

Aspectos histopatológicos das lesões renais em gatos experimentalmente infectados pelo vírus da imunodeficiência felina¹

Leonardo P. Mesquita², Denise Haibara², Marcelo S. Zanutto³, Lilian R.M. de Sá²
Mitika K. Hagiwara⁴, e Paulo C. Maiorka^{2*}

ABSTRACT.- Mesquita L.P., Haibara D., Zanutto M.S., Sá L.R.M., Hagiwara M.K. & Maiorka P.C. 2014. [Histopathological aspects of renal lesions in cats experimentally infected with feline immunodeficiency virus.] Aspectos histopatológicos das lesões renais em gatos experimentalmente infectados pelo vírus da imunodeficiência felina. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 34(9):869-873. Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva 87, São Paulo, SP 05508-900, Brazil. E-mail: maiorka@usp.br

The feline immunodeficiency virus (FIV) infection in domestic cats is characterized by immunological disorders that commonly manifest in a later stage of the disease. Similarly to the human immunodeficiency virus (HIV) infection in humans, FIV infection is commonly associated with opportunistic infections and progressive development of nephropathies. Therefore, the aim of the present study was to perform histological evaluation of the kidneys of 10 cats experimentally infected with FIV and euthanized at 60 months after viral inoculation. In the kidneys of 100% of the cats infected with FIV, glomerular and tubulointerstitial lesions were seen. The glomerular lesions were mainly characterized by global or segmental thickening of the glomerular basement membrane (membranous glomerulonephritis). Glomerulosclerosis, and in two cases, proliferation of intraglomerular epithelial cells (glomerular crescent) were also observed. The interstitial lymphoplasmacytic nephritis was the tubulointerstitial alteration most frequent and was observed in different intensity levels in 100% of the cats. The results of the present study demonstrate that the prolonged time between infection and histopathological evaluation may have been decisive for the arising of renal lesions in all cats infected with FIV and for the increase of these lesions in some cats.

INDEX TERMS: Diseases of cats, glomerulonephritis, nephropathy, feline immunodeficiency syndrome.

RESUMO.- A infecção pelo vírus da imunodeficiência felina (FIV) em gatos domésticos é caracterizada por distúrbios imunológicos, que geralmente se manifestam tardiamente na doença. Semelhante à infecção pelo vírus da imunode-

ficiência humana (HIV) em humanos, a infecção pelo FIV geralmente está associada a infecções oportunistas e ao desenvolvimento progressivo de nefropatia. Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar as alterações histopatológicas em rins de 10 gatos experimentalmente infectados pelo FIV submetidos a eutanásia 60 meses após a inoculação viral. Nos rins de 100% dos gatos infectados pelo FIV foram visualizadas lesões glomerulares e tubulointersticiais. As lesões glomerulares eram caracterizadas principalmente por espessamento global ou segmentar da membrana basal glomerular (glomerulonefrite membranosa). Glomerulosclerose e, em dois casos, proliferação de células epiteliais intraglomerulares (crescente glomerular), também foram observados. Nefrite intersticial linfoplasmocítica foi a alteração tubulointersticial mais frequente, visualizada

¹ Recebido em 27 de janeiro de 2014.

Aceito para publicação em 2 de junho de 2014

² Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ), Universidade de São Paulo (USP), Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva 87, São Paulo, SP 05508-900, Brasil. *Autor para correspondência: maiorka@usp.br

³ Departamento de Clínicas Veterinárias, Centro de Ciências Agrárias, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Rodovia Celso Garcia Cid s/n, Londrina, PR 86051-990, Brasil.

⁴ Departamento de Clínica Médica, FMVZ-USP, Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva 87, São Paulo, SP.

em diferentes intensidades nos rins de 100% dos gatos. Os resultados do presente estudo demonstram que o tempo prolongado entre a infecção e a avaliação histopatológica pode ter sido decisivo para o surgimento das lesões renais em todos os gatos infectados pelo FIV e para o agravamento dessas lesões em alguns gatos.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Doenças de gatos, glomerulonefrite, nefropatia, síndrome da imunodeficiência felina.

INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência felina (FIV) é um lentivírus que afeta membros da família Felidae e que, em gatos domésticos, é um importante agente responsável pela imunodeficiência adquirida. No Brasil, desde sua primeira descrição (Hagiwara et al. 1993), o FIV tem sido detectado em gatos domésticos de diversas regiões, principalmente no Sudeste do País, sendo que, em outras regiões, sua prevalência é desconhecida (Teixeira et al. 2012).

A síndrome da imunodeficiência felina é comparável à infecção humana pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), além de ser reconhecida como um potencial modelo animal para o estudo do HIV (Bendinelli et al. 1995). Os principais mecanismos de disfunção imunológica nos gatos infectados pelo FIV são a redução no número de linfócitos T CD4⁺ circulantes, a diminuição da proporção entre células T CD4⁺/CD8⁺ e suas consequências (Torten et al. 1991).

Clinicamente, a infecção pelo FIV em gatos aumenta o risco de desenvolvimento de infecções oportunistas, doença renal, alterações neurológicas e neoplasias (Hartmann 2011). A imunodeficiência adquirida se manifesta mais tardiamente, geralmente aos 4 a 6 anos de idade ou mais, e frequentemente aparece na forma de gengivite e estomatite, rinite crônica, linfadenopatia, perda de peso e glomerulonefrite imunomediada (Hosie et al. 2009).

Lesões renais caracterizadas por alterações glomerulares e tubulointersticiais, semelhantes àquelas relatadas em humanos infectados pelo HIV, têm sido descritas em gatos natural e experimentalmente infectados pelo FIV (Poli et al. 1993, Poli et al. 2012). Em gatos experimentalmente infectados pelo FIV e avaliados até 36 meses após a infecção, as alterações glomerulares, caracterizadas principalmente por espessamento do mesângio, com ou sem glomerulosclerose segmentar, estavam presentes em 51% dos casos analisados, ao passo que as lesões intersticiais foram menos frequentes (Poli et al. 2012). Nos gatos naturalmente infectados foram mais frequentes as lesões glomerulares (85,7%) e tubulointersticiais, embora estas alterações poderiam, também, em alguns animais, estar relacionadas à idade mais avançada (Poli et al. 2012). Uma vez que a evolução clínica da infecção pelo FIV é geralmente longa (Hosie et al. 2009), o objetivo do presente estudo é avaliar as lesões renais em gatos após um longo período (60 meses) a partir da infecção experimental pelo subtipo B do FIV.

MATERIAL E MÉTODOS

Dez gatos (cinco machos e cinco fêmeas) foram utilizados no presente estudo, eram provenientes de um estudo prévio com FIV (Zanutto et al. 2011). Os animais foram mantidos no Centro de

Estudos de Doenças de Cães e Gatos do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina Veterinária (FMVZ), da Universidade de São Paulo (USP). Aos oito meses de idade, os 10 gatos foram inoculados por via intravenosa com 1,0 ml de sangue total proveniente de um gato naturalmente infectado pelo FIV, com sinais clínicos e reagente ao teste imunoenzimático (Snap-Combo® FIV-FeLV, Idexx Laboratories). Por meio de *nested*-PCR e sequenciamento da região p17-p24 do gene gag (Lara et al. 2007), confirmou-se que a estirpe utilizada pertencia ao subtipo B do FIV. A infecção dos gatos foi confirmada pela soroconversão e confirmação pela amplificação do material genético por *nested*-PCR proveniente de linfócitos periféricos.

Aos 60 meses após a inoculação viral todos os gatos experimentalmente infectados foram eutanasiados e submetidos à necropsia, na qual foram coletadas amostras dos rins e fixadas em metacarn. Após a fixação, as amostras foram desidratadas em soluções crescentes de álcool etílico, diafanizadas em xilol e incluídas em parafina. Cortes de 5µm foram corados por Hematoxilina e Eosina (HE), pela técnica do Ácido Periódico de Schiff (PAS) e do Ácido Periódico Prata Metenamina (PAMS). O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no uso de animais (CEUA) da FMVZ-USP, protocolado sob o número 1665/2009.

Para a classificação da glomerulonefrite foram adotados os critérios descritos por Maxie & Newman (2007). As lesões no interior dos glomérulos foram caracterizadas como globais, em que todo o glomérulo estava afetado, ou segmentares, nas quais o glomérulo foi parcialmente afetado; e a distribuição da glomerulonefrite em difusa ou multifocal. Assim, a classificação para a glomerulonefrite utilizada no presente estudo foi: segmentar/multifocal (+ leve); global/multifocal (++ moderada); e global/difusa (+++ acentuada). A glomerulosclerose foi classificada, quanto à sua distribuição, em: focal (um a três glomérulos afetados/+); multifocal (mais de três glomérulos afetados/++); e difusa (todos os glomérulos afetados/+++). As alterações tubulares e intersticiais foram classificadas em: + leves; ++ moderadas; e +++ acentuadas.

RESULTADOS

Dos 10 gatos experimentalmente infectados pelo FIV, dois animais (Gatos 2 e 8) apresentaram alterações macroscópicas significativas nos rins, caracterizadas por superfície irregular.

Microscopicamente, 100% dos animais experimentalmente infectados pelo FIV apresentaram lesões em ambos os rins. Lesões glomerulares estavam presentes em 100% dos gatos infectados pelo FIV (Quadro 1). As lesões glomerulares, evidenciadas pelas colorações de PAS e PAMS, eram caracterizadas pelo espessamento global ou segmentar da membrana basal dos glomérulos (Fig.1), caracterizando glomerulonefrite membranosa. Os Gatos 1, 2, 6, 7, 8 e 10 (60%) apresentaram graus variados de glomerulosclerose global multifocal, com diminuição de tamanho dos glomérulos associada à hialinização, caracterizada por aumento no tecido conjuntivo fibroso intraglomerular e na matriz mesangial e resultante perda de capilares glomerulares. Nos rins dos Gatos 2 e 8 observou-se também hipertrofia e proliferação de células epiteliais que revestem internamente a cápsula de Bowman (crescente glomerular) (Fig.2) e que frequentemente comprimia o tufo glomerular. Alguns gatos (Gatos 1, 4, 6 e 7) também apresentaram hipertrofia do epitélio parietal.

Em relação às lesões tubulointersticiais, 100% dos gatos

infectados pelo FIV apresentaram pelo menos um tipo de alteração (Quadro 2). Em todos os gatos avaliados, observou-se nefrite intersticial linfoplasmocitária, com variados graus de intensidade e diferentes distribuições, o que fre-

Quadro 1. Lesões glomerulares em rins de gatos experimentalmente infectados pelo vírus da imunodeficiência felina (FIV)

Gato	Glomerulonefrite membranosa ^a	Glomeruloesclerose global ^b	Crescente glomerular ^c	Hipertrofia de células parietais ^c
1	+	+	-	+
2	++	++	+	+
3	+	-	-	-
4	+	-	-	+
5	+	-	-	-
6	+	+	-	+
7	++	+	-	+
8	++	++	+	+
9	+	-	-	-
10	+	++	-	-

^a Classificação da glomerulonefrite membranosa: + leve (segmentar/multifocal), ++ moderada (global/multifocal), +++ acentuada (global/difusa); ^b Distribuição da glomeruloesclerose global: + focal; ++ multifocal, +++ difusa; ^c - alteração ausente, + alteração presente.

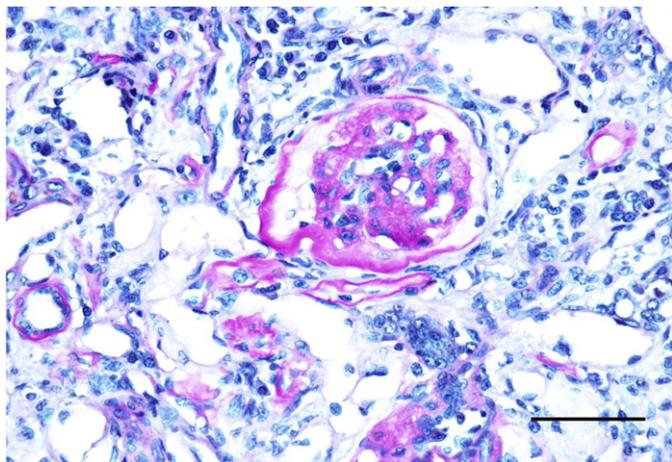


Fig.1. Glomerulonefrite membranosa global, no rim de Gato 2. Nota-se espessamento de membrana basal em todo o glomérulo. PAS, Barra: 50µm.

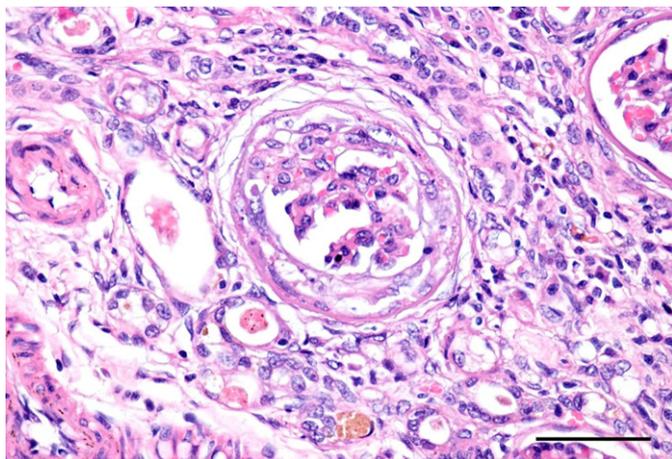


Fig.2. Proliferação de células epiteliais intraglomerulares, no rim de Gato 2. HE, Barra: 50µm.

quentemente estava intimamente associado aos glomérulos (Fig.3). Nos Gatos 2, 4, 7, e 8, a nefrite intersticial linfoplasmocitária era moderada, com distribuição multifocal e associada à fibrose intersticial em dois casos

Quadro 2. Lesões intersticiais e tubulares em rins de gatos experimentalmente infectados pelo vírus da imunodeficiência felina (FIV)

Gato	Lesões intersticiais		Lesões tubulares		
	Nefrite intersticial linfoplasmocitária	Fibrose intersticial	Dilatação tubular	Material proteináceo intratubular	Calcificação
1	+	-	++	+	-
2	++	++	++	++	++
3	+	-	-	-	-
4	++	-	+	+	+
5	+	-	+	++	+
6	+	-	-	++	+
7	++	-	-	-	+
8	++	++	++	++	+
9	+	-	-	+	-
10	+	-	-	+	-

- Alteração ausente, + leve, ++ moderada, +++ acentuada.

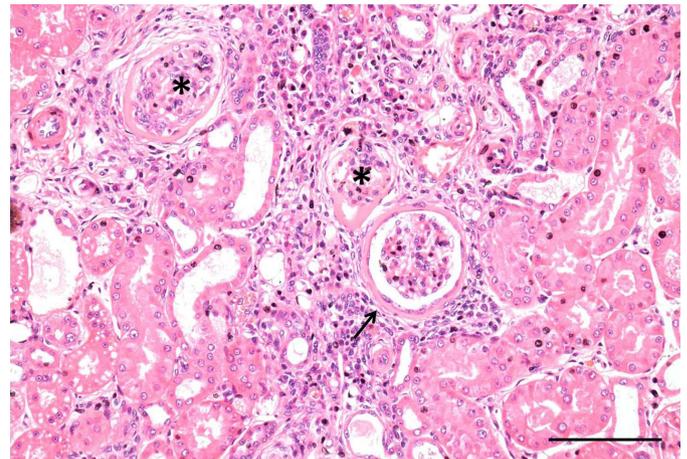


Fig.3. Nefrite intersticial linfoplasmocitária associada aos glomérulos, no rim de Gato 2. Nota-se também acentuado espessamento da membrana basal dos glomérulos (seta), assim como início de glomeruloesclerose global (asteriscos) e dilatação tubular multifocal moderada. HE, Barra: 100µm.

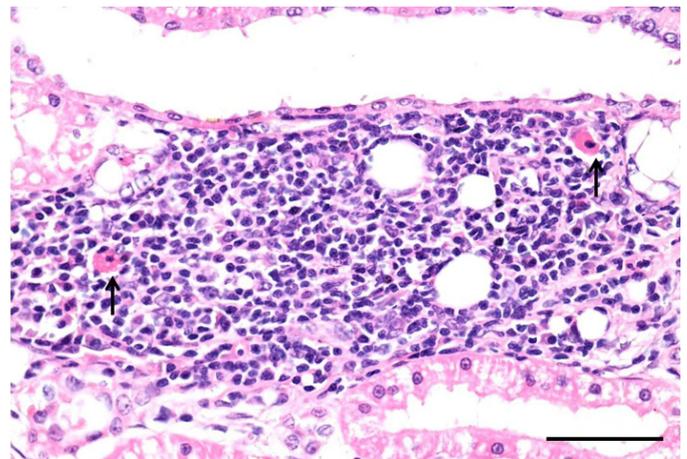


Fig.4. Nefrite intersticial linfoplasmocitária com células de Mott (setas), no rim de Gato 4. HE, Barra: 50µm.

(Gatos 2 e 8). Nos demais animais, a nefrite intersticial linfoplasmocitária era multifocal leve. Nos Gatos 2, 4 e 7 havia raros plasmócitos com grânulos eosinofílicos intracitoplasmáticos (corpúsculos de Russel), que conferiam aspecto de mórula às células (células de Mott) (Fig.4). No que tange às alterações tubulares, foram observadas dilatação tubular em 50% dos gatos infectados; material proteináceo no interior de túbulos em 80% e calcificação em 60%. Calcificação tubular estava presente principalmente em túbulos da região medular, sendo que, no Gato 2, essa alteração também estava presente no interior de glomérulos. Adicionalmente, nos Gatos 6 e 10 visualizou-se congestão difusa acentuada.

DISCUSSÃO

O presente estudo descreve as alterações histopatológicas dos rins de gatos aos 60 meses após a infecção experimental pelo FIV subtipo B, o mais frequente no Brasil (Teixeira et al. 2012). Lesões renais foram encontradas em 100% dos animais infectados pelo FIV, com alterações glomerulares em graus variados em todos os gatos, as quais eram caracterizadas por espessamento da membrana basal dos glomérulos (glomerulonefrite membranosa). Diferentemente, em gatos naturalmente infectados pelo FIV, a glomerulonefrite era predominantemente do tipo mesangioproliferativa ou membranoproliferativa (Poli et al. 1993, Poli et al. 2012). No presente estudo, aumento no número de células do tufo glomerular não foi observado. Em gatos experimentalmente infectados com os subtipos A; B; e A + B foram visualizadas alterações glomerulares em 51% dos animais (Poli et al. 2012), ao passo que, no presente estudo, estas alterações foram observadas em 100% dos gatos infectados. A glomeruloesclerose, visualizada em 60% dos gatos experimentalmente infectados pelo FIV, era multifocal e predominantemente global, envolvendo todo o glomérulo. Diferentemente, no estudo de Poli et al. (2012), nos gatos experimentalmente e naturalmente infectados foi observada glomeruloesclerose segmentar, a qual afetava parcialmente os glomérulos.

Um achado nos glomérulos de dois gatos experimentalmente infectados pelo FIV foi a proliferação de células epiteliais na superfície interna da cápsula de Bowman. É a primeira descrição de alterações caracterizadas por hiperplasia e hipertrofia de células epiteliais intraglomerulares em gatos infectados pelo FIV. Poli et al. (1993) descrevem, em alguns gatos, a presença de células do epitélio visceral proeminentes contendo gotículas de proteínas. Em humanos, a lesão hiperplásica no interior dos glomérulos, caracterizada como crescente ou pseudocrescente glomerular, é extremamente frequente nas duas doenças renais mais comuns associadas ao HIV, que são a glomerulopatia colapsante, conhecida como nefropatia associada ao HIV (HIVAN); e a glomerulonefrite imunomediada, conhecida como HIVICK (*HIV immune-complex kidney disease*) (Bruggeman & Nelson 2009). As crescentes glomerulares são comumente encontradas nas doenças glomerulares imunomediadas, incluindo a HIVICK, ao passo que as pseudocrescentes glomerulares são características na HIVAN (Bruggeman & Nelson 2009). Originalmente, acreditava-se que as crescentes eram compostas por células parietais

proliferadas, ao passo que as pseudocrescentes provavelmente se originavam de células epiteliais viscerais (podócitos). Entretanto, ainda há controvérsias a respeito da origem das células hiperplásicas no interior dos glomérulos (Bruggeman & Nelson 2009). Alguns estudos, nos quais marcadores celulares foram utilizados, sugerem que as células presentes nas pseudocrescentes na HIVAN e em outras glomerulopatias colapsantes se originem das células epiteliais parietais e não dos podócitos (Nagata et al. 1998, Dijkman et al. 2006), ao passo que os podócitos também podem contribuir, de certa maneira, para a formação das crescentes glomerulares (Thorner et al. 2008, Sistani et al. 2012). Os resultados conflitantes caracterizados pela detecção de alguns marcadores específicos de podócitos nas crescentes glomerulares e não detecção de outros poderia ser explicado pela diferenciação dos podócitos e perda de alguns marcadores específicos com a progressão da doença (Sistani et al. 2012). A origem da formação epitelial intraglomerular observada em alguns gatos do presente estudo ainda deve ser estabelecida.

Alterações tubulointersticiais também foram frequentes. Todos os gatos infectados pelo FIV apresentaram nefrite intersticial linfoplasmocitária, que variou, em intensidade, de leve a moderada. As alterações tubulointersticiais foram mais frequentes em gatos naturalmente infectados quando comparadas ao grupo de animais experimentalmente infectados (Poli et al. 2012). Em 80% dos gatos infectados foi visualizado material proteináceo no interior de túbulos, que estava ou não associado a dilatação tubular. Embora não tenha sido verificada associação entre azotemia e a infecção natural pelo FIV em gatos, uma grande proporção de animais com proteinúria foi observada nos gatos infectados pelo FIV, quando comparados a gatos não infectados (Baxter et al. 2012).

A alta proporção, no presente estudo, de gatos que apresentaram alterações glomerulares e tubulointersticiais provavelmente está relacionada ao tempo entre a infecção nos animais e a avaliação histopatológica. Poli et al. (2012) avaliaram gatos experimentalmente infectados aos 12, 24 e 36 meses após a infecção e a incidência das lesões aparentemente não estava relacionada com o subtipo viral e ao menor número de animais nesse estudo. No presente estudo, a avaliação dos rins dos gatos se deu aos 60 meses após a infecção, o que pode ter contribuído para a evolução e intensificação das lesões glomerulares. Nos gatos naturalmente infectados, com idade média de oito anos, alterações glomerulares foram detectadas em 85,7% dos animais; entretanto, em alguns animais, essas alterações poderiam estar relacionadas com a idade mais avançada (Poli et al. 2012).

As causas da nefropatia em gatos infectados pelo FIV ainda não estão totalmente esclarecidas. Antígenos virais foram detectados em células epiteliais tubulares, assim como em células inflamatórias intersticiais e células glomerulares, sugerindo uma possível ação direta do FIV na indução de lesão renal (Poli et al. 1995a). Adicionalmente, a deposição de imunocomplexos no tecido renal provavelmente esteja relacionada ao dano tecidual renal (Poli et al. 1995b). Nas doenças renais associadas ao HIV, evidências

sustentam que a infecção direta das células do parênquima renal está relacionada às lesões na HIVAN, embora as respostas imunológicas locais e sistêmicas também possam contribuir para a formação dessas lesões renais (Bruggeman & Nelson 2009). Na HIVICK, as lesões renais estão relacionadas à glomerulonefrite imunomediada e, muitas vezes, está associada a coinfeções (Cohen & Kimmel 2008). Em gatos, as glomerulonefrites podem também estar associadas à infecção pelo vírus da leucemia felina (FeLV) (Glick et al. 1978) e da peritonite infecciosa felina (Hayashi et al. 1982).

O presente estudo permite concluir que todos os gatos experimentalmente infectados pelo FIV subtipo B, apresentaram alterações renais 60 meses após a infecção, as quais foram caracterizadas predominantemente por glomerulonefrite membranosa associada a glomerulosclerose e nefrite intersticial linfoplasmocitária de intensidade variada. Adicionalmente, em dois gatos, foi observada proliferação de células epiteliais intraglomerulares (crescente glomerular), lesão semelhante à descrita em humanos infectados pelo HIV. O tempo entre a infecção pelo FIV e a avaliação dos gatos pode ter contribuído para o aparecimento e o agravamento das lesões descritas.

Agradecimentos.- À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo apoio financeiro (processo nº 2005/60606-3).

REFERÊNCIAS

- Baxter K.J., Levy J.K., Edinboro C.H., Vaden S.L. & Tompkins M.B. 2012. Renal disease in cats infected with feline immunodeficiency virus. *J. Vet. Intern. Med.* 26:238-243.
- Bendinelli M., Pistello M., Lombardi S., Poli A., Garzelli C., Matteucci D., Ceccherini-Nelli L., Malvadi G. & Tozzini F. 1995. Feline immunodeficiency virus: an interesting model for AIDS studies and an important cat pathogen. *Clin. Microbiol. Rev.* 8(1):87-112.
- Bruggeman L.A. & Nelson P.J. 2009. Controversies in the pathogenesis of HIV-associated renal diseases. *Nat. Rev. Nephrol.* 5(10):574-581.
- Cohen S.D. & Kimmel P.L. 2008. Immune complex renal disease and human immunodeficiency virus infection. *Semin. Nephrol.* 28(6):535-544.
- Dijkman H.B.P.M., Weening J.J., Smeets B., Verrijp K.C.N., van Kuppevelt T.H., Assmann K.K.J.M., Steenberg E.J. & Wetzels J.F.M. 2006. Proliferating cells in HIV and pamidronate-associated collapsing focal segmental glomerulosclerosis are parietal epithelial cells. *Kidney Int.* 70:338-344.
- Glick A.D., Horn R.G. & Holscher M. 1978. Characterization of feline glomerulonephritis associated with viral-induced hematopoietic neoplasms. *Am. J. Pathol.* 92(2):321-332.
- Hagiwara M.K., Reche Júnior A., Lucas S.R.R. & Dagli M.L.Z. 1993. Feline immunodeficiency virus infection in cats from São Paulo, Brazil. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.* 30:217-220.
- Hartmann K. 2011. Clinical aspects of feline immunodeficiency and feline leukemia virus infection. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 143:190-201.
- Hayashi T., Ishida T. & Fugiwara K. 1982. Glomerulonephritis associated with feline infectious peritonitis. *Jpn. J. Vet. Sci.* 44(6):909-916.
- Hosie M.J., Addie D., Belák S., Boucraut-Baralon C., Egberink H., Frymson T., Gruffydd-Jones T., Hartmann K., Lloret A., Lutz H., Marsilio F., Pennisi M.G., Radford A.D., Thiry E., Truyen U. & Horzinek M.C. 2009. Feline immunodeficiency. ABCD guidelines on prevention and management. *J. Feline Med. Surg.* 11:575-584.
- Lara V.M., Taniwaki S.A. & Araújo Jr J.P. 2007. Caracterização filogenética de amostras do vírus da imunodeficiência felina (FIV) do Estado de São Paulo. *Pesq. Vet. Bras.* 27(11):467-470.
- Maxie M.G. & Newman S.J. 2007. Urinary system, p. 425-522. In: Maxie M.G. (Ed), Jubb, Kennedy, and Palmer's, *Pathology of Domestic Animals*. Vol.2. 5th ed. Elsevier, Oxford.
- Nagata M., Hattori M., Hamano Y., Ito K., Saitoh K. & Watanabe T. 1998. Origin and phenotypic features of hyperplastic epithelial cells in collapsing glomerulopathy. *Am. J. Kidney Dis.* 32(3):962-969.
- Poli A., Abramo F., Taccini E., Guidi G., Barsotti P., Bendinelli M. & Malvadi G. 1993. Renal involvement in feline immunodeficiency virus: a clinicopathological study. *Nephron* 64:282-288.
- Poli A., Abramo F., Matteucci D., Baldinotti F., Pistello M., Lombardi S., Barsotti P. & Bendinelli M. 1995a. Renal involvement in feline immunodeficiency virus infection: p24 antigen detection, virus isolation and PCR analysis. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 46:13-20.
- Poli A., Falcone M.L., Bigalli L., Massi C., Hofmann-Lehmann R. & Lombardi S. 1995b. Circulating immune complexes and analysis of renal immune deposits in feline immunodeficiency virus-infected cats. *Clin. Exp. Immunol.* 101:254-258.
- Poli A., Tozon N., Guidi G. & Pistello M. 2012. Renal alterations in feline immunodeficiency virus (FIV)-infected cats: a natural model of lentivirus-induced renal disease changes. *Viruses* 4:1372-1389.
- Sistani L., Rodriguez P.Q., Hultenby K., Uhlen M., Betsholtz C., Jalanko H., Tryggvason K., Wernerson A. & Patrakka J. 2012. Neuronal proteins are novel components of podocyte major processes and their expression in glomerular crescents supports their role in crescent formation. *Kidney Int.* 83:63-71.
- Teixeira B.M., Hagiwara M.K., Cruz J.C.M. & Hosie M.J. 2012. Feline immunodeficiency virus in South America. *Viruses* 4:383-396.
- Thorner P.S., Ho M., Eremina V., Sado Y. & Quaggin S. 2008. Podocytes contribute to the formation of glomerular crescents. *J. Am. Soc. Nephrol.* 19:495-502.
- Torten M., Franchini M., Barlough J.E., George J.W., Mozes E., Lutz H. & Pedersen N.C. 1991. Progressive immune dysfunction in cats experimentally infected with feline immunodeficiency virus. *J. Virol.* 65(5):2225-2230.
- Zanutto M.S., Froes T.R., Teixeira A.L. & Hagiwara M.K. 2011. Características clínicas da fase aguda da infecção experimental de felinos pelo vírus da imunodeficiência felina. *Pesq. Vet. Bras.* 31(3):255-260.