

Un Caso Clinico di Peritonite Infettiva Felina Non Effusiva

Abstract

Viene illustrato il caso di un gatto comune europeo maschio castrato di due anni con sintomatologia aspecifica e dimagrimento in cui dopo iter diagnostico differenziale clinico e laboratoristico viene sospettata la peritonite infettiva felina. L'esame necroscopico e successiva istopatologia con immunohistochimica confermano il presunto sospetto diagnostico.

Introduzione

La peritonite infettiva felina (FIP) è una malattia dei felini ad altissima mortalità caratterizzata da vasculite piogranulomatosa immunomediata (Pedersen 1987).

È causata dalla mutazione del Coronavirus entericofelino (FCoV) in virus della peritonite infettiva (Pedersen 2009). Il FCoV si replica negli enterociti e viene eliminato con le feci, le lettiere sono il mezzo principale di diffusione mentre la saliva gioca un ruolo solo nelle primissime fasi della malattia (Addie and Jarrett 1992). Nella maggior parte dei casi non da sintomatologia eclatante, tuttavia, per motivi ancora non chiari, in alcuni casi il virus muta e acquisisce la capacità di replicarsi all'interno dei macrofagi (Vennema 1998) e poi dei monociti tramite i quali viene disseminato in tutto l'organismo. La mutazione del virus in corso di replicazione insieme con un evento stressante (chirurgia, sovraffollamento, concomitanti malattie virali, etc.) e alla giovane età (il 70% ha meno di un anno, Hartmann 2005) è la chiave nella patogenesi della FIP.

La possibilità di sviluppare la malattia e la sua manifestazione clinica dipendono dal tipo di risposta immunitaria dell'ospite (Pedersen 1987).

Esistono due forme cliniche:

- Forma umida o effusiva se prevale l'immunità umorale con formazione di immunocomplessi responsabili di vasculiti con conseguente comparsa di versamento (Kipar 2005). Insorge dopo 4-6 settimane dall'infezione, il decorso è acuto e caratterizzato da morte in poche settimane. La gravità della sintomatologia clinica dipende dalla compressione meccanica esercitata dal versamento sugli organi interni. Il liquido in genere si accumula in addome provocando ascite ma si può avere anche una pleurite essudativa e raramente una pericardite o edema scrotale (Pedersen 1987).
- Forma secca o non effusiva se prevale l'immunità cellulo-mediata con sviluppo di piogranulomi. I sintomi possono insorgere dopo mesi o anni dall'infezione, sono vaghi e riconducibili agli organi coinvolti: ittero, uveite, perdita di peso e segni neurologici (Pedersen 1987).

Una rara manifestazione clinica di FIP secca è caratterizzata dalla presenza di una massa piogranulomatosa ileo-colica isolata (Harveg 1996).

Segni clinici aspecifici riscontrabili in entrambe le forme sono la febbre persistente non rispondente agli antibiotici, il dimagrimento, l'abbattimento del sensorio, il vomito, la diarrea, l'anemia, l'ittero e la disidratazione.

Per la diagnosi di peritonite infettiva felina l'unico test diagnostico conclusivo è l'esame istologico seguito da analisi immunoistochimica dei tessuti colpiti (Giori and others 2011).

Nella forma effusiva l'analisi del versamento può agevolare la diagnosi presuntiva di FIP, il liquido è un trasudato modificato/essudato non settico, positivo al test di Rivalta ed ha concentrazione proteica totale superiore a 3,5 mg/dl con rapporto albumine: globuline <0,8 (Hartmann 2003). Come ulteriore ausilio diagnostico, un test di immunofluorescenza fatto sui macrofagi del versamento permette di evidenziare il virus dando valore predittivo positivo del 100% (Hartmann 2000).

Nella forma secca la diagnosi definitiva si ha solo con l'istologia e successiva immunistochimica senza la quali sono d'aiuto il segnalamento, la storia clinica e un pannello di test diagnostici composto da esame ematobiochimico, elettroforesi delle proteine e dosaggio dell'alfa₁-glicoproteina acida (AGP) (Hartman 2003, Giori and others 2011).

Alcuni autori hanno determinato valori predittivi di singoli test o di una loro combinazione (Hartman 2003, Giori and others 2011). Alterazioni clinico-patologiche discriminanti sono l'anemia normocromica, normocitica, non rigenerativa, la leucocitosi con linfopenia e neutrofilia, l'iperproteinemia per incremento della frazione delle gammaglobuline e talvolta delle alfa₂-globuline e l'AGP, proteina di fase acuta, che in corso di FIP risulta molto aumentata (Giori and others 2011).

In aggiunta, sierologia e Polymerase Chain Reaction (PCR) informano sulla presenza del coronavirus ma non sono indicativi di malattia per la sua peculiare patogenesi (Paltrinieri 2007).

I gatti con FIP sono spesso destinati all'eutanasia pertanto è fondamentale differenziare accuratamente la malattia da altre condizioni cliniche trattabili e formulare una corretta diagnosi escludendo altre patologie (Addie 2009). Ad oggi nessuna terapia consente la guarigione ma può migliorare le condizioni di vita e prolungare il tempo di sopravvivenza (Ritz and others 2007). Il trattamento è rivolto principalmente a controllare la risposta immunitaria innescata dall'infezione mediante farmaci come il prednisone, la ciclofosfamida e l'interferone (Addie 2009).

Caso clinico

Anamnesi

Nel gennaio 2016 un gatto, comune europeo maschio castrato di due anni, viene portato a visita per dimagrimento progressivo avvenuto nell'ultimo mese, pur mantenendo l'appetito. Il paziente vive con altri gatti con libero accesso esterno, è regolarmente vaccinato, trattato con antiparassitari ed alimentato con dieta commerciale.

Esame clinico

Il gatto all'esame clinico si presenta vigile, responsivo, ben idratato e con body condition score di 3/9 (secondo il Body Condition Score Purina). Le mucose sono leggermente pallide, con tempo di riempimento capillare <2 secondi. Il polso è di 140 battiti per minuto, la frequenza respiratoria di 30 atti per minuto e la temperatura rettale è 38°C. All'ascultazione del torace non si rilevano anomalie, mentre alla palpazione dell'addome si apprezza nefromegalia ed ispessimento delle anse intestinali.

I problemi rilevanti sono:

- Il pallore delle mucose, causato da probabile anemia (rigenerativa/non rigenerativa) oppure da ridotta perfusione (cardiogeno/non cardiogeno).
- Il dimagrimento, correlato a meccanismi differenti quali carenze alimentari, patologie metaboliche e problematiche strettamente gastroenteriche.
- La nefromegalia bilaterale, dovuta a infiltrazione del parenchima renale di origine infiammatoria o neoplastica, a malattia renale policistica, ad idronefrosi.
- L'ispessimento delle anse intestinali può essere relazionato all'infezione batterica (Campylobacter, Salmonella, etc.), virale [Immunodeficienza felina (FIV), Leucemia felina (FeLV), etc], parassitaria (Trichomonas, Campylobacter, Giardia, etc.) ad intolleranza/allergia alimentare e a neoplasia.

Le diagnosi differenziali principali prese in considerazione sono malattie infettive (FIV, FeLV, FIP) e neoplastiche (linfoma).

Iter diagnostico

Nell'iter diagnostico iniziale, si richiede esame ematobiochimico, elettroforesi, esame chimico-fisico delle urine, esame coprologico, test sierologici per FeLV/FIV e Coronavirus felino. Per la nefromegalia e l'ispessimento delle anse intestinali si riferisce all'ecoaddome.

Il profilo ematobiochimico (Tabella1) evidenzia una lieve anemia microcitica, ipocromica, non rigenerativa con presenza di rouleaux, un leggero rialzo della bilirubina e iperproteïnemia. Il tracciato elettroforetico (vedi appendice) mostra un aumento delle gammaglobuline con inversione del rapporto albumine: globuline. L'esame delle urine risulta nella norma. I test FIV e FeLV sono negativi (snap combo plus FIV/FeLV IDEXX), il titolo anticorpale per Coronavirus felino, con metodica di immunofluorescenza, è positivo 1/320. L'esame coprologico per flottazione, su campioni di 2 giorni consecutivi, risulta positivo per Isospora spp. quindi s'intraprende terapia con clorotetraciclina cloridrato alla dose di 25 mg/kg per os, sid (Isospen cpr100mg - Teknofarma s.p.a.) per 10 giorni.

L'ecoaddome conferma la nefromegalia bilaterale evidenziando edema sottocapsulare e lesioni ipoecoiche sulla corticale. Inoltre le stesse lesioni ipoecoiche si rilevano sulla superficie dell'omento con reazione peritoneale e alterazione della stratigrafia della parete del colon (vedi appendice). Si procede dunque con ago aspirato ecoguidato delle lesioni renali e invio dei campioni per la citologia.

Valutazioni dei risultati ottenuti:

- L'anemia microcitica, ipocromica, non rigenerativa è riferita a deficienza di ferro che si ha per:
 - Emorragie croniche gastrointestinali da endoparassiti, neoplasie e disordini coagulativi.
 - Diminuzione della transferrina da ridotta sintesi epatica (shunt porto sistemico) o da flogosi cronica essendo proteina negativa di fase acuta.
- I rouleaux suggeriscono presenza di elevata viscosità del plasma per ipergammaglobulinemia.
- L'iperbilirubinemia può derivare da una patologia del sistema ematopoietico o del distretto epatobiliare.

- L'iperproteinemia, considerando l'ematocrito basso, è attribuibile a un aumento assoluto della concentrazione delle proteine.
- Il tracciato elettroforetico mostra picco policlonale delle gammaglobuline; le gammopatie policlonali (con aumenti significativi) sono solitamente associate alla peritonite infettiva felina, alle colangio-epatiti, alle parassitosi gravi, alle piodermiti e ai disordini autoimmuni.

I referti ematobiochimici ed ecografici ottenuti supportano il diagnostico differenziale tra cause infettive-infiammatorie e neoplastiche. Si approfondisce il quadro clinico richiedendo l'alfa₁-glicoproteina acida (AGP) che risulta bassa (vedi appendice).

Dopo una settimana il gatto peggiora mostrando febbre (40°C), anisocoria, cambiamento di colore dell'iride sinistro. Si instaura, quindi, una terapia antibiotica con amoxicillina-acido clavulanico 8,75 mg/Kg, sottocute, bid (Synulox sospensione iniettabile 175 mg/ml, Zoetis Italia s.r.l.), antipiretica con robenacoxib 2 mg/Kg, sottocute, sid (Onsior iniettabile 20 ml, 20mg/ml, Novartis) e fluidica di mantenimento (sodio cloruro 0,9%) 2,2 ml/kg/h, endovena.

La visita oculistica rileva uveite acuta nell'occhio sinistro con edema e precipitati cheratinici corneali, rubeosis iridis e anisocoria secondaria all'irite.

I nuovi segni clinici sono la febbre, segno di risposta protettiva dell'organismo contro un'infezione o processo infettivo e l'uveite, esito di malattia sistemica o oculare acquisita.

Si richiede quindi sierologia, con metodica di immunofluorescenza, per *Toxoplasma gondii* e *Mycoplasma haemofelis* che risulta negativa e si rivalutano gli esami ematobiochimici (Tabella1) e l'AGP.

L'emocromo evidenzia una grave anemia normocitica-normocromica, non rigenerativa, riferita allo stato infiammatorio, il biochimico rileva aumento della creatinfosfochinasi e della glutammico-ossalacetico-transaminasi, interpretato come segno di danno muscolare da probabile ipossia

generalizzata o da dimagrimento e aumento della bilirubina interpretato come segno di distruzione dei globuli rossi.

Il tracciato elettroforetico evidenzia un continuo aumento delle gammaglobuline (vedi appendice).

La citologia propende verso una patologia infettiva di natura virale (vedi appendice).

Dal quadro generale dei risultati e sulla base del referto ecografico si propone il campionamento bioptico delle lesioni, ma per l'invasività della procedura la proprietaria non dà il consenso.

Intanto la febbre persiste e le condizioni generali del paziente peggiorano. A questo punto sulla base della mancata risposta alla terapia medica, della citologia e delle alterazioni ematobiochimiche quali anemia, ipergammaglobulinemia, iperbilirubinemia, ci si motiva verso una diagnosi presuntiva di FIP.

Si istaura quindi il protocollo terapeutico con prednisolone a dosaggio decrescente iniziando con 4 mg/Kg/die per 14 giorni e interferone omega felino 1 MU/kg/die sottocute per 8 giorni passando poi a giorni alterni per una settimana (Addie 2009).

Il gatto inizialmente sembra rispondere al trattamento ma dopo 10 giorni le sue condizioni peggiorano e la proprietaria opta per l'eutanasia.

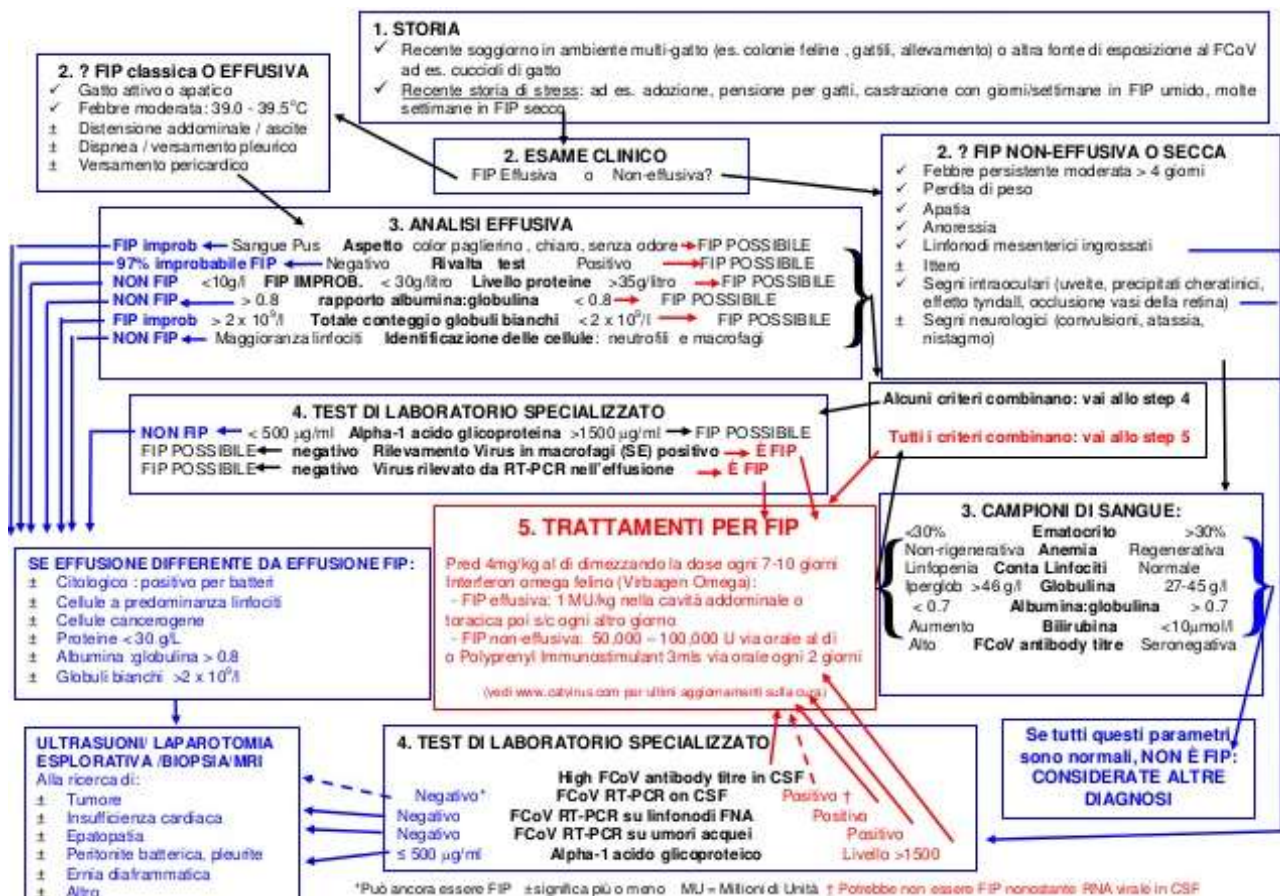
Si procede a necropsia con campionamento dei reni, fegato e milza sui quali si richiede esame istologico e immunoistochimica per coronavirus, da cui si ottiene la diagnosi finale di peritonite infettiva felina (vedi appendice).

Discussione

Il caso clinico presentato conferma la difficoltà di diagnosi certa intra-vitam di Peritonite infettiva felina nella sua forma secca.

Alcuni autori hanno dimostrato come la biopsia con tru-cut e agoaspirato biopsia del fegato e dei reni sono in grado di identificare correttamente le lesioni da FIP tuttavia, in un discreto numero di casi, è possibile un risultato falso negativo per campionamento inadeguato soprattutto per l'analisi immunoistochimica (Giordano and others 2005). La sensibilità diagnostica può essere aumentata esaminando insieme l'agoaspirato-biopsia e il tru-cut dello stesso organo (Giordano and others 2005) anche se, le condizioni generali del soggetto scoraggiano spesso l'uso dell'anestesia e del prelievo biotico come in questo caso.

L'approccio diagnostico utilizzato fa riferimento al diagramma di flusso proposto dalla dottoressa Addie: "ABCD guidelines in FIP".



Applicando l'algorithmo al nostro caso sono di aiuto:

- Segnalamento e anamnesi: la giovane età, la convivenza con altri gatti, accesso libero all'esterno.

- Segni clinici: la febbre persistente e non rispondente agli antibiotici, la malattia intraoculare, l'aumento di volume dei reni. La maggior parte dei gatti giovani con malattia intraoculare ha la forma non effusiva di FIP (Pedersen 2009). La nefromegalia bilaterale è stata identificata nel 80% dei gatti con FIP in forma non essudativa (Cuypers 2000).
- Esami di laboratorio: l'anemia da malattia cronica, l'iperbilirubinemia [nei gatti affetti da FIP, non è di solito associata ad aumento degli enzimi epatici (Addie 2009), infatti non è dovuta a patologie epatiche ma all'aumentata distruzione dei globuli rossi e alla difficoltà di eliminare i prodotti di degradazione dell'emoglobina per carenza dell'enzima glucuronidasi (Court and Greeblatt 2000)], l'ipergammaglobulinemia con riduzione del rapporto Albumine: Globuline <0,8.

Nel caso presentato la concentrazione dell'alfa₁-glicoproteina acida non è d'aiuto alla diagnosi differenziale con una neoplasia, nonostante è stato dimostrato essere un importante indicatore discriminante di FIP soprattutto quando risulta molto aumentata (>1500 microgrammi/ml) (Paltrinieri and others 2008).

Conclusioni

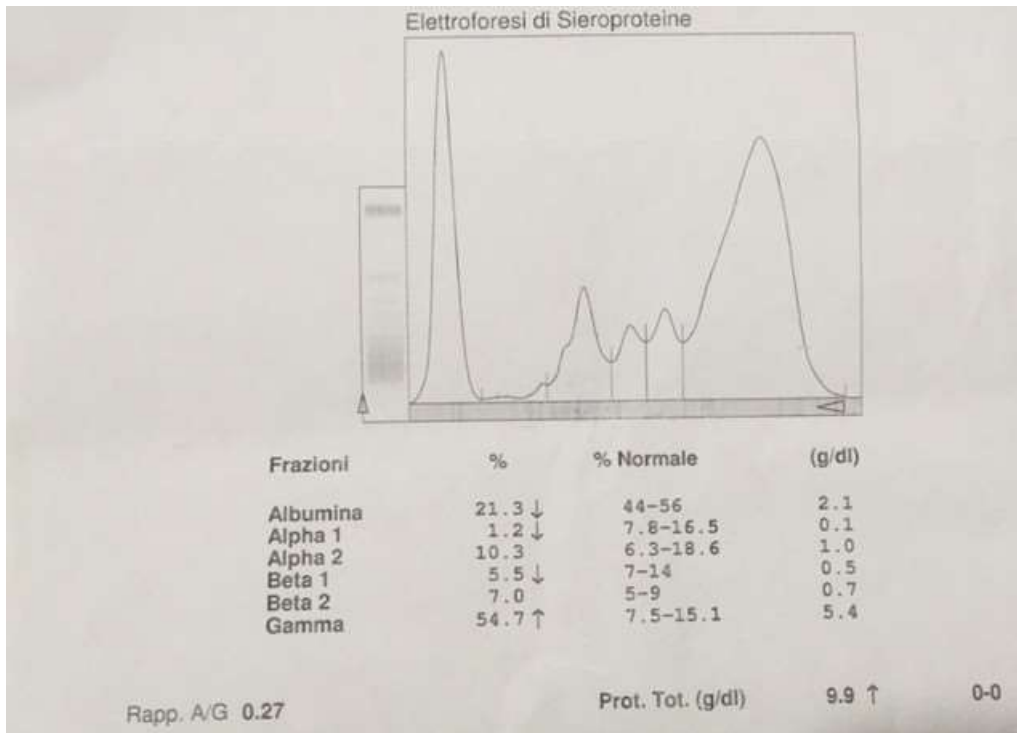
La diagnosi di FIP rappresenta ancor oggi una sfida impegnativa per il medico veterinario. Nonostante tutte le conoscenze attuali siano permeate da un senso frustrante di indeterminatezza, i test a disposizione e un corretto approccio al problema consentono il raggiungimento di una discreta confidenza nella presunzione di diagnosi, la cui conferma si avrà solo con l'evidenziazione del virus nei tessuti affetti.

Appendice

Esami ematobiochimici

Tabella 1

	Range di riferimento	1° prelievo	2° prelievo
RBC	5.00-10.00 x10 ¹² /L	6,46	2,52
HCT	30-45%	27,5	11,1
HGB	9-15 g/dL	7,7	5,8
MCV	41.0-58.0 fL	37,9	43,9
MCH	12.0-20.0 pg	11,9	23
MCHC	29.0-37.5 g/dL	28,0	52,2
RDW	17.3-22.0%	23,8	21,7
%RETIC	0-1,5%	0,4	0,9
WBC	5.50-19.50 x10 ⁹ /L	13,9	5,38
%NEU	50-70%	73	65,8
%LYN	17-42%	24	78
%EOS	<4%	0	2,9
%BASO	<1%	0	0,6
%MONO	<4%	3	22,9
PLT	175-600 K/microL	100	267
MPV	9,6-18 fL	8,62	2,8
PDW	30-70%	27,	23,7
PCT	0,24-0,60%	0,19	0,08
CK	40-90 U/L	100	160
AST	15-30 U/L	43	103
ALT	10-75 U/L	50	57
ALP	20-100 U/L	24	52
GGT	2.0-7.0 U/L	2.80	3.10
BILIRUBINA	1.0-6.0 µmol/L	8	9
PROTEINE TOTALI	6.0-8.0 g/dl	12.8	9.9
ALBUMINE	3.0-4.0 g/dl	2.93	2.51



Esame ecografico addome

FEGATO:	<p>NORMALE PER DIMENSIONI ED ECOSTRUTTURA. NORMALE ECOGENICITA' DEL PARENCHIMA. COLECISTI NORMODISTESA ALITIASICA. NORMALI VIE BILIARI. LINFONODI PORTALI NELLA NORMA. NORMALE TRAMA PORTALE E VENE SOVRA-EPATICHE.</p>
MILZA:	<p>NELLA NORMA PER DIMENSIONI ED ECOSTRUTTURA. NORMALE ECOGENICITA' DEL PARENCHIMA. CAPSULA SPLENICA NELLA NORMA. NORMALI VASI SPLENICI.</p>
RENI:	<p>AUMENTO DELLE DIMENSIONI DI ENTRAMBI I RENI. EDEMA SOTTOCAPSULARE BILATERALE. LESIONI PSEUDOCISTICHE SOTTOCAPSULARI MULTIPLE. IPERECOGENICTA' CORTICALE.</p>
TRATTO GASTRO-ENTERICO:	<p>ALTERAZIONE DELLO SPESSORE PARIETALE DEL COLON CON ALTERAZIONE DELLA STRATIGRAFIA. LESIONI IPOECOICHE</p>

MULTIPLE SULLA SUPERFICE DELL'OMENTO CON REAZIONE PERITONEALE.

GHIANDOLE SURRENALI: GHIANDOLA SURRENALE SINISTRA NELLA NORMA DIMENSIONI ED ECOSTRUTTURA. GHIANDOLA SURRENALE DESTRA NELLA NORMA PER DIMENSIONI ED ECOSTRUTTURA.

PANCREAS: NELLA NORMA PER DIMENSIONI ED ECOSTRUTTURA. NORMALE ZONA PERIPANCREATICA.

VESCICA: NORMODISTESA E ALITIASICA. NORMALE SPESSORE E STRATIGRAFIA PARIETALE.

COMMENTO:: PRESENZA DI FALDA DI VERSAMENTO FLUIDO LIBERO IN CAVITA' ADDOMINALE.

QUADRO ECOGRAFICO COMPATIBILE CON NEFROPATIA SU BASE INFIAMMATORIA E/O NEOPLASTICA.







Esame citologico

Campioni ematici contenenti elementi epiteliali renali normoconformati. Lievissima infiltrazione macrofagica.

Non rilevati elementi cellulari riconducibili ad infiltrazione renale da forma neoplastica linfoproliferativa (linfoma).

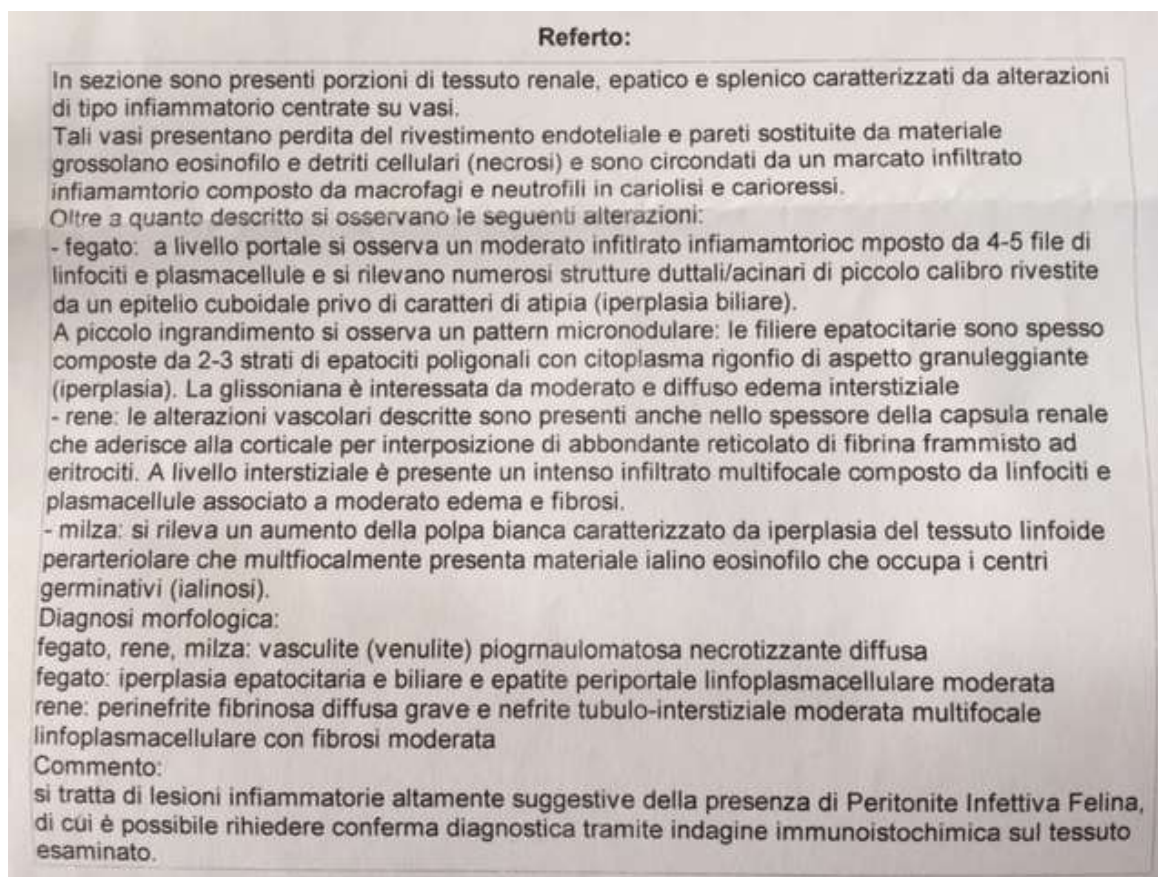
In base al materiale di fondo, ed alla presenza di rouleaux, probabile sottostante iperprotidemia.

Non si può escludere sottostante patologia infettiva di origine virale.

	Range di riferimento	1° prelievo	2° prelievo
Alfa-1 Glicoproteina acida (AGP) *	1.93-2.89 mg/ml	0.76	1.89

*L'AGP è determinata mediante tecnica cromatografica ad elevata prestazione con rilevazione UV

Referto istopatologico:



Esame Istochimico e Immunoistochimico:

La colorazione immunohistochimica condotta sul campione in esame ha mostrato espressione di antigene di Coronavirus felino in numerosi macrofagi presenti nel sito di lesione.

Commento: il dato è indicativo di peritonite infettiva felina.

BIBLIOGRAFIA

Addie, D.D., Jarrett, O. (1992) A Study Of Naturally Occuring Feline Coronavirus In Kittens. *Veterinary Record* **130**, 133-137

Addie, D., Belak, S., Boucrat-Baralon, C., Egberink, H., Frymus, T., Gruffydd-Jones, T., Hartman, K., Hosie, M.J., Lloret, A., Lutz, H., Marsilio, F., Pennisi, M. G., Radford, A. D., Thiry, E., Truyen, U., and Horzinek, M. C. (2009) Infectious Peritonitis ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery* **11**, 594-604

Cuypers, M., Grooters A. M., Williams, J., and Partington, B. P. (2000) La nefromegalia nel cane e nel gatto parte prima. Diagnosi differenziali. *Veterinaria Supplemento* **1**:5-14

Giordano, A., Paltrinieri, S., Bertazzolo, W., Milesi, E., and Parodi, M. (2005). Sensitivity Of Tru-Cut And Fine-Needle Aspiration Biopsies Of Liver And Kidney For Diagnosis of Feline Infectious Peritonitis. *Veterinary Clinical Pathology* **34**, 368-74

Giori, L., Giordano, A., Giudice, C., Grieco, V. & Paltrinieri, S. (2011) Performances Of Different Diagnostic Tests For Feline Infectious Peritonitis In Challenging Clinical Cases. *Journal Of Small Animal Practice* **52**, 152-157

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. *Journal Of Veterinary Internal Medicine* **17**,781-790

Hartmann, K. (2005) Feline Infectious Peritonitis. *Veterinary Clinics Of North America Small Animal Practice* **35**,39-79

Harvey, C.J., Lopez, J.W., Hendrick, M.J. (1996) An uncommon intestinal manifestation of feline infectious peritonitis: 26 cases (1986-1993). *Journal of American Veterinary Medical Association*. **15** (6) 1117-20

Kipar, A., May, H., Menger, S., Weber, M., Leukert, W., and Reinacher, M. (2005) Morphologic Features And Development Of Granulomatous Vasculitis In Feline Infectious Peritonitis. *Veterinary Pathology* **42** 321–330

Paltrinieri, S., Cammarata Parodi, M., and Cammarata, G. (1999) In vivo diagnosis of feline infectious peritonitis by comparison of protein content, cytology and direct immunofluorescence test performed on peritoneal and pleural effusions. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* **11** 358-36

Paltrinieri, S., Giordano, A., Tranquillo, V., and Guazzetti, S. (2008) Critical Assessment of the Diagnostic Value of Feline α_1 -Acid Glycoprotein for Feline Infectious Peritonitis Using the Likelihood Ratios Approach. *Journal Of Feline Medicine And Surgery* **11** 225-258

Pedersen, N. C. A Review Of Feline Infectious Peritonitis Virus Infection: 1963–2008 (2009) *Journal Of Feline Medicine And Surgery* **11** 225–258

Pedersen, N. C. (1987). Virologic and immunologic aspects of feline infectious peritonitis virus infection. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. **218** 529-50

Ritz, S., Egberink, H., and Hartman, K. (2007) Effect of feline interferon omega on the survival time and quality of life of cats with feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **21** 1193-7

Vennema, H., Poland, A., Foley, J., and Pedersen, N.C. (1998) Feline Infectious Peritonitis Viruses By Mutation From Endemic Feline Enteric Coronaviruses. *Virology* **243** 150-157