coronavirus för att ställa sannolikhetsdiagnosen på FIP. SAA är ett akutfasprotein som snabbt stiger i blodet vid inflammationstillstånd orsakat av t ex infektion eller trauma. Detta protein återgår sedan till normalvärden när inflammationen är över. Koncentrationen av SAA mättes i serum från 64 katter (varav 7 st med utvecklad FIP). Tanken var att se om det förekom skillnad i koncentrationen hos katter med FIP, friska katter med hög coronavirusstiter och katter med andra sjukdomstillstånd med liknande kliniska tecken som FIP. Vid jämförelse av koncentrationen SAA mellan katter med utvecklad FIP och kliniskt friska katter med högsta titern coronavirus fanns en markant skillnad. I undersökningen ingick alltför få katter för att dra säkra slutsatser men studien visar att koncentrationen SAA, i kombination med hög titer coronavirus och tydliga kliniska tecken förenliga med FIP, kan vara användbart vid diagnostisering av sjukdomen.

## SUMMARY

Feline Coronavirus (FCoV) is widely spread in the cat population. 50-80% of purebred cats are seropositive and approximately 15% of household cats. Purebred cats are more exposed to the virus since they often live in larger groups where the viral load is higher. During infection, FCoV spreads to many tissues in the body of the affected individual but the virus is only able to multiply within the intestinal epithelium. In some cases the virus can mutate and develop the ability to multiply within macrophages. When this mutation occurs the cat develop feline infectious peritonitis (FIP). FIP is divided into two categories, wet and dry FIP, depending on the manifestation. Wet FIP is characterised by protein rich effusion into body cavities (most commonly abdominal) and dry FIP is characterised by pyogranulomas in different organs in the body. Cats with both types of FIP often show clinical signs like fever, weight loss and lethargy. Other clinical signs depend on which organ that is affected. Which type of FIP the cat will develop largely depends on the cat's own immune system. To make a certain diagnosis of FIP, biopsies from affected organs should be examined. Biopsies can be obtained postmortem or by laparotomy in live cats, a procedure that is demanding for the cat. When evaluating serology, a high antibody titre only tells that the cat has been infected by FCoV and it is impossible to tell if the cat will develop FIP. Instead, different parameters are combined to estimate the probability of the disease. In this study the usefulness of the concentration of Serum Amyloid A (SAA) in serum in combination with a high antibody titre for coronavirus for diagnosing FIP was examined. SAA is an acute phase protein and the blood levels of this protein increase as a response to inflammation. Many conditions, like infection or trauma, can cause inflammation. When the inflammation has subsided the blood levels of SAA decrease and return to normal. In this study the levels of SAA were measured in serum from 64 cats (7 of these cats had a definitive diagnosis of FIP). The purpose was to compare the SAA-levels from cats with FIP, healthy cats with a high antibody titre and cats that had clinical signs that are related to FIP. A significant difference was found when comparing SAA-levels in serum from cats with FIP and healthy cats with a high antibody titre. The number of cats included in this study was low and the results are, because of that, inconclusive. The study indicates that SAA-levels in serum in combination with a high antibody titre for coronavirus could be useful in diagnosing FIP when the cat has clinical signs of the disease.

## **INLEDNING**

### **Felint Coronavirus (FCoV)**

Coronaviruset är ett enkelsträngat RNA-virus i helikal nukleokapsid med hölje (Quinn et al., 2002, Horzinek & Lutz, 2001). Storleken är 120-160 nm och viruset är nästan sfäriskt och har peplomerer i form av utskott. Därav namnet coronavirus (krona, solstrålar) (Quinn et al., 2002). Coronavirus tillhör familjen Coronaviridae tillsammans med torovirus. Viruset tar sig in i målceller genom plasmamembranfusion och replikationen sker i cellens cytoplasma (Olsen 1993). Viruset är relativt stabilt och kan klara sig i miljön i ca 4-6 veckor (Macy 2005). Coronaviruset är mycket smittsamt och sprids framför allt via fekal-oral smitta. Viruset kan även spridas via saliv och i vissa fall via aerosol eller kontaminerade föremål och kläder (Addie et al., 2004).

Risken för en katt att bli infekterad med FCoV beror huvudsakligen på kattens levnadsförhållanden. Katter som lever i grupp är mer utsatta och smitta är vanligare i flerkattshushåll. Ensamma utekatter gräver ned sin avföring medan katter som lever i samma hushåll ofta delar kattlåda/kattlådor. Addie & Jarett (1992) visar att 16% av ensamlevande katter är seropositiva medan 28% är seropositiva bland katter från flerkattshushåll. Viruset är mycket vanligt hos raskatter där andelen seropositiva individer varierar mellan 50-80%. Raskatter lever ofta i grupp hos uppfödare. Andelen seropositiva huskatter ligger runt 15% (Addie & Jarett, 1992). En studie genomförd av Ström Holst et al (2006), där det ingick 214 kliniskt friska svenska katter, visade att 65% av raskatterna var seropositiva medan andelen seropositiva bland raskatter var 17%.

### **Patogenes**

Tidigare trodde man att enteriskt coronavirus endast etablerade sig i tarmen hos värdjuret. En studie genomförd av Horzinek & Lutz (2001) visar dock att viruset sprider sig till flera vävnader i kroppen men att själva förökningen av virus sker i tarmceller. För att katten ska utveckla FIP krävs det att viruset muterar och får förmågan att föröka sig även i monocytter och makrofager (Horzinek & Lutz, 2001, Vennema et al., 1998).

Immunkomplex, som bildas av cirkulerande antikroppar och antigen, deponeras i kärlväggarna och ger vaskulära och perivaskulära skador pga vävnadsnekros och vaskulit (Horzinek & Lutz, 2001). De allvarliga kärlskadorna ger läckage av serum och proteiner ut till kroppshålor (Macy 2005). Det leder till bildandet av pyogranulom på organens serosaytor men också inne i vävnaderna runt kärlen (Kipar et al., 2005). Makrofagerna släpper ut inflammatoriska mediatorer som cytokiner, leukotriener och prostaglandiner som kan bidra till bildandet av pyogranulom (Horzinek & Lutz, 2001). Skadorna kan så småningom ge förbrukningkoagulopati och disseminerande intravasal koagulation (Nilsson 1993).

FIP brukar delas in i en våt (exsudativ) och en torr (granulomatös) form. Vilken form som uppkommer beror till stor del på kattens eget immunförsvar (Macy

2005). Om individen har en stark humoral immunitet och en svag eller obefintlig cellmedierad immunitet utvecklas i regel den våta formen. Om individen har normal humoral immunitet och en partiell cellmedierad immunitet utvecklas den torra formen (Berg et al., 2005).

Individer med våt FIP får ofta kraftig ascites men den proteinrika vätskan kan även läcka till pleura (ca 1/3 av katterna med den våta formen), perikardiet och skrotum. Diffus peritonit och pleurit med gulvitt, fibrinrikt exsudat och nekrotiska plack (0,5-3,0mm) är vanligt (Macy 2005, Israelsson 1997). Andra viktiga symptom är viktnedgång, anorexi, slöhet och fluktuerande feber som inte avhjälpas med antibiotika. Dyspné ses vid vätska i pleura (Macy 2005). Sjukdomsförloppet varar vanligast 1-6 veckor (Nilsson 1993)

Den torra formen karakteriseras av immunmedierade pyogranulom i olika organ. Pyogranulomen har ett nekrotiskt centrum som är omgivet av makrofager, neutrofiler, enstaka lymfocyter och plasmaceller (Israelsson 1997, Nilsson 1993). Primära målorgan är lever, njurar och visceral lymfknotor men även lungor, tarmar, ögon och hjärna kan infekteras. De kliniska symptomen beror på vilket/vilka organ som drabbas (Macy 2005). Sjukdomsförloppet varar vanligast 1-12 veckor (Nilsson 1993).

Risken för en infekterad katt att insjukna i FIP beror på många faktorer som immunförsvaret, ålder, genetiska egenskaper och miljön som den bor i. (Addie et al 1995, Quinn et al., 2002). Det är vanligt att yngre katter, som har ett sämre immunförsvaret, utvecklar sjukdomen. De flesta katter som insjuknar är yngre än två år. Virusets större möjlighet att föröka sig hos unga individer. Även katter med en ålder på 10 år eller mer har en ökad risk på grund av sitt nedsatta immunförsvaret (Barr 1998). En stor andel högfrekventa virusutsöndrare ger ökad incidens av FIP (Foley et al 1997). Virusutsöndrare kan detekteras med avföringsprover för detektion av virus med PCR. De tas vid fyra tillfällen med 7-10 dagars mellanrum. Avföringsprover kan inte användas för att diagnostisera FIP (SVA 2011).

Vissa katter sägs ha en genetisk känslighet för att utveckla FIP. Ärftligheten ligger runt 50% (Addie et al., 2004). Vissa uppfödare kan få anhopningar av FIP-fall i sin verksamhet vilket kan förklaras av den genetiska känsligheten tillsammans med de andra riskfaktorerna. Den symptomfria smittbärande katten kan utveckla FIP med kliniska symptom och dödlig utgång vid stress och nedsatt immunförsvaret (Macy 2005).

## **Diagnostik**

Hos levande katt är FIP en sannolikhetsdiagnos där många parametrar vägs in. En av de viktigaste är anamnesen. Det finns en ökad risk för FIP om katten är två år eller yngre eller om den är 10 år eller äldre. Bor katten i flerkattshushåll är risken större och även om katten har utsatts för stress av något slag t ex flytt, kastrering, födsel av kattungar och veterinärbesök.

Katter med FIP kan ha en mycket varierande symptombild. De vanligaste symptomen är anorexi, fluktuerande eller kronisk feber som inte svarar på

antibiotika, viktnedgång, dyspné, ascites/uppsvälld buk, depression, ikterus, njursvikt, diarré eller förstoppning, neurologiska symptom, personlighetsförändringar och ögonproblem (Macy 2005).

Vid misstanke om våt FIP kan man aspirera bukvätska för analys. Makroskopiskt är vätskan oftast gulaktig, genomskinlig till grumlig/fibrinös, klibbig och tråddragande (Giori et al.,2011). Vid osäkerhet om vätskan man har aspirerat är ett exsudat eller transsudat kan man utföra ett Rivalta-test som skiljer dessa två åt (Hartmann et al.,2003). Exsudatet har högt totalprotein och kvoten albumin/globulin ligger oftast kring 0,45-0,80 (Macy 2005). Vid cytologisk undersökning kan man skilja på exsudat och transsudat. Icke degenererade neutrofiler, makrofager och lymfocyter av varierande mängd kan påvisas (Giori et al.,2011). Det är också bra att göra en bakteriologisk odling från exsudatet för att kunna utesluta bakteriell peritonit (Addie et al., 2004). Att finna FCoV i exsudatet konfirmerar diagnosen FIP. Man bör dock använda sig av immunofluorescens/immunohistokemi som detekterar endast stora mängder virus och även kan visa att viruset finns i makrofager. Vid användning av RT-PCR detekteras även mycket små mängder virus som kan ses vid blodtillblandning hos katter med coronavirusinfektion utan utvecklad FIP. Ett negativt resultat utesluter inte FIP (Addie et al., 2004).

En positiv antikroppstiter visar att katten har varit exponerad för coronavirus men det går inte att särskilja enterisk form från muterat FIP-orsakande coronavirus. 1:10-1:160 ses som låg titer, 1:320-1:640 som medelhög och >1:1280 som hög titer. De flesta fall av FIP har hög titer men det gäller inte alltid, en negativ titer kan dock oftast utesluta FIP. Katter med våt FIP kan i enstaka fall ha en negativ titer på att den stora mängden virus i kroppen har bundit merparten av antikropparna (Foley 2005).

Vid blodprov på katt med FIP ses neutrofil och lymfopeni vilket är en viktig test vid försök att ställa diagnos. Mild normocytär normokrom anemi ses på grund av inflammationen. Totalprotein är ofta förhöjt och om kvoten albumin/globulin är <0,6 talar det starkt för FIP. Vid höga globuliner kan serum-protein-elektrofores särskilja vilka globuliner som är förhöjda. Höga  $\alpha$ - och  $\gamma$ -globuliner förväntas vid FIP (Macy 2005).

Höga nivåer av akutfasproteinet alpha-1-acid glycoprotein (AGP) kan stärka misstanken på FIP (Addie et al., 2004).

Cerebrospinalvätskeprov kan visa positiv antikroppstiter och innehåller vanligtvis mer proteiner än normalt vid FIP (Macy 2005). Det är dock ett besvärligt prov att ta och är oftast en stor påfrestning för katten.

En annan viktig del vid diagnostisering av FIP är att utesluta differentialdiagnoser. Differentialdiagnoser till våt FIP är bl a hjärtsvikt, hypoproteinemi pga njursjukdom, leversjukdom, malabsorption och parasiter, neoplasi, bakteriell peritonit, dräktighet, trauma, pyo- och chylothorax, diafragmabräck och lunglobstorsion. Differentialdiagnoser till torr FIP är bl a neoplasi, toxoplasmos, tuberkulos, aktinomykos och svampinfektioner (Macy 2005).



Sammanfattningvis är det dessa parametrar man använder sig av vid försök till diagnostisering av FIP:

- *Anamnes* – ålder (<2 år, >10 år), flerkattshushåll större risk, stress utlösande faktor
- *Kliniska symptom* – anorexi, avmagring, ascites, feber som inte avhjälps med antibiotika, nedsatt allmäntillstånd
- *Exsudat vid våt FIP* – gulaktigt fibrinöst exsudat, positivt Rivalta-test, högt totalprotein, fynd av FCoV
- *Serologi* - positiv titer antikroppar
- *Blodprov* – högt totalprotein, hyperglobulinemi och hypergammaglobulinemi med kompensatoriskt lågt albumin, kvot albumin/globulin <0,6, neutrofil, lymfopeni, normocytär normokrom anemi
- *AGP-test* – höga värden stärker misstanken på FIP
- *Cerebrospinalvätskeprov* – positiv antikroppstiter, högre proteinvärde
- *Uteslutande av differentialdiagnoser* – hjärtsvikt, njursjukdom, neoplasi, parasiter, bakteriell peritonit, toxoplasmos mm

## Akutfasreaktionen

Akutfasreaktionen är värdkroppens direkta svar på vävnadsskada, t ex orsakad av patogener (Paltrinieri 2007). Vävnadsskada i kroppen trigger igång en ickespecifik inflammatorisk reaktion med syfte att snabbt upprätthålla homeostasen och försvara värden genom att stimulera det förvärvade immunförsvaret. Vävnadsskadan kan ha olika orsaker som infektion, kirurgi, neoplasi, trauma samt gastrointestinal och autoimmun sjukdom. På platsen för skadan reagerar först det medfödda immunförsvaret i form av ffa makrofager och till viss del neutrofiler (Ceròn et al., 2005). De producerar och utsöndrar proinflammatoriska cytokiner som interleukiner (IL-1, IL-6) och tumor necrosis factor (TNF $\alpha$ ). Cytokinerna påverkar centrala och autonoma nervsystemet och feber utvecklas (Paltrinieri 2007). De påverkar även benmärgen, vilket ger leukocytos. Hos de flesta djur är förhållandet mellan cirkulerande leukocyter och de som tillhör marginalpoolen ca 1:1. Hos katt är detta förhållande 1:3 vilket ger en mycket mer markant leukocytos. Hos katt med inflammation hittar man även toxiska neutrofiler (Paltrinieri 2007). Cytokinerna påverkar även levern som förändrar sin proteinproduktion (Paltrinieri 2007, Murata et al., 2004). Detta sker några timmar efter vävnadsskada, därav namnet akutfasprotein. Levern syntetiserar mindre albumin vilket ger en ökad mängd cirkulerande aminosyror att använda i syntetisering av positiva akutfasproteiner (Tizard & Schubot 2004). IL-1 frigör sömninducerande molekyler i hjärnan och signalerar till hungercentrat att minska aptiten. Signaler ges också till muskelceller att öka proteinkatabolismen för att öka mängden tillgängliga aminosyror i blodet (Tizard & Schubot 2004).

## Akutfasproteiner

Akutfasproteinernas uppgift är att stimulera det förvärvade immunförsvaret och att skydda värden vid vävnadsskada (Eckersall & Bell 2010). Syftet är att avgränsa och reparera skadan och att hindra mikroorganismer från att sprida sig

(Hultén 1999). Akutfasproteinerna delas in i negativa och positiva protein. Mängden negativa protein minskar vid inflammation medan syntesen av positiva protein ökar vid inflammation. De viktigaste negativa proteinerna hos katt är albumin och tranferrin (Cerón et al., 2005). De viktigaste positiva proteinerna hos katt är haptoglobin, Serum amyloid A (SAA) och  $\alpha$ 1-acid glycoprotein (AGP). Samtliga tre ökar vid olika inflammatoriska tillstånd av infektiös eller icke infektiös orsak (Paltrinieri 2007). Koncentrationen av SAA, AGP och haptoglobin kan öka till 7-11 gånger hos katter som genomgår kirurgi eller inducerad inflammation jämfört med friska katter. Av dessa tre är det SAA som ökar tidigast som svar på vävnadsskada (Kajikawa et al., 1999).

De positiva akutfasproteinerna delas in i major, moderate och minor baserat på magnituden av deras svar på stimuli. Major akutfasprotein kan öka till 10-100 gånger medan moderate kan öka till 2-10 gånger. Hos katt är SAA och AGP major akutfasprotein medan haptoglobin är ett moderate akutfasprotein (Cerón et al., 2005).

Haptoglobin förhindrar bl a bakteriell invasion och proliferation genom att binda cirkulerande järnmolekyler som på så sätt blir otillgängliga för bakterierna (Tizard & Schubot 2004). Proteinet ökar hos katt vid FIP och andra inflammatoriska sjukdomar (Eckersall 2008).

AGP tros agera immunosuppressivt genom att inhibera neutrofilaktivering, fagocyttering och trombocyttaggregation (Murata et al., 2004, Eckersall 2008). Proteinet är även inblandat i mognadsfasen av B- och T-lymfocyter. Detta proteins roll är inte helt klarlagd. AGP tar längre tid på sig att öka i blodet om man jämför med SAA men de höga nivåerna ligger också kvar längre. Hos katt ökar AGP-nivåerna efter kirurgi, vid tumörer och vid flera inflammations- och infektionssjukdomar (Eckersall 2008). AGP ökar tillfälligt vid FCoV-infektion hos kliniskt friska katter för att sedan gå tillbaka till normala värden (Giordano et al., 2004).

Höga nivåer av AGP kan stärka misstanken på FIP (Addie et al., 2004). Duthie et al visar i sin studie (1997) att höga värden av AGP var mer effektiva än kvoten albumin/globulin i att skilja FIP från andra sjukdomar med liknande kliniska symptom. Vanligast bland dessa sjukdomar var kardiomyopati och neoplasi. Studien visar också att högt värde av AGP i kombination med kliniska symptom förenliga med FIP, hög titer antikroppar mot FCoV samt albumin/globulin-kvot är av stort värde vid diagnostisering av FIP. En annan studie, genomförd av Paltrinieri et al (2007), visar också att AGP är användbart vid diagnostisering av FIP. I studien jämförs bl a AGP-nivåerna hos katter med FIP och katter med andra sjukdomar med FIP-liknande symptom. Studien visar att när misstanken om FIP var motiverad, baserad på kliniska symptom, kunde medelhöga nivåer AGP (1,5-2 mg/ml) skilja FIP från sjukdomar med liknande symptom. När misstanken om FIP var låg kunde höga värden AGP (>3 mg/ml) urskilja FIP. Paltrinieri et al (2007) konstaterar i en annan studie från samma år att när FIP-fall uppträdde i flerkattshushåll steg AGP-nivåerna temporärt hos samtliga katter även om de inte utvecklade sjukdomen. Studien kunde inte visa om fanns ett samband mellan höga AGP-nivåer och FCoV-status hos katterna eller om AGP-nivåerna ökar som ett

skyddande svar mot viruset och därmed är inblandad i resistens mot sjukdomen FIP. Även SAA steg temporärt hos samtliga katter.

SAA är ett immunosuppressivt protein som tros reglera immunförsvaret. SAA drar kemotaktiskt till sig neutrofiler, monocyter och T-celler till vävnadsskadan. Proteinet transporterar kolesterol från vävnad till hepatocyter, aktiverar trombocyter och kan binda till gramnegativa bakterier vilket leder till opsonisering (Eckersall 2008). Epitelceller i tarmen kan utsöndra SAA vid behov av lokalt skydd mot t ex endotoxin. SAA tros också kunna nedreglera den inflammatoriska processen (Murata et al., 2004). Hos katt är SAA det protein som ökar snabbast i blodet vid inflammatoriska tillstånd och vid infektion. SAA är en prekursor till amyloid A och är inblandad i patogenesen vid amyloidos (Sasaki et al., 2003).

## **SYFTE**

På grund av sin varierade och svårtolkade symptombild är det i dagsläget svårt att diagnostisera FIP. För att fastställa att det verkligen är FIP det handlar om krävs oftast obduktion (Macy 2005). På levande katt är det säkraste alternativet för diagnos en provlaparotomi med biopsitagning från aktuell/aktuella vävnader. Detta är dyrt för djurägaren, stressande för katten och man måste hitta typiska histologiska fynd för att säkerhetsställa diagnos.

Syftet med det här examensarbetet är att undersöka om bestämning av koncentrationen av SAA i serum kan vara av värde vid diagnostisering av FIP, speciellt i kombination med FCoV-serologi.

## MATERIAL OCH METOD

För det här examensarbetet användes serumprover från 64 katter. Proverna samlades in från klinisk-kemiska laboratoriet på Universitetsdjursjukhuset (UDS) och Statens Veterinärmedicinska Anstalt (SVA). Från SVA användes prover som skickats in för serologi avseende FCoV, felint leukemivirus (FeLV) och felint immunosuppressivt virus (FIV). Proverna från klinisk-kemiska laboratoriet var från katter med konstaterad eller misstänkt FIP, katter med njursjukdom och katter med högt fruktosamin (misstänkt diabetes). För varje serumprov har det samlats in så mycket information som möjligt i form av remisser, journaler och telefonsamtal till kliniker och djurägare. Utifrån informationen har det sedan fastställts diagnoser i de fall det var möjligt. Katterna har sedan delats in i grupper baserat på diagnos. De har delats in enligt följande:

### *Katter med konstaterad FIP*

7 st katter hade konstaterad FIP. Dessa katters diagnos har ställts antingen med obduktion postmortum (6 katter) eller påvisande av coronavirus i kroppsvätska vid våt FIP (1 katt).

<b>Ras</b>	<b>Kön</b>	<b>Ålder</b>	<b>Titer vid serologi</b>
Europeisk korthår	Hane	6 mån	1:640
Birma	Hona	1,5 år	1:1280
Perser	Hona	1 år	1:1280
Maine Coon	Hane	7 mån	1:1280
Huskatt	Hane	2,5 år	1:1280
Siames	Hona	6 mån	1:1280
Siames	Hane	2,5 år	1:1280

### *Katter med stark misstanke om FIP*

Hos 7 st katter blev diagnosen FIP aldrig fastställd. De uppfyllde dock flertalet kriterier för mycket stark misstanke av FIP som t ex hög titer Coronavirus 1:1280, ascites, gult tråddragande exsudat vid bukpunktat, avmagering samt andra symptom och blodparametrar förenligt med FIP. Samtliga behandlande veterinärer var starkt övertygade om att det var FIP som var diagnosen hos dessa katter.

<b>Ras</b>	<b>Kön</b>	<b>Ålder</b>	<b>Titer vid serologi</b>
Norsk Skogskatt	Hane	1,5 år	1:1280
Huskatt	Hona	7 mån	1:640
Bengal	Hane	8 mån	1:1280
Birma	Hane	2,5 år	1:1280
Siames	Hona	10 mån	Okänd
Birma	Hona	3 år	1:1280
Birma	Hane	9 år	Okänd

### ***Kliniskt friska katter med hög titer mot FCoV***

16 st katter hade högsta titern (>1:1280) men var helt friska.

<b>Ras</b>	<b>Kön</b>	<b>Ålder</b>
Birma	Hona	7 mån
Siames	Hona	Okänd
Birma	Hona	2,5 år
Birma	Hona	1,5 år
Birma	Hane	2,5 år
Birma	Hona	2 år
Orientalisk korthår	Hona	1 år
Orientalisk korthår	Hona	1 år
Orientalisk korthår	Hona	1 år
Brittisk korthår	Hona	13,5 år
Oriental	Hona	9 mån
Huskatt	Hona	2 år
Huskatt	Hona	2 år
Birma	Hona	6 mån
Siames	Hona	9 mån
Siames	Hona	1 år

### ***Kliniskt friska katter med låg till medelhög titer mot FCoV***

10 st katter hade låg till medelhög titer (1:20-1:640) och var kliniskt helt friska.

<b>Ras</b>	<b>Kön</b>	<b>Ålder</b>	<b>Titer vid serologi</b>
Oriental	Hane	Okänd	1:640
Oriental	Hane	Okänd	1:320
Siames	Hane	Okänd	1:640
Okänd	Hona	Okänd	1:320
Okänd	Hane	Okänd	1:640
Oriental	Hane	Okänd	1:20
Oriental	Hane	9 mån	1:160
Oriental	Hane	9 mån	1:640
Huskatt	Hona	1 år	1:320
Huskatt	Hona	2 år	1:640

### ***Katter med kronisk njursvikt***

6 st katter hade kronisk njursjukdom, verifierad med ultraljud och/eller röntgen, med unilateral/bilateral förminskning av njurarna eller njursvikt.

<b>Ras</b>	<b>Kön</b>	<b>Ålder</b>
Huskatt	Hona	12 år
Norsk skogskatt	Hona	7 år
Huskatt	Hona	8 år
Norsk skogskatt	Hane	9 år
Huskatt	Hane	15 år
Huskatt	Hona	8 år

### ***Katter med sannolik diabetes***

9 st katter var under utredning för misstänkt diabetes. De hade samtliga förhöjd koncentration fruktosamin i serum. Referensvärde för S-fruktosamin på katt från klinisk-kemiska laboratoriet på Universitetsdjursjukhuset är 160-380 µmol/L.

<b>Ras</b>	<b>Kön</b>	<b>Ålder</b>	<b>Fruktosamin</b>
Huskatt	Hane	9 år	643
Huskatt	Hane	12 år	992
Huskatt	Hane	17,5 år	543
Huskatt	Hane	14 år	686
Huskatt	Hane	16 år	711
Huskatt	Hane	6,5 år	718
Huskatt	Hane	13 år	861
Europeiskt korthår	Hona	Okänd	622
Huskatt	Hane	6,5 år	905

### ***Katter seropositiva för FeLV***

9 st katter var seropositiva för felint leukemivirus. 8 av katterna var kliniskt friska och en av katterna hade kraftig anemi, förhöjda levervärden och ikterus.

<b>Ras</b>	<b>Kön</b>	<b>Ålder</b>
Huskatt	Hona	6 år
Huskatt	Hane	5 år
Huskatt	Hona	9 mån
Huskatt	Hane	8 år
Huskatt	Hona	6 år
Huskatt	Hane	9 år
Huskatt	Hona	7 år
Huskatt	Hona	1 år
Huskatt	Hona	2 år

### **Symptom hos de kliniskt sjuka katterna**

Samtliga katter med misstänkt diabetes uppvisade polyuri och polydipsi. I övrigt mådde katterna bra.

Katten med positivt prov på FeLV hade kraftig anemi, nedsatt allmäntillstånd och ikterus.

De katter som hade njursjukdom uppvisade (i olika kombinationer) kräkningar, nedsatt allmäntillstånd, avmagring, polyuri, polydipsi och anorexi.

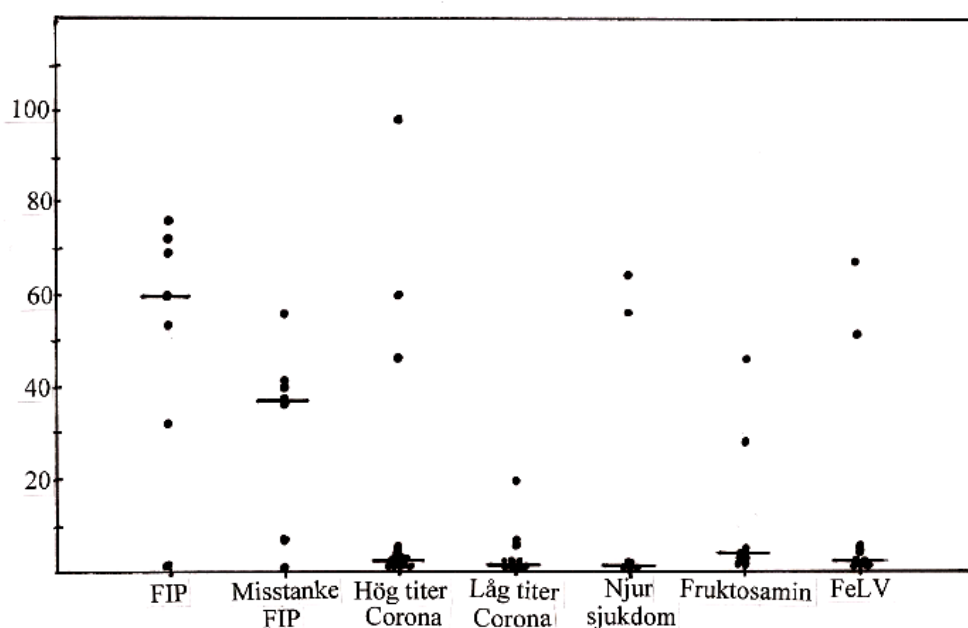
Samtliga katter med konstaterad FIP eller misstänkt FIP visade nedsatt allmäntillstånd, avmagring, kräkningar och/eller diarré, några av dem hade även ascites och/eller ögonproblem.

## Analys

På samtliga prover genomfördes analytisk test för Serum Amyloid A i serum på laboratoriet för klinisk kemi i Uppsala. Testet som användes är en immunoturbidimetrisk metod som används inom humanmedicin och som har blivit validerad för användning på katt (Hansen et al., 2006).

## RESULTAT

SAA mättes i serum på samtliga katter och resultatet för varje diagnosgrupp blev enligt punktdiagram (se figur 1) och tabeller (se tabell 1 och 2).



Figur 1 – Koncentrationen av SAA (mg/L) i serum hos 64 katter indelade enligt diagnos. Medianvärdet representeras av en linje.

Tabell 1. Kvartiler, medianer och medelvärde för SAA-koncentrationen hos samtliga grupper.

	FIP	Misstanke FIP	Hög titer Corona	Låg titer Corona	Njursjukdom	Fruktosamin	FeLV
Minsta värde	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Q1	32,8	6,7	0,5	0,5	0,5	1,9	
Median	60,0	36,9	1,7	0,9	0,9	3,2	
Q3	72,7	41,7	3,5	3,9	36,8	9,9	
Medelvärde	52,2	31,0	14,2	3,9	20,4	10,0	14,6
Högsta värde	76,6	55,7	98,3	19,5	63,6	45,1	67,1
Antal prover	7	7	16	10	6	9	9

Av de 64 katterna i studien hade 14 katter både hög titer coronavirus (>1:1280) och höga värden av SAA i serum (>5,2 mg/L). Det är enligt den här studien 78,6 % chans att katten har FIP och 21,4 % chans att katten inte har FIP hos katter med hög titer coronavirus i kombination med högt SAA.

Om man utgår endast från de katter som visade symptom av olika slag får man en annan bild (se tabell 2, värden framhävda av grå bakgrund). Av de 64 katterna så var det 30 katter som hade symptom på sjukdom, och 11 av dessa hade också hög titer coronavirus och höga värden SAA. 5 av dessa hade FIP och 6 hade misstänkt FIP, dvs 100%.

Tabell 2. Resultat för test av koncentrationen SAA (mg/L) och antikroppstiter vid serologi indelat enligt diagnosgrupp. Katter som uppvisade symptom är framhävda av ljusgrå bakgrund.

Katt nr	Diagnos grupp	Högt SAA	Lågt SAA	Kommentar serumprov SAA	Hög titer corona	Låg titer corona	Kliniskt frisk/sjuk
1	FIP	72,7				1:640	sjuk
2	FIP	32,8			1:1280		sjuk
3	FIP		0,5		1:1280		sjuk
4	FIP	53,7			1:1280		sjuk
5	FIP	76,6			1:1280		sjuk
6	FIP	60,0			1:1280		sjuk
7	FIP	69,3		svag hemolys	1:1280		sjuk
8	misstänkt FIP	36,9			1:1280		sjuk
9	misstänkt FIP	6,7			1:1280		sjuk
10	misstänkt FIP		0,5		1:1280		sjuk
11	misstänkt FIP	36,0			1:1280		sjuk
12	misstänkt FIP	39,3			1:1280		sjuk
13	misstänkt FIP	55,7			1:1280		sjuk
14	misstänkt FIP	41,7			1:1280		sjuk
15	hög titer corona		0,5	svag hemolys	1:1280		frisk
16	hög titer corona		0,5		1:1280		frisk
17	hög titer corona		0,5		1:1280		frisk
18	hög titer corona		0,5	svag hemolys	1:1280		frisk
19	hög titer corona		0,5	svag hemolys	1:1280		frisk
20	hög titer corona	46,7			1:1280		frisk
21	hög titer corona		1,1		1:1280		frisk
22	hög titer corona		2,2		1:1280		frisk
23	hög titer corona		2,7		1:1280		frisk
24	hög titer corona		2,0		1:1280		frisk
25	hög titer corona		1,4		1:1280		frisk
26	hög titer corona		5,2	hemolys	1:1280		frisk
27	hög titer corona	98,3		kraftig hemolys	1:1280		frisk
28	hög titer corona		1,5		1:1280		frisk
29	hög titer corona		3,0		1:1280		frisk
30	hög titer corona	60,5			1:1280		frisk
31	låg titer corona		0,5			1:640	frisk



32	låg titer corona		2,3		1:320	frisk	
33	låg titer corona		2,5		1:640	frisk	
34	låg titer corona	5,4		hemolys	1:320	frisk	
35	låg titer corona		0,5	svag hemolys	1:640	frisk	
36	låg titer corona	6,2			1:20	frisk	
37	låg titer corona		0,5		1:160	frisk	
38	låg titer corona		0,7		1:640	frisk	
39	låg titer corona		0,9		1:320	frisk	
40	låg titer corona	19,5		hemolys	1:640	frisk	
41	njursjukdom	63,3			okänd	okänd	sjuk
42	njursjukdom	55,8		svag hemolys	okänd	okänd	sjuk
43	njursjukdom		0,9		okänd	okänd	sjuk
44	njursjukdom		0,5		okänd	okänd	sjuk
45	njursjukdom		0,9		okänd	okänd	sjuk
46	njursjukdom		0,6		okänd	okänd	sjuk
47	diabetes	45,1			okänd	okänd	sjuk
48	diabetes		3,4		okänd	okänd	sjuk
49	diabetes		4,2		okänd	okänd	sjuk
50	diabetes	27,1			okänd	okänd	sjuk
51	diabetes		2,2		okänd	okänd	sjuk
52	diabetes		1,1		okänd	okänd	sjuk
53	diabetes		2,9		okänd	okänd	sjuk
54	diabetes		3,2		okänd	okänd	sjuk
55	diabetes		0,5		okänd	okänd	sjuk
56	FeLV		0,5		okänd	okänd	frisk
57	FeLV		4,5		okänd	okänd	frisk
58	FeLV	51,5			okänd	okänd	frisk
59	FeLV		4,2	hemolys	okänd	okänd	frisk
60	FeLV		0,6		okänd	okänd	frisk
61	FeLV	67,1			okänd	okänd	frisk
62	FeLV		0,8		okänd	okänd	frisk
63	FeLV		0,6		okänd	okänd	frisk
64	FeLV		1,7		okänd	okänd	sjuk

## DISKUSSION

Resultatet av undersökningen som det åskådliggörs i punktdiagrammet (se figur 1), tyder på att koncentrationen SAA i kombination med FCoV-serologi kan vara av värde vid diagnostisering av FIP. Det finns dock många olika skäl till osäkerhet över detta resultat. Antalet prover tagna per kattgrupp är få. Varje individ för sig påverkar därför resultatet mycket. En större studie med fler invägda parametrar vore bra. Ett av målen med den här studien var att jämföra SAA-värden hos katter med FIP och katter med andra sjukdomar med FIP-liknande symptom. Det var svårt att hitta tillräckligt många fall till tillräckligt homogena grupper. Målet var att hitta (utöver de grupper som är med i studien) fall av neoplasi, FeLV-positiva katter med symptom, FIV-positiva katter med symptom, leversjukdom och utvecklad diabetes. Det hade varit mycket intressant att jämföra dessa grupper.

Om man jämför medianerna för koncentrationen SAA (se tabell 1) för gruppen med konstaterad FIP (60,0 mg/L) och gruppen med hög antikroppstiter (1,7 mg/L) så är det stor skillnad. Detsamma gäller för medelvärdena (se tabell 1) som för gruppen med konstaterad FIP är 52,2 mg/L och för gruppen med hög antikroppstiter 14,2 mg/L. Trots dessa tydliga skillnader i värden kan man i den här studien få ett betydligt säkrare resultat genom att basera sig på hög coronavirusstiter i kombination med hälsostatus (sjuk resp. frisk katt). Det är inte användbart att endast se till hög coronavirusstiter samt högt värde på SAA för att säkerställa diagnosen FIP. Man kan dock använda dessa uppgifter som kompletterande uppgifter till i dagsläget använda parametrar för diagnostisering.

Man kan alltså se i den här studien att en katt med symptom som avmagring, nedsatt allmäntillstånd samt kräkningar och/eller diarré i kombination med hög antikroppstiter vid serologi och högt SAA med mycket stor sannolikhet har utvecklad FIP. Duthie et al (1997) visade, som nämnts tidigare, att ett annat akutfasprotein, AGP, är av värde vid diagnostisering av FIP framför allt i kombination med klassiska kliniska symptom på FIP, hög antikroppstiter och albumin/globulin-kvot. AGP var inte av värde när katterna inte hade några symptom. SAA och AGP visar alltså liknande resultat. Duthie et al (1997) lyckades dock hitta många fall av FIP (48 st) och även många fall (21 st) av katter med kliniska symptom förenliga med FIP men som inte var FIP (exempelvis ascites).

I gruppen med hög antikroppstiter är det tre katter som sticker ut och har mycket höga värden av SAA. De här tre katterna består av en Birma 2 år gammal (SAA 46,7 mg/L), en huskatt 2 år gammal (SAA 98,3 mg/L) samt en siames som är 1 år gammal (SAA 60,5 mg/L). Huskatten har bott på katthem och har så småningom flyttat till privatperson. Birmans och Siamesens bakgrund är okänd men möjligheten finns ju att de har spenderat sin första levnadstid hos uppfödare, de befinner sig idag hos privatpersoner. Katternas ålder (2 år eller yngre) och levnadsförhållanden (ursprung flerkattshushåll) är två faktorer som ger ökad risk för FIP. Alla tre lever fortfarande och mår bra (ca 2 år efter provtagningen ägde rum). Det är oklart när och om de har genomgått kastration i förhållande till provtagningen av SAA. Kirurgi/vävnadsskada ger ökade värden på SAA. Vid test av SAA på laboratoriet för klinisk kemi visade ett av dessa prover (SAA 98,3 mg/L) på kraftig hemolys vilket möjligtvis kan påverka resultatet. I en studie

utförd av Giordano et al 2004 visade man att samtliga katter som blev infekterade med coronavirus fick ökade värden av SAA i blodet. De katter som utvecklade FIP fortsatte att ha höga SAA-värden medan de katter som inte utvecklade FIP endast hade en övergående höjning av SAA. Det betyder att om man tar prover för SAA när katten nyligen har fått coronavirusinfektionen så får man höga värden som vid ett senare tillfälle skulle vara låga. Det hade varit intressant att göra uppföljande mätningar av SAA hos de tre katter som hade hög antikroppstiter i kombination med högt SAA och var kliniskt friska. Värdena kan över tid ha gått ned. Eftersom SAA huvudsakligen är en inflammationsmarkör kan den vid olika tillstånd stiga tillfälligt för att sedan normaliseras.

Tittar man på gruppen med konstaterad FIP är det en katt som har mycket lågt värde SAA (0,5 mg/L). Det är en perserkatt 1 år gammal som visade symptom som kräkningar, diarré och avmagring. Hon obducerades. Det finns inte några data kring katten och inget i obduktionsprotokollet som avviker, om man jämför med de andra katterna med FIP, som kan förklara varför hon utgör ett undantag. Kattens journal redovisades dock per telefon och någon information kan ha missats.

Ett annat avvikande värde visade ett europeiskt korthår (6 mån gammal) med konstaterad FIP som visade på något lägre antikroppstiter för coronavirus (1:640) i kombination med ett högt värde på SAA som var 72,7 mg/L (se tabell 2). Katter som har utvecklad FIP behöver nödvändigtvis inte ha högsta titern coronavirus även om det är vanligare att så är fallet (Hartmann et al., 2003). Därför är en titer på 1:640, som ändå är relativt hög, inget ovanligt.

## **SLUTSATSER**

Det är inte möjligt att ställa diagnosen FIP enbart baserat på höga nivåer SAA i kombination med serologi (hög antikroppstiter mot FCoV). Om katten däremot har kliniska tecken förenliga med FIP, såsom avmagring, nedsatt allmäntillstånd, kräkningar och/eller diarré, i kombination med höga nivåer SAA och hög antikroppstiter mot FCoV, så är sannolikheten att katten har FIP mycket hög.

## **TACK**

Ett stort tack till min handledare Bodil Ström Holst för ett aldrig sinande tålamod och smittande entusiasm. Jag fick alltid snabba svar oavsett frågeställning och hjälp med allt mellan himmel och jord. Tack!

Tack till Anna Hillström för nedlagd tid och värdefulla insikter.

Tack till personalen på klinisk-kemiska laboratoriet på UDS för att ni har lämnat utrymme för alla mina serumprover.

Tack till Sara Stoltz, Louise Treiberg Berntsson och Katinka Belak på SVA för all vänlig hjälp.

## REFERENSER

- Addie DD, Paltrinieri S & Pedersen NC (2004). Recommendations from workshops of the second international feline coronavirus/feline infectious peritonitis symposium. *J Fel Med Surg.* 6:125-130
- Addie DD, Kennedy LJ, Ryvar R, Willoughby K, Gaskell RM, Ollier WER, Nart P & Radford AD (2004). Feline leucocyte antigen class II polymorphism and susceptibility to feline infectious peritonitis. *J Fel Med Surg.* 6:59-62
- Barr F (1998). Feline infectious peritonitis. *J Small Animal Practice.* 39:501-504
- Berg AL, Ekman K, Belák S & Berg M (2005). Cellular composition and interferon- $\gamma$  expression of the local inflammatory response in feline infectious peritonitis (FIP). *Vet Microbiol.* 111:15-23
- Cerón JJ, Eckersall PD & Martínez-Subiela S (2005). Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Vet Clinical Pathol.* 34:2
- Duthie S, Eckersall PD, Addie DD, Lawrence CE & Jarett O (1997). Value of  $\alpha$ 1-acid glycoprotein in the diagnosis of feline infectious peritonitis. *Vet Rec.* 141:299-303
- Eckersall PD (2008). Proteins, proteomics, and the dysproteinemias. In: Kaneko JJ, Harvey JW & Bruss ML. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals.* 6<sup>th</sup> ed, 117-157. San Diego California: Academic Press. ISBN 13:9780123704917
- Eckersall PD & Bell R (2010). Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *Vet J.* 185:23-27
- Giordano A, Spagnolo V, Colombo A & Paltrinieri S (2004). Changes in some acute phase protein and immunoglobulin concentrations in cats affected by feline infectious peritonitis or exposed to feline coronavirus infection. *Vet J.* 167:38-44
- Giori L, Giordano A, Giudice C, Grieco V & Paltrinieri S (2011). Performances of different diagnostic tests for feline infectious peritonitis in challenging clinical cases. *J Small Animal Practice.* 52:152-157
- Hansen AE, Schaap MK & Kjelgaard-Hansen M (2006). Evaluation of a commercially available human serum amyloid A (SAA) turbidimetric immunoassay for determination of feline SAA concentration. *Vet Res Comm.* 30:863-872
- Hartmann K, Binder C, Hirschberger J, Cole D, Reinacher M, Schroo S, Frost J, Egberink H, Lutz H & Hermanns W (2003). Comparison of different tests to diagnose feline infectious peritonitis. *J Vet Intern Med.* 17:781-790
- Horzinek MC & Lutz H (2001). An update on feline infectious peritonitis. *Vet Sci Tomorrow.* Issue 1, ([www.vetscite.org/issue1/reviews/txt\\_index\\_0800.htm](http://www.vetscite.org/issue1/reviews/txt_index_0800.htm))
- Hultén C (1999). Akutfasproteinet serum amyloid A (SAA) – en kliniskt användbar inflammationsmarkör. *Horses.* Bibliography SLU Uppsala 64:40-52
- Israelsson A (1997). Felin infektiös peritonit (FIP). Jordbruksverket. Veterinärbiblioteket SLU Uppsala.

Kajikawa T, Furuta A, Onishi T, Tajima T & Sugii S (1999). Changes in concentrations of serum amyloid A protein,  $\alpha$ 1-acid glycoprotein, haptoglobin and C-reactive protein in feline sera due to induced inflammation and surgery. *Vet Immunol Immunopathol.* 68:91-98, Issue 1

Kipar A, May H, Menger S, Weber M, Leukert W & Reinacher M (2005). Morphologic features and development of granulomatous vasculitis in feline infectious peritonitis. *Vet Pathol.* 42:321-330

Macy DW (2005). Feline infectious peritonitis and pleuritis, In: Kahn CM, Line S & Aiello S. *The Merck Veterinary Manual.* 628-631. NJ USA: Merck & Co Inc. ISBN 0911910506

Murata H, Shimada N & Yoshioka M (2004). Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *Vet J.* 168:28-40

Nilsson A (1993). FIP – ett aktuellt sjukdomskomplex hos katt. *Svensk Vet tid.* 45:2

Olsen CW (1993). A review of feline infectious peritonitis virus: molecular biology, immunopathogenesis, clinical aspects and vaccination. *Vet Microbiol.* 36:1-37

Paltrinieri S (2007). The feline acute phase reaction. *Vet J.*  
Doi:10.1016/j.tvjl.2007.06.005

Paltrinieri S, Giordano A, Tranquillo V & Guazzetti S (2007). Critical assessment of the diagnostic value of feline  $\alpha$ 1-acid glycoprotein for feline infectious peritonitis using the likelihood ratios approach. *J Vet Diagn Invest.* 19:266-272

Quinn PJ, Markey BK, Carter ME, Donnelly WJ & Leonard FC (2002). Coronaviridae  
In: Quinn PJ, Markey BK, Carter ME, Donnelly WJ & Leonard FC. *Veterinary Microbiology and Microbial Disease.* 413-421. Oxford UK: Blackwell Publishing company. ISBN 0632055251

Sasaki K, Ma Z, Khatlani TS, Okuda M, Inokuma H & Onishi T (2003). Evaluation of feline serum amyloid A (SAA) as an inflammatory marker. *J Vet Med Sci.* 65(4):545-548

Ström Holst B, Englund L, Palacios S, Renström L & Berndtsson L (2006). Prevalence of antibodies against feline coronavirus and *Chlamydia felis* in Swedish cats. *J Fel Med Surg.* 8:207-211

Tizard IR (2004). Macrophages and the later stages of inflammation, In: Tizard IR & Schubot RM. *Veterinary Immunology.* 7<sup>th</sup> ed. 35-48. Philadelphia Pennsylvania: Saunders. ISBN 0721601367

Vennema H, Poland A, Foley J & Pedersen NC (1998). Feline infectious peritonitis viruses arise by mutation from endemic feline enteric coronaviruses. *Virology.* Issue 1, 243:150-157