

Aggiornamenti sulla FIP: peritonite infettiva felina

Dott.ssa Jennifer von Luckner

Fino a poco tempo fa, la peritonite infettiva felina (FIP) era una malattia mortale rilevabile solo patologicamente. Attualmente, si fanno strada sempre più opzioni per la diagnostica (di laboratorio) e la terapia.



Immagine: Jennifer von Luckner

Un'entusiasmante discussione tra esperti, in cui le rispettive argomentazioni vengono discusse in modo scientificamente valido e vengono fornite risposte a domande entusiasmanti. In questo caso ci occuperemo della FIP.

I partecipanti a questo approfondimento: prof.ssa Katrin Hartmann della LMU di Monaco (Università Ludwig Maximilian), i suoi numerosi studi sulla FIP e in particolare la pubblicazione sulla terapia orale con il GS-441524 contenente Xraphconn® (Mutian) hanno attirato l'attenzione. In qualità di esperta nel campo della diagnostica di laboratorio, la prof.ssa Regina Hofmann-Lehmann dell'Università di Zurigo ha fornito preziosi consigli. Si è occupata ampiamente della metodica PCR nell'ambito della diagnostica di FIP.

Il prof. Wolfgang Bäumer, farmacologo del FU di Berlino, ha affrontato il tema della terapia dal punto di vista del diritto farmaceutico. Vanessa Steppuhn è una volontaria di #togetheragainstfip.

Il gruppo si è occupato di un totale di oltre 3000 gatti con FIP durante la terapia con GS-441524.

La diagnostica

I titoli Ac per Corona sono spesso richiesti e equiparati con la FIP - cosa possiamo dire con i titoli e cosa no? Quale diagnosi consigliate?

Il prof. Hofmann-Lehmann sottolinea che gli Ac-Corona purtroppo non aiutano nella diagnosi della FIP. Il livello del titolo non dice nulla sul fatto che un gatto abbia o meno la FIP (fig. 1). Inoltre, non è possibile escludere la FIP tramite un test anticorpale negativo. Invece, la PCR da sangue, fluido di versamento o tessuto offre spesso buoni risultati. Una quantificazione dei virus presenti nel campione è molto utile per la valutazione.

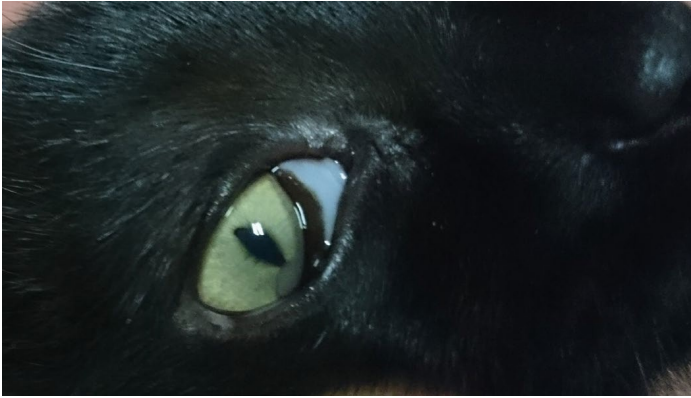


Abb. 1: FIP, occhio di gatto

Immagine: Jennifer von Luckner

La PCR dalle feci invece non aiuta a diagnosticare la FIP in un paziente. Ha invece un ruolo per quanto riguarda la durata della terapia.

Katrin Hartmann risponde che non è sempre necessaria una prova della mutazione. Questa è utile nei casi clinicamente ambigui, con solamente una bassa carica virale. Per gatti con risultati tipici della FIP (fig. 2), in cui è stata rilevata un'elevata carica virale nel sangue, nel liquido di versamento o nel tessuto, la diagnosi si basa su una mutazione esistente anche senza sequenziamento. Inoltre, i metodi utilizzati fino ad oggi non sono in grado di rilevare la mutazione in tutti i casi di FIP.

Ulteriori diagnosi: se in casa c'era un gatto con FIP, qual è il rischio che altri gatti si ammalino?

La signora Steppuhn fornisce una relazione sull'esperienza in merito. In effetti, si rileva spesso che nella convivenza tra più gatti, diversi gatti si ammalano. Ciò accade molto raramente quando viene portato in casa un gattino di un allevamento. Tuttavia, le osservazioni concordano con l'opinione scientifica secondo cui tali casi di FIP sono malattie individuali.

Il Prof. Hartmann e il Prof. Hofmann-Lehmann confermano che i focolai sono dovuti a un'elevata pressione infettiva in connessione con fattori di stress o predisposizioni genetiche. La FIP non è causata dalla trasmissione del Coronavirus felino mutato (FCoV), ma dalla mutazione di questo nell'individuo stesso. Non esistono test che identifichino in modo affidabile un gatto predisposto. Attualmente si presume che frequenti reinfezioni da FCoV aumentino la probabilità di sviluppare la FIP. L'igiene e l'isolamento di grandi eliminatori è quindi di grande importanza.



Abb. 2: Prova di Rivalta positiva. Un componente diagnostico aggiuntivo, ma non dimostrativo.

Immagine: Jennifer von Luckner

La terapia per la FIP e i suoi aspetti legali

Tutti parlano dei successi ottenuti con l'analogo nucleotidico GS-441524. Il gruppo di esperti si è occupato intensamente di questo argomento.

Una delle prime domande è stata rivolta alla signora Steppuhn. Ha fatto riferimento alle esperienze personali nel gruppo con GS-441524.

La signora Steppuhn riferisce che i risultati sono molto buoni. Circa il 90% dei gatti mostra una guarigione permanente. Tuttavia, la terapia, secondo il protocollo attuale, è costosa. Richiede iniezioni sottocutanee giornaliere per 84 giorni. Inoltre, le cure veterinarie sono essenziali, poiché i pazienti sono spesso in pessime condizioni. Oltre alla somministrare del farmaco, i gatti hanno necessità di cure mediche intensive. Sono inoltre richiesti esami del sangue regolari. I costi dei soli farmaci per l'intero periodo ammontano a circa 3500 euro. Tuttavia, la terapia orale svolgerà sicuramente un ruolo importante in futuro.

Dalla sua esperienza nel trattamento con il farmaco orale Xraphconn®, che è stato testato con successo presso la LMU, il Prof. Hartmann conferma che l'assistenza

veterinaria (spesso in terapia intensiva) è essenziale per i pazienti con FIP.

Remdesivir è un cosiddetto profarmaco per GS-441524 ed è metabolizzato di conseguenza nel corpo. Può essere ordinato in farmacia dal 1 giugno 2021 ed è anche approvato. Non dovrebbe essere possibile una riallocazione?

Il prof. Bäumer lo conferma in linea di principio. Tuttavia, ciò non significa che sia disponibile anche per i veterinari.

La domanda successiva sorge spontanea: ci sono sforzi da parte del produttore Gilead per far approvare il GS-441524?

Il Prof. Bäumer si è già informato in merito. Legge un messaggio di Gilead che non è questo il caso. Sottolinea che non ci sono formulazioni approvate di GS-441524 disponibili per i veterinari sul mercato, nonostante gli elenchi Internet di alcuni fornitori lo lascino intendere.

Il prof. Hartmann interviene dicendo che la farmacia BOVA in Inghilterra può riformulare legalmente la sostanza GS-441524 fintanto che non è disponibile sul mercato come preparato approvato. Attualmente è allo studio la possibilità di una formulazione orale. È previsto uno studio scientifico a lungo termine su larga scala.

Tuttavia, il Prof. Bäumer sottolinea che le mani dei veterinari tedeschi sono legate al di fuori di uno studio scientifico. Il preparato non è approvato per la medicina veterinaria nell'UE e non può quindi essere importato.

E le importazioni dal mercato nero? Quali sono le sanzioni?

Il Prof. Bäumer sottolinea: l'importazione della sostanza GS-441524 da parte di un veterinario è un reato penale. I veterinari rischiano la licenza per esercitare la professione medica.

Quali opzioni legali hanno i veterinari per rendere nota la terapia ai proprietari sulla terapia e per sostenerli nella terapia?

Il Prof. Bäumer conferma che i veterinari non sono perseguibili per aver raccomandato la terapia con GS-441524, anche se questo farmaco non è approvato. Seguire come veterinario un proprietario di animali domestici nella somministrazione di una sostanza non

approvata, non dovrebbe essere un problema. Tuttavia, i veterinari non dovrebbero usare una sostanza data loro dal proprietario dell'animale.

A causa dell'elevato numero di partecipanti, alcune domande sono rimaste senza risposta. Di seguito ne abbiamo raccolte alcune importanti per la diagnostica.

L'analisi immunocitochimica di una biopsia per FCoV è ancora considerata il gold standard nella diagnosi della FIP. Tuttavia, la PCR quantitativa sta diventando sempre più importante.

L'immunocitochimica è già disponibile?

Sì, viene offerta p.es. da Laboklin e si svolge su biopsie.

Poiché i risultati degli studi mettono in dubbio la sensibilità e la specificità della colorazione FCoV su preparati citologici (Felten et al., 2017; Hellemans et al., 2020; Litster et al., 2013), l'immunocitologia non viene eseguita presso Laboklin.

Come si confronta la PCR quantitativa con l'immunocitochimica?

Un'immunocolorazione positiva dei campioni bioptici (=immunocitochimica) è molto specifica e affidabile.

Un risultato positivo è preso come prova.

Tuttavia, un risultato negativo non esclude completamente la FIP, poiché il FCoV può essere distribuito in modo diverso nel tessuto. A seconda dei risultati istologici, in caso di dubbio dovrebbero essere eseguite ulteriori sezioni. Poter contattare il patologo in questi casi può essere molto prezioso (Stranieri et al., 2020; Tasker, 2018).

Una realtime PCR (RT-PCR) su tessuto, a seconda del tipo di campione esaminato, si avvicina probabilmente all'immunocitochimica (IHC). Per polmoni e fegato, per esempio, non è stata trovata alcuna differenza significativa. Per altri organi, l'IHC presentava un chiaro vantaggio, in particolare per quanto riguarda la specificità (meno risultati falsi positivi). Lo studio a cui si riferisce questa affermazione non ha fornito alcuna quantificazione (Stranieri et al., 2020). Con entrambi i metodi, occorre prestare attenzione a campionare i tessuti che appaiono alterati.

Per il veterinario, tuttavia, è rilevante il confronto tra una PCR quantitativa da un liquido (ad es. addominale /

toracico) e una IHC da un organo. La domanda spontanea quindi è se una PCR da puntato può essere sufficiente per la diagnosi e quindi la biopsia non sia più necessaria. È molto difficile dare una risposta concreta. I risultati dello studio per l'umore acqueo e il liquor sono molto variabili ed è discutibile quanto sia affidabile il risultato di una PCR da questi campioni. Ci sono anche risultati diversi per il campione di sangue. Si presume che il significato della PCR vari a seconda del paziente e della qualità della metodica eseguita. A seconda dello studio, vengono fornite sensibilità del 72-100% per RT-PCR nei dati di puntati, con solo pochi risultati falsi positivi. Se viene rilevata un'elevata carica virale mediante PCR quantitativa in presenza di sintomi sospetti, è molto probabile che si tratti di FIP. Una conferma mediante IHC non è quindi necessaria nella maggior parte dei casi. Tuttavia, se viene rilevata solo una bassa carica virale e/o ci sono poche prove cliniche di FIP, la IHC è sicuramente il metodo di rilevamento più affidabile (Barker et al., 2017; Doenges et al., 2016; Dunbar et al., 2019; Felten et al., 2017; Stranieri et al., 2018; Stranieri et al., 2020)

Esiste una PCR quantitativa per il Coronavirus disponibile presso Laboklin e, in caso affermativo, per quale materiale viene utilizzata?

Sì, Laboklin offre la quantificazione (= determinazione del numero di copie di FCoV in un campione). Inizialmente veniva eseguita solo sulle feci, ora è possibile anche per il sangue in EDTA e gli aspirati.

Nel caso di tessuto ottenuto mediante agoaspirato, l'interpretazione dei risultati è difficile poiché l'effettivo contenuto cellulare nel campione non è evidente al momento dell'invio. Una specifica quantitativa dovrebbe sempre fare riferimento a un'unità di misura (mg feci, ml sangue/puntato). Se necessario, tuttavia, può essere richiesto il valore ct ((cycle-threshold-Wert) . Da ciò si può ricavare un'indicazione del numero di virus contenuti nel campione.

Il tuo test è validato nei confronti interlaboratorio?

Laboklin è un laboratorio accreditato. Ciò significa che regolarmente vengono eseguiti test in tutti i dipartimenti. Pertanto, anche le PCR fanno parte di questi controlli e accreditamenti.

Letteratura:

Barker EN, Stranieri A, Helps CR, Porter EL, Davidson AD, Da MJ. Limitations of using feline coronavirus spike protein gene mutations to diagnose feline infectious peritonitis. Vet Res. 2017; 48: 60.

Doenges SJ, Weber K, Dorsch R, Fux R, Fischer A, Matiasek LA. Detection of feline coronavirus in cerebrospinal fluid for diagnosis of feline infectious peritonitis in cats with and without neurological signs. J Feline Med Surg. 2016; 18: 104-109.

Dunbar D, Kwok W, Graham E, Armitage A, Irvine R, Johnston P, McDonald M, Montgomery D, Nicolson L, Robertson E, Weir W, Addie DD. Diagnosis of non-effusive feline infectious peritonitis by reverse transcriptase quantitative PCR from mesenteric lymph node fine-needle aspirates. J Feline Med Surg. 2019; 21: 910-921.

Felten S, Matiasek K, Gruendl S, Sangl L, Wess G, Hartmann K. Investigation into the utility of an immunocytochemical assay in body cavity effusions for diagnosis of feline infectious peritonitis. J Feline Med Surg. 2017; 19: 410-418.

Hellemans A, Acar DD, Stroobants VJE, Theuns S, Desmarets LMB, Nauwynck HJ. A comparative study of techniques used for the diagnosis of effusive feline infectious peritonitis. Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift. 2020; 89: 100-110.

Litster AL, Pogranichniy R, Lin T-L. Diagnostic utility of a direct immunofluorescence test to detect feline coronavirus antigen in macrophages in effusive feline infectious peritonitis. Vet J. 2013; 198: 362-366.

Stranieri A, Giordano A, Paltrinieri S, Giudice C, Cannito V, Lauzi S. Comparison of the performance of laboratory tests in the diagnosis of feline infectious peritonitis. J Vet Diagn Invest. 2018; 30 (3): 459-463.

Tasker S. Diagnosis of feline infectious peritonitis: Update on evidence supporting available tests. J Feline Med Surg. 2018; 20(3):228-243.

Stranieri A, Scavone D, Paltrinieri S, Giordano A, Bonsembiante F, Ferr S, Glain ME, Meazzi S, Lauzi S. Concordance between Histology, Immunohistochemistry, and RT-PCR in the Diagnosis of Feline Infectious Peritonitis. Pathogens. 2020; 9(10):852.