

Proteine della fase acuta nei cani e nei gatti: risultati recenti e le loro implicazioni pratiche

Dott.ssa. Ruth Klein, Katharina Buchta

La risposta di fase acuta (APR) è una risposta sistemica precoce a stimoli infiammatori, infezioni e danni tissutali. Le citochine pro-infiammatorie (IL-6, IL-1 β , TNF- α) regolano la sintesi di specifiche proteine di fase acuta (APP) nel fegato, le cui concentrazioni aumentano o diminuiscono nel sangue durante un'APR. Le APP sono marcatori preziosi per l'individuazione e il monitoraggio dei processi infiammatori e delle malattie neoplastiche. L'APR si attiva significativamente prima ed è più specifica delle variazioni della conta leucocitaria.

Le APP vengono classificate in base all'intensità della risposta in "major" (aumento da 10 a 100 volte), "moderate" (aumento da 2 a 10 volte) e "minor" (aumento inferiore a 2 volte).

La determinazione delle APP major è particolarmente utile per la diagnosi precoce e il monitoraggio di alcune patologie associate a un'APR. Nei cani, la proteina C-reattiva (PCR) è la più importante APP major, mentre nei gatti è la proteina amiloide A sierica (SAA). L'aptoglobina (Hp) e la glicoproteina acida α 1 (AGP) sono tra le proteine di fase acuta (APP) che reagiscono in modo moderato o lieve. L'albumina, la transferrina e la paraossonasi sono tra le APP a reazione negativa, le cui concentrazioni tipicamente diminuiscono durante una reazione di fase acuta. Il comportamento delle rispettive APP durante la reazione di fase acuta è illustrato nella Tabella 1.

Il cane – La proteina C-reattiva (CRP) come standard di riferimento

Essendo una proteina di fase acuta (APP) fondamentale, la CRP aumenta di 50-100 volte entro 4-24 ore dopo l'esposizione a uno stimolo scatenante, raggiunge il suo picco massimo dopo 1-2 giorni e diminuisce rapidamente con un trattamento efficace. Grazie a questo andamento dinamico, la CRP è ideale per la diagnosi precoce, il monitoraggio della progressione della malattia e la valutazione del successo del trattamento.



Fig. 1: Gatto con FIP

Fonte: Laboklin

Livelli elevati di CRP si riscontrano in una varietà di processi infiammatori e immunomediati, tra cui infezioni batteriche, infestazioni parassitarie, malattie autoimmuni, neoplasie e alterazioni post-traumatiche o post-operatorie.

Nei cani con infezione acuta da *Babesia canis*, esiste una chiara correlazione tra CRP e gravità clinica e parametri ematologici.

Nell'ambito della gestione antimicrobica, è stato dimostrato che gli antibiotici possono essere sospesi una volta ottenuto un miglioramento clinico e la normalizzazione della concentrazione di CRP, riducendo significativamente la durata della terapia per molte patologie.

Nelle micosi sistemiche, come la coccidioomicosi polmonare, la CRP in combinazione con l'Hp ha mostrato un valore predittivo per la remissione.

Tuttavia, la CRP può risultare elevata anche in assenza di una causa infiammatoria, ad esempio durante un'intensa attività fisica o in gravidanza; per questo motivo, l'interpretazione deve essere contestualizzata.

Tabella 1: Panoramica delle variazioni delle proteine di fase acuta e della conta leucocitaria in funzione del tempo trascorso dallo stimolo infiammatorio in cani e gatti.

Tempo da stimolo infiammatorio	Cane – ad es. CRP, SAA	Cane – conta leucocitaria	Gatto – ad es. SAA, AGP	Gatto – conta leucocitaria
0-6 h	inizialmente lieve aumento (la sintesi nel fegato inizia dopo alcune ore).	perlopiù ancora entro l'intervallo di riferimento	inizialmente lieve aumento	perlopiù ancora entro l'intervallo di riferimento
6-12 h	aumento significativo misurabile	tendenza iniziale verso un possibile aumento, spesso ancora al limite	aumento significativo misurabile	tendenza iniziale verso un possibile aumento, spesso ancora al limite
12-24 h	forte aumento, valori per lo più chiaramente patologici	leucocitosi/-penia è ora frequentemente visibile	forte aumento, chiaramente patologico	leucocitosi frequente, a volte leucogramma da stress
24-48 h	Picco APR – massima concentrazione	ulteriore aumento/plateau dei leucociti	Picco APR	ulteriore aumento/plateau dei leucociti
2-5 gg	declino incipiente, quando infiammazione sotto controllo	leucociti spesso ancora elevati, diminuiscono lentamente	declino con miglioramento clinico	leucociti spesso sono ancora alterati, normalizzano lentamente
> 5 gg	ritorno a valori di riferimento o a valori prossimi a quelli di riferimento in guarigione da infiammazione	normalizzazione, ma può richiedere più tempo a causa di processi cronici	simile al cane	simile al cane

APR = reazione di fase acuta, CRP = proteina C-reattiva, SAA = amiloide sierica A, AGP = alfa-1-glicoproteina acida

Indice di Fase Acuta (API) – marcatore combinato

La ricerca attuale combina i marcatori APP positivi (CRP, Hp) e negativi (albumina, eventualmente PON-1) in un Indice di Fase Acuta (API). Questo indice riflette l'attività infiammatoria complessiva. I cani con tumori maligni e valori elevati di API presentavano una prognosi significativamente peggiore.

Nelle malattie infiammatorie croniche, ad esempio la leishmaniosi canina, i livelli di CRP e Hp rimangono costantemente elevati, mentre quelli di albumina e transferrina spesso diminuiscono. Le variazioni dell'API sono strettamente correlate alla risposta al trattamento e all'attività della malattia. Valori persistentemente elevati indicano attività residua, coinfezioni o fallimento del trattamento.

Il gatto – SAA e AGP sotto i riflettori

Nei gatti, la dinamica e il significato delle APP differiscono considerevolmente da quelli dei cani. La SAA è la principale APP più importante, mentre l'AGP è particolarmente importante per la diagnosi di FIP.

Siero amiloide A (SAA)

La SAA reagisce molto precocemente e con elevata sensibilità, raggiungendo rapidamente concentrazioni elevate ed è quindi adatta sia per la diagnosi precoce che per la valutazione prognostica. Un rapido declino indica una buona risposta alla terapia, mentre un valore stagnante suggerisce un'infiammazione persistente o un'infezione secondaria. I moderni test turbidimetrici con anticorpi monoclonali offrono un'elevata precisione diagnostica. Ulteriori studi dimostrano l'utilità della SAA, in particolare nelle infezioni batteriche come la pielonefrite.

Glicoproteina alfa-1-acida (AGP)

L'AGP è una proteina di fase acuta (APP) che aumenta moderatamente e ha un'elevata rilevanza clinica per la FIP (Fig. 1). Livelli elevati di AGP nel siero supportano la diagnosi sospetta in combinazione con altri riscontri. L'AGP mostra variazioni particolarmente dinamiche durante la terapia antivirale.

Aptoglobina (Hp)

Nei cani e nei gatti, l'Hp è una delle proteine di fase acuta a moderata espressione sintetizzate nel fegato. La sua funzione biologica principale è il legame ad alta affinità con l'emoglobina libera (Hb) proveniente dagli eritrociti lisati, riducendo così il danno ossidativo ai tessuti e prevenendo la perdita di ferro legato all'Hb. Durante i processi infiammatori acuti, entrambe le specie mostrano un aumento della concentrazione di aptoglobina significativamente meno pronunciato e più ritardato rispetto alle principali proteine di fase acuta come la SAA o la CRP. Come in altri mammiferi, l'emolisi intravascolare può portare a una diminuzione della concentrazione di aptoglobina perché la proteina viene rapidamente consumata legando grandi quantità di emoglobina libera.

Proteine di fase acuta negative

Albumina

L'albumina diminuisce a causa della ridistribuzione degli aminoacidi per la sintesi delle proteine di fase acuta positive e a causa dell'aumento della permeabilità capillare. È un indicatore prezioso di infiammazione sistemica, ma deve essere valutata tenendo conto di idratazione, perdita di proteine e funzionalità epatica. Nei cani, l'albumina è inclusa nel parametro API.

Transferrina

La transferrina, una proteina di trasporto che lega il ferro, diminuisce durante la fase di risposta parziale acuta (APR) per ridurre la disponibilità di ferro per i microrganismi. Nei cani, è stata osservata una marcata diminuzione della transferrina nelle infezioni batteriche. Una diminuzione significativa è stata documentata anche nei gatti con infiammazione cronica.

Proteine di fase acuta nella FIP

La peritonite infettiva felina (FIP) è una malattia infiammatoria solitamente associata a un aumento delle proteine di fase acuta.

Studi hanno dimostrato che la determinazione dell'AGP nel liquido essudativo è il metodo più significativo per differenziare i gatti con FIP da quelli senza. Sono stati definiti diversi intervalli di cut-off con sensibilità/specificità variabili (Tabella 2). Alcuni di questi intervalli di cut-off, ad esempio, in Helfer-Hungerbühler et al. (AGP > 2927), mostrano un'elevata specificità (97%) e possono quindi essere altamente indicativi di FIP.

Tuttavia, a causa della sua sensibilità relativamente bassa (54%), quasi la metà dei gatti affetti da FIP potrebbe non essere diagnosticata. Inoltre, va considerato che le APP possono aumentare anche in altre patologie. I gatti con addome settico e anche i gatti con neoplasie disseminate spesso mostrano concentrazioni di AGP altrettanto elevate quanto quelle dei gatti affetti da FIP. Pertanto, è importante eseguire un esame citologico e batteriologico supplementare per escludere diagnosi differenziali.

La sola misurazione dell'AGP non è quindi sufficiente per una diagnosi definitiva, ma rappresenta piuttosto uno dei tanti elementi necessari per giungere a una diagnosi. L'AGP può anche svolgere un ruolo importante nel monitoraggio della terapia dei gatti affetti da FIP. Durante il trattamento, l'AGP diminuisce costantemente, ma più lentamente rispetto alla SAA. Ciò è presumibilmente dovuto alla maggiore emivita dell'AGP, motivo per cui la concentrazione di AGP al secondo giorno di terapia per la FIP può essere superiore rispetto a prima dell'inizio del trattamento. Una diminuzione significativa dell'AGP è stata osservata a partire dal settimo giorno dopo l'inizio della terapia. Entro il 28° giorno al più tardi, l'AGP era tornata entro i valori normali in quasi tutti i gatti (Helfer-Hungerbuehler 2024: (10) – 17/18 gatti e Zuzzi-Krebitz 2024: 37/39 gatti) e può quindi essere utilizzata come un buon parametro per monitorare il successo del trattamento.

Per quanto riguarda la SAA, una diminuzione significativa era già evidente al giorno 2 e la maggior parte dei gatti ha mostrato nuovamente concentrazioni di SAA (quasi) normali entro 4-7 giorni.

Addie et al. (2022) utilizzano l'AGP come marcatore per differenziare tra remissione e guarigione. La guarigione si riferisce alla completa cura della FIP, mentre la remissione è definita come uno stadio intermedio tra la guarigione e la morte, che comporta ancora il rischio di recidiva. I gatti completamente guariti mostravano livelli di AGP entro i valori normali, mentre i gatti in remissione mostravano livelli elevati di AGP. L'aumento dell'AGP potrebbe quindi indicare anche una potenziale recidiva di FIP.

Tabella 2: Panoramica delle pubblicazioni attuali sull'uso dell'AGP. Valori medi misurati (incluso l'intervallo) nei gatti con FIP rispetto ai gatti senza FIP, valori di cut-off definiti e relativa sensibilità e specificità.

Studio	Proteina di fase acuta	Valore medio in gatti con FIP (range)	Valore medio in gatti senza FIP (range)	cut-off	Sensibilità (%)	Specificità (%)	
Hazuchova 2017	Siero						
	AGP (µg/ml)	2900 (960-5040)	690 (120-4500)	2260	85	90	
	SAA (µg/ml)	98,5 (1,3-163,4)	7,6 (0,1-163,8)	97,3	55	87	
	Hp (mg/ml)	2,0 (2,0-9,0)	1,8 (0,0-2,0)	2	55	82	
	Versamento						
	AGP (µg/ml)	2570 (1300-5760)	480 (190-3800)	1550	93	93	
SAA (µg/ml)	80,4 (0,1-207,4)	0,1 (0,1-182,7)	43,6	71	91		
Hp (mg/ml)	2,2 (0,1-9,3)	0,8 (0,1-2,5)	2,1	79	87		
Helfer-Hungerbuehler 2024	Siero						
	AGP (µg/ml)	2954 (200-5861)	sano	malato	2531	61	79
			235 (78-616)	1734 (305-3449)	2927	54	97
	Versamento						
AGP (µg/ml)	2425 (343-5611)	560 (83-3950)	1686	71	89		
Romanelli 2024	Siero						
	AGP (µg/ml)	1986 (405-4428)	296 (165-4254)		707	80	80
					>4099	-	100
					<438	100	-
	Versamento						
	AGP (µg/ml)	1717 (549-3166)	233 (103-4099)		990	75	73
			>4254	-	100		
			<296	100	-		

Approfondimenti

- Malin K, Witkowska-Pitaszewicz O. C-Reactive Protein as a Diagnostic Marker in Dogs: A Review. *Animals (Basel)*. 2022 Oct 21;12(20):2888. doi: 10.3390/ani12202888.
- von Hohnhorst IM, Moritz A, Eisenecker CM, Strube C, Rodjana KE, Muller E, Schafer I. Impact of levels of parasitemia and antibodies, acute phase proteins, as well as stays abroad on hematological and biochemical parameters in 342 dogs with acute *Babesia canis* infection. *Parasit Vectors*. 2025 Aug 15;18(1):347. doi: 10.1186/s13071-025-06997-4.
- Glick A, Jaffey JA, Kreisler R, Hanzlicek AS, Ringold R. Serum C-reactive protein and haptoglobin decrease in the first three months of treatment and relative change in haptoglobin predict remission in dogs with pulmonary coccidioidomycosis. *J Am Vet Med Assoc*. 2024 Jun 19;262(9):1222-1230. doi: 10.2460/javma.24.05.0296.
- Baldin M, Gelain ME, Marolato G, Bedin S, Berlanda M, Zanetti M, Torrigiani F, Giordano A, Moretti P, Scavone D, Bonsembiante F. Beyond Individual Acute Phase Protein Assessments: Introducing the Acute Phase Index (API) as a Prognostic Indicator in Dogs with Malignant Neoplasia. *Vet Sci*. 2025 Jun 1;12(6):533. doi: 10.3390/vetsci12060533.
- Fernandes Rodrigues N, Giraud L, Bolen G, Fastres A, Clercx C, Gommeren K, Billen F. Antimicrobial discontinuation in dogs with acute aspiration pneumonia based on clinical improvement and normalization of C-reactive protein concentration. *J Vet Intern Med*. 2022 May;36(3):1082-1088. doi: 10.1111/jvim.16405.
- Viitanen SJ, Lappalainen AK, Christensen MB, Sankari S, Rajamaki MM. The Utility of Acute-Phase Proteins in the Assessment of Treatment Response in Dogs With Bacterial Pneumonia. *J Vet Intern Med*. 2017 Jan;31(1):124-133. doi: 10.1111/jvim.14631.
- Yuki M, Inden T, Hirano T, Naito E, Taira H, Yokota S, Narita M. Comparison of polyclonal and monoclonal antibody assays for serum amyloid A in cats: a study based on an automated turbidimetric immunoassay in a primary care veterinary hospital. *Am J Vet Res*. 2024 Jul 12;85(9):ajvr.24.03.0067. doi: 10.2460/ajvr.24.03.0067.
- Waugh EM, Haining H, Harvie J, Ridyard AE, Eckersall PD. Validation of an automated immunoturbidimetric assay for feline serum amyloid A. *BMC Vet Res*. 2022 Sep 28;18(1):359. doi: 10.1186/s12917-022-03456-5.
- Kurtz M, Pey PBM, Mortier J, Manassero M, Da Riz F, Canonne-Guibert M, Maurey C, Benckroun G. Usefulness of serum amyloid A for the diagnosis of pyelonephritis in cats: A prospective evaluation. *J Vet Intern Med*. 2024 May-Jun;38(3):1542-1552. doi: 10.1111/jvim.17082.
- Helfer-Hungerbuehler AK, Spiri AM, Meili T, Riond B, Krentz D, Zwicklbauer K, Buchta K, Zuzzi-Krebitz AM, Hartmann K, Hofmann-Lehmann R, Meli ML. Alpha-1-Acid Glycoprotein Quantification via Spatial Proximity Analyte Reagent Capture Luminescence Assay: Application as Diagnostic and Prognostic Marker in Serum and Effusions of Cats with Feline Infectious Peritonitis Undergoing GS-441524 Therapy. *Viruses*. 2024 May 16;16(5):791. doi: 10.3390/v16050791.
- Tršar L, Štrlič M, Svete AN, Koprivec S, Tozon N, Žel MK, Pavlin D. Evaluation of selected inflammatory markers in cats with feline infectious peritonitis before and after therapy. *BMC Vet Res*. 2025 May 9;21(1):330. doi: 10.1186/s12917-025-04731-x.
- Ceron JJ, Pardo-Marin L, Caldin M, Furlanello T, Solano-Gallego L, Tecles F, Bernal L, Baneth G, Martinez-Subiela S. Use of acute phase proteins for the clinical assessment and management of canine leishmaniasis: general recommendations. *BMC Vet Res*. 2018 Jun 20;14(1):196. doi: 10.1186/s12917-018-1524-y.
- Rossi G. Acute phase proteins in cats: Diagnostic and prognostic role, future directions, and analytical challenges. *Vet Clin Pathol*. 2023 Feb;52 Suppl 1:37-49. doi: 10.1111/vcp.13238.
- Martinez-Subiela S, Ceron JJ. Evaluation of acute phase protein indexes in dogs with leishmaniasis at diagnosis, during and after short-term treatment. *Vet Med - Czech*, 2005, 50(1):39-46. doi: 10.17221/5595-VETMED.
- Paltrinieri S. The feline acute phase reaction. *Vet J*. 2008 Jul;177(1):26-35. doi: 10.1016/j.tvjl.2007.06.005.
- Eckersall PD, Bell R. Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *Vet J*. 2010 Jul;185(1):23-7. doi:10.1016/j.tvjl.2010.04.009.
- Ceron JJ, Eckersall PD, Martinez-Subiela S. Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Vet Clin Pathol*. 2005 Jun;34(2):85-99. doi: 10.1111/j.1939-65x.2005.tb00019.x.
- Shih AW, McFarlane A, Verhovsek M. Haptoglobin testing in hemolysis: measurement and interpretation. *Am J Hematol*. 2014 Apr;89(4):443-7. doi: 10.1002/ajh.23623.
- Hazuchova K, Held S, Neiger R. Usefulness of acute phase proteins in differentiating between feline infectious peritonitis and other diseases in cats with body cavity effusions. *J Feline Med Surg*. 2017 Aug;19(8):809-816. doi: 10.1177/1098612X16658925.
- Tasker S, Addie DD, Egberink H, Hofmann-Lehmann R, Hosie MJ, Truyen U, Belak S, Boucraut-Baralon C, Frymson T, Lloret A, Marsilio F, Pennisi MG, Thiry E, Mostl K, Hartmann K. Feline Infectious Peritonitis: European Advisory Board on Cat Diseases Guidelines. *Viruses*. 2023 Aug 31;15(9):1847. doi: 10.3390/v15091847.
- Zuzzi-Krebitz AM, Buchta K, Bergmann M, Krentz D, Zwicklbauer K, Dorsch R, Wess G, Fischer A, Matiassek K, Honl A, Fiedler S, Kolberg L, Hofmann-Lehmann R, Meli ML, Spiri AM, Helfer-Hungerbuehler AK, Felten S, Zablotski Y, Alberer M, Both UV, Hartmann K. Short Treatment of 42 Days with Oral GS-441524 Results in Equal Efficacy as the Recommended 84-Day Treatment in Cats Suffering from Feline Infectious Peritonitis with Effusion-A Prospective Randomized Controlled Study. *Viruses*. 2024 Jul 16;16(7):1144. doi: 10.3390/v16071144.
- Addie DD, Silveira C, Aston C, Brauckmann P, Covell-Ritchie J, Felstead C, Fosbery M, Gibbins C, Macaulay K, McMurrrough J, Pattison E, Robertson E. Alpha-1 Acid Glycoprotein Reduction Differentiated Recovery from Remission in a Small Cohort of Cats Treated for Feline Infectious Peritonitis. *Viruses*. 2022 Apr 1;14(4):744. doi: 10.3390/v14040744.
- Romanelli P, Bertazzolo W, Prisciandaro A, Leone A, Bonfanti U, Paltrinieri S. Measurement of Feline Alpha-1 Acid Glycoprotein in Serum and Effusion Using an ELISA Method: Analytical Validation and Diagnostic Role for Feline Infectious Peritonitis. *Pathogens*. 2024 Mar 29;13(4):289. doi: 10.3390/pathogens13040289.