

Peritonite infettiva felina (FIP): un aggiornamento



Fonte: dott. Eva-Maria Wittauer

La peritonite infettiva felina (FIP) si sviluppa in circa l'1–3% (1) fino al 5–12% (2, 3) dei gatti infettati dal coronavirus enterale felino (FECV). Il coronavirus felino (FCoV) comprende il FECV e la sua forma mutata: il virus della peritonite infettiva felina (FIPV).

Ad oggi non sono state chiarite tutte le fasi della patogenesi della FIP e il percorso verso la diagnosi è possibile solo attraverso metodiche invasive o con l'inclusione di numerosi test di laboratorio, soprattutto con la forma non effusiva o secca della FIP.

Epidemiologia ed eliminazione del FECV

Il FCoV può essere rilevato in moltissimi gatti che vivono in casa (4) o in rifugi per animali in tutto il mondo, in particolare sono interessati

i gatti che convivono con numerosi altri gatti (2, 5). I gatti di età inferiore ai 12 mesi hanno 2,5 volte più probabilità di espellere il FECV nelle feci rispetto ai gatti di età compresa tra 1 e 5 anni (4). La maggior parte dei gatti si infetta a 6-10 settimane di età (di solito attraverso la madre). L'eliminazione fecale di solito non avviene prima della 9a settimana di vita, ma è stata dimostrata anche l'eliminazione dalla 4a settimana di vita (4). Il FECV può essere diffuso nelle feci per un periodo di 18 mesi dopo l'infezione. In generale, dopo l'infezione, circa il 10-13% dei gatti diventa escretore permanente (escrezione del virus cronico), il 70-80% dei gatti ha un'infezione transitoria, cioè risultano escretori intermittenti, il 5 - 10% dei gatti sviluppa resistenza (1, 6). I gatti che emettono permanentemente il FECV diffondono il virus all'interno della popola-

zione felina, ma personalmente sembrano sviluppare meno spesso la FIP (1).

Mutazione del FCoV

In generale, i virus a RNA hanno un genoma molto grande e la loro polimerasi tende a commettere errori di lettura durante la replicazione del virus, il che significa che è generalmente più probabile che mutino (5).

Secondo lo stato attuale delle conoscenze, le sequenze amminoacidiche dei ceppi mutati (FIPV) e non mutati (FECV) di FCoV differiscono solo in pochissime posizioni della sequenza sequenza (2). Questi pochi cambiamenti nella sequenza amminoacidica possono tuttavia portare ad un cambiamento nel tropismo cellulare del FCoV. Si presume che il FIPV non penetri negli enterociti dell'intestino come il FECV, ma nei macrofagi e nei monociti e lì si riproduca. Di conseguenza, non viene più escreto nelle feci dopo la mutazione. Di conseguenza, un gatto con FIP non può trasmettere il virus mutato ad altri gatti.

Finora, non è nota alcuna mutazione che causi sicuramente la FIP in caso di infezione. Si ipotizzano quattro regioni per possibili mutazioni genetiche del FCoV, che sono originariamente responsabili dei cambiamenti nel tropismo cellulare del virus. Queste includono ORF -. "3a-c ORF" (il significato della mutazione non è ancora chiaro; un virus con una mutazione in quest'area di sequenza non viene più escreto nelle feci), il "7a-b ORF" (il significato della mutazione non è ancora chiaro, ma viene rilevato in modo discontinuo nei casi di FIP), il gene M (che è responsabile di una proteina di membrana del virus) e il gene S per la cosiddetta "proteina spike" (questa proteina è responsabile della capacità del virus di "entrare" nelle cellule) (5).

L'obiettivo principale della ricerca è attualmente l'individuazione di mutazioni nella proteina spike, poiché si ritiene che questa sia la ragione principale del cambiamento nel tropismo cellulare. Una mutazione nella proteina spike è stata trovata nel 91% dei campioni di tessuto di gatti con FIP clinica, d'altra parte, il 9% dei gatti con FIP clinica non aveva mutazioni nella proteina spike. Inoltre, è stata rilevata una mutazione nella proteina spike anche nell'89% dei campioni di tessuto di gatti che non mostravano un quadro clinico di FIP (3). Si è quindi concluso che una mutazione nella proteina

spike può essere utilizzata come marker per la diffusione sistemica del virus piuttosto che per una diagnosi affidabile di FIP (3, 7). Una PCR negativa per le mutazioni deve essere valutata criticamente, poiché può essere comunque presente una mutazione del FCoV. Un motivo potrebbe essere che la mutazione si trova in una posizione di sequenza diversa o che non è presente nel materiale inviato. Altrettanto criticamente deve essere valutata la PCR positiva per le mutazioni poiché, come descritto sopra, anche i gatti senza malattia clinica possono portare una mutazione FCoV. Altri studi suggeriscono che devono essere presenti più mutazioni affinché il gatto sviluppi il quadro clinico della FIP (5). Di conseguenza, gli esatti meccanismi di mutazione e i loro effetti che portano alla FIP, e in definitiva anche i benefici e il modo in cui viene rilevata la mutazione, non sono stati completamente chiariti.

Fattori di rischio per lo sviluppo della FIP

In letteratura sono descritti vari fattori di rischio che possono essere correlati allo sviluppo della FIP. L'età del gatto è un sicuro fattore. Ad esempio, i gatti di età inferiore ai 2 anni manifestano il più alto rischio di sviluppare la FIP (4, 5). Ancora, il rischio di FIP, in particolare la forma secca, sembra aumentare di nuovo solo con l'età avanzata degli animali (6).

Un altro sicuro fattore di influenza è lo stress in qualsiasi forma, ad esempio un cambio di proprietari, un trasferimento in un rifugio per animali, operazioni o cambiamenti di gerarchia in famiglia. Inoltre, molti gatti con FIP provengono da famiglie con un'alta densità di soggetti (5). Secondo gli studi, l'escrezione di FECV nelle feci del gatto aumenta di 10 volte dopo un cambio di residenza (cambio di proprietario o rifugio per animali) - in alcuni gatti anche fino a 10^6 (1). I maschi non castrati hanno un rischio maggiore, mentre i gatti sterilizzati hanno meno probabilità di sviluppare la FIP (6). Inoltre, dovrebbe venir preso in considerazione un fattore genetico, più precisamente il numero di alleli che codificano per l'antigene leucocitario felino (FLA) e che differiscono nelle diverse razze. Si dice che i Birmani abbiano meno alleli rispetto alle altre razze (1). Ciò potrebbe comportare una minore diversità del FLA e di conseguenza questi gatti potrebbero sviluppare una difesa immunologica più scarsa (1). Tuttavia, è disponibile un'ampia

varietà di studi nel campo della FIP che dipende dalla razza, alcuni dei quali fanno affermazioni contraddittorie sulle stesse razze o in cui non è stato possibile replicare la dipendenza razziale (1, 4, 6).

La teoria che il gene dell'interferone- γ e le sue varianti siano associati al rischio di malattia FIP non è stata ancora confermata (4).

Diagnosi di FIP

Finora, il gold standard per il rilevamento della FIP rimane la colorazione dell'antigene virale all'interno dei macrofagi, che sono circondati da lesioni del tessuto piogranulomatoso, mediante esami istopatologici o immunoistochimici (7). Sfortunatamente, l'alto livello di sicurezza di questo metodo è compensato dall'altrettanto alto livello di invasività per l'ottenimento di campioni di tessuto.

Come ulteriore componente diagnostica per rilevare il FCoV può essere eseguita una PCR (di norma la PCR real time da fluido proveniente da versamenti cavitari ha la massima sensibilità). Secondo le attuali conoscenze, tutti i campioni di fluido o tessuto che mostrano una PCR positiva per le mutazioni hanno anche una PCR FCoV positiva (3, 7). Poiché la mutazione del virus nella FIP significa che il FECV non venga più escreto nelle feci oppure, poiché un gatto può reinfezzarsi contemporaneamente con FCoV non mutato nonostante abbia la FIP (7), la PCR per FCoV da campioni fecali è di poco aiuto in questa diagnosi. In generale, il risultato della PCR per FCoV dovrebbe sempre essere valutata in relazione ai risultati di ulteriori test. Quindi rimangono componenti importanti per la diagnosi di FIP, tra gli altri, la prova di Rivalta, l'elettroforesi delle proteine sieriche, la citologia del liquor o dei versamenti e, se necessario, l'esame ecografico (1, 6).

Diagnosi di (non) eliminatori di FECV

Quando si determinano gli escretori cronici e intermittenti, va ricordato che dopo un'infezione iniziale con FECV, il virus può essere escreto per oltre 18 mesi. La PCR per FCoV può quindi essere positiva per un lungo periodo di tempo senza che il gatto debba necessariamente essere uno escretore permanente.

Non esiste una raccomandazione uniforme sulla durata dell'intervallo nel periodo di controllo (cioè a

che intervallo di tempo devono essere ripetuti i test PCR per FCoV dalle feci), così da confermare poi il gatto come non più escretore. Si trovano varie indicazioni che vanno da 5 - 30 giorni (4), a almeno ogni 5 mesi (6) o anche ogni 9 mesi (1).

La tendenza comunque è: più lungo è il periodo deciso, più sicuro sarà lo stato dell'animale.

Terapia

Finora non esiste un'opzione terapeutica per evitare l'esito fatale della FIP. Ci sono solo pochi dati sui tentativi di terapia con, ad esempio, corticosteroidi, clorambucile e ciclofosfamide, poliprenile immunostimolante o pentossifillina (6). Inoltre, per molti farmaci mancano studi di controllo adeguati o un numero adeguato di casi (6).

Una piccola molecola del gruppo degli analoghi nucleosidici, GS-441524, è attualmente in discussione come l'opzione terapeutica più promettente. Il meccanismo d'azione descritto è che questa molecola venga incorporata come substrato alternativo nella catena di RNA del virus durante la replicazione e che quindi l'allungamento della catena di RNA venga interrotto, poiché non possono essere aggiunti ulteriori acidi ribonucleici. Secondo i primi studi, possono venire raggiunti livelli efficaci adeguati anche nella camera oculare e nel liquor. In vitro e dopo i primi tentativi di infezione, un'iniezione sottocutanea quotidiana di GS-441524 sembra ridurre i sintomi clinici della malattia da FIP, migliorare le condizioni generali dei gatti e aumentare significativamente la durata della vita dopo la diagnosi da 8 a 17 mesi (8, 9).

Prevenzione

La migliore e unica prevenzione sicura della FIP è impedire al gatto di contrarre il FCoV.

Se si deve introdurre in casa un nuovo gatto FCoV-negativo, dopo la morte di un altro gatto, idealmente si dovrebbero aspettare 3 mesi per garantire che qualsiasi FCoV rimasto in casa abbia perso la sua infettività (6). Il FCoV può rimanere infettivo in un ambiente asciutto per almeno 7 settimane. Tuttavia, il virus è sensibile a quasi tutti i detersivi convenzionali. La candeggina è descritta come particolarmente adatta (1).

Un'altra raccomandazione per ridurre la carica virale è quella di pulire la toilette del gatto ogni giorno; se possibile, le lettiere dovrebbero trovarsi in

stanze diverse da quelle dove sono le ciotole per il cibo e l'acqua (6).

Secondo le ultime ricerche, la scelta della lettiera per gatti può aiutare a ridurre la carica virale o ridurre la trasmissione di virus. Le varianti della lettiera per gatti con materia prima a base di minerale argilloso prevengono l'infezione delle cellule con il FECV *in vitro* e riducono il titolo del virus (10).

Tuttavia, è più probabile che questi risultati siano attribuibili a una capacità di legame del virus (poiché il minerale argilloso di solito lega proteine e grassi) rispetto alla capacità di neutralizzazione del virus (10). È in discussione se questa proprietà di legame del virus sia pienamente efficace se un gatto non copre completamente le feci con la lettiera per gatti. Le varianti di lettiera per gatti la cui materia prima è basata sulla segatura non sembrano avere proprietà di legame o neutralizzazione del virus. Per determinarne l'efficacia degli effetti, devono essere effettuati ulteriori studi sul campo (10).

Un'alimentazione adatta, ovvero una riduzione degli acidi grassi insaturi e una riduzione del rapporto tra omega-6 e omega-3, può contribuire al fatto che l'ambiente nell'intestino o nell'animale risulti meno pro-infiammatorio. Se nell'animale sono presenti condizioni meno proinfiammatorie, i monociti e i macrofagi mostrano una minore tendenza all'adesione o alla migrazione, per cui si riduce il contatto tra virus e cellule immunitarie e quindi qualsiasi penetrazione e replicazione del virus nei monociti o macrofagi (1).

Dott.ssa Eva-Maria Wittauer

Letteratura

- 1 Addie, D.D.: Feline Coronavirus infections, 92-108. In Greene, C.E.: Infectious Diseases of the dog and cat, 4th edition, 2012.
- 2 McKay, L.A., Meachem, M., Snead, E., Brannen, T., Muttlow, N., Ruelle, L., Davies, J.L., v.d.Meer, F.: Prevalence and mutation analysis of the spike protein in feline enteric coronavirus and feline infectious peritonitis detected in household and shelter cats in western Canada. *CJVR* 2020; 84:18-23.
- 3 Porter, E., Tasker, S., Day, M.J., Harley, R., Kipar, A., Siddell, S.G., Helps, C.R.: Amino Acid changes in the spike protein of feline coronavirus correlate with systemic spread of virus from the intestine and not with feline infectious peritonitis. *Veterinary Research* 2014, 45:49.
- 4 Klein-Richers, Harntann, K., Hofmann-Lehmann, R., Unterer, S., Bermann, M., Rieger A., Leutenegger, C., Pantchev, N., Balzer, J., Felten, S.: Prevalence of feline Coronavirus shedding in German catteries and associated risk factors. *Viruses* 2020, 12, 1000.
- 5 Kennedy, M.A.: Feline infectious peritonitis – update on Pathogenesis, Diagnostics, and Treatment. *Vet Clin Small Anim* 2020, 50; 1001-1011.
- 6 Hsieh, B., Burney, D.P.: Feline infectious peritonitis. *Clinical-cancer-brief.com*, 2014.
- 7 Emmler, L., Felten, S., Matiasek, K., Balzer, H.-J., Pantchev, N., Leutenegger, C., Hartmann, K.: Feline Coronavirus with and without spike gene mutations detected by real-time RT-PCRs in cats with feline infectious peritonitis. *Jfms* 2020, Vol 22(8) 791-799.
- 8 Murphy, B.G., Perron, M., Murakami E., Bauer, K. Park, Y., Eckstrand, C., Liepnieks, M., Pedersen, N.C.: The nucleoside analog GS-441524 strongly inhibits feline infectious peritonitis (FIP) virus in tissue culture and experimental cat infection studies. *Vetmic* 2018, Vol 219: 226-233.
- 9 Pedersen, N.C., Perron, M., Bannasch, M., Montgomery, E., Murakami, E., Liepnieks, M., Liu, H.: Efficacy and safety of the nucleoside analog GS-441524 for treatment of cats with naturally occurring feline infectious peritonitis. *Jfms* 2019, Vol.21 (4) 271-281.
- 10 Addie, D., Houe, L., Maitland, K., Passantino, G., Decaro, N.: Effect of cat litters on feline coronavirus infection of cell culture and cats. *Jfms* 2020, Vol 22(4) 350-357.