

La poliartrite immunomediata nel cane e nel gatto

Parte 2: Terapia e prognosi



Michele Tumbarello
Med Vet



Isotta Buldrini
Med Vet



Francesco Dondi*
Med Vet, PhD
Professore associato

La poliartrite immunomediata (IMP) rappresenta una difficile sfida terapeutica per il clinico. Dopo aver seguito un corretto iter diagnostico e aver escluso malattie infettive e altri possibili trigger, in molti casi si deve ricorrere ad una terapia immunosoppressiva prolungata.

La IMP presenta nella maggior parte di casi una buona risposta ai corticosteroidi, che vengono somministrati con un protocollo di "dose a scalare", iniziando con dosi elevate che sono progressivamente ridotte fino alla sospensione del trattamento. Se la risposta agli steroidi non è soddisfacente, è possibile utilizzare immunosoppressori c.d. di seconda linea quali micofenolato mofetile, ciclosporina, leflunomide o altre molecole.

Nei casi di IMP primaria o idiopatica, la sospensione del trattamento, o il raggiungimento di dosi ridotte di farmaco può esitare nella comparsa di recidive. In animali che richiedano un trattamento a lungo termine, l'obiettivo finale della terapia è quello di mantenere la remissione clinica utilizzando la minor dose di immunosoppressore, riducendo gli effetti collaterali dei farmaci e garantendo al paziente una buona qualità di vita.

TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA E COLLATERALE

La gestione terapeutica dei pazienti con IMP ha i seguenti obiettivi generali:

- raggiungere la remissione a lungo termine con la dose più bassa possibile di farmaco/i;
- migliorare il quadro clinico del paziente/ridurre i segni clinici;
- prevenire la comparsa o ridurre la frequenza di recidive.

Per tali scopi, risultano fondamentali sia l'individuazio-

ne ed il trattamento della causa sottostante (se presente), sia il controllo del dolore e dell'infiammazione.¹

Nei casi in cui sia fortemente sospetto un *trigger* infettivo (poliartrite secondaria/infettiva - vedi *Ruolo delle principali malattie infettive in corso di poliartrite immunomediata nel cane e nel gatto* - , come ad es. per malattie trasmesse da vettori, o nelle zone in cui siano comuni le malattie trasmesse da zecche), la terapia iniziale per l'IMP potrebbe essere limitata all'utilizzo di analgesici e al trattamento con doxiciclina (10 mg/kg/die, eventualmente divisa in due somministrazioni, per 21-28 giorni). I cani con poliartrite associata a malattie trasmesse da zecche evidenziano tipicamente un miglioramento clinico entro i

Ospedale veterinario universitario, Alma Mater Studiorum - Università di Bologna.

Via Tolara di sopra 50, 40064 Ozzano dell'Emilia, Bologna

*Corresponding Author (f.dondi@unibo.it)

Ricevuto: 22/04/2021 - Accettato: 28/04/2021

primi 7 giorni dalla somministrazione di doxiciclina e possono non necessitare di un approccio farmacologico immunosoppressivo.² Anche in corso di Leishmaniosi, la priorità in questi pazienti è rappresentata, dal trattamento eziologico (*vedi Ruolo delle principali malattie infettive in corso di poliartrite immunomediata nel cane e nel gatto*), con eventuale associazione di una terapia corticosteroidea a dosaggio anti-infiammatorio.

I corticosteroidi (prednisone, prednisolone, metil-prednisolone) risultano ad oggi i farmaci immunosoppressori più efficaci nel trattamento di cani e gatti affetti da poliartrite immunomediata.

Per le forme di IMP primarie idiopatiche è indicato, invece, l'utilizzo di una terapia immunosoppressiva, che viene prescritta solo dopo aver ragionevolmente escluso una poliartrite infettiva.

I corticosteroidi (prednisone, prednisolone, metil-prednisolone) risultano ad oggi i farmaci più efficaci (definiti di prima linea) nel trattamento dei cani con IMP. Il dosaggio di corticosteroidi inizialmente consigliato è di 1-2 mg/kg BID,^{1,3,4} tale dosaggio deve essere continuato fino alla completa remissione della sintomatologia clinica del paziente, generalmente per un periodo non inferiore alle 2 settimane. Ottenuto un'iniziale e convincente miglioramento clinico, la dose potrà essere gradualmente ridotta (es.: del 25% circa ogni 2-3 settimane) ed eventualmente trasformata in una terapia a giorni alterni nei mesi successivi, fino all'eventuale sospensione o alla ricomparsa dei segni clinici (Figura 1).³ Ridurre troppo rapidamente la dose dei glucocorticoidi potrebbe portare a ricadute che possono essere meno responsive al trattamento rispetto alla prima presentazione della malattia.¹ Per tale motivo la terapia

glucocorticoidea è tutt'ora raccomandata per una durata minima di 4 mesi.⁴ Nella pratica clinica di chi scrive, tuttavia, esistono casi che beneficiano di dosi anti-infiammatorie di corticosteroidi, senza necessariamente utilizzare protocolli immunosoppressivi. Come per altre malattie immunomEDIATE/autoimmuni vale sempre la regola di utilizzare la dose minima di farmaco che consente la remissione dei segni clinici per quel paziente.

L'aggiunta di farmaci immunosoppressori di seconda linea deve essere presa in considerazione se non si ottiene la remissione della sintomatologia, se si verifica una recidiva durante il trattamento con terapia steroidea, se il controllo della sintomatologia si ottiene a dosi persistentemente elevate di corticosteroidi o, infine, qualora si verificano dei gravi effetti collaterali associati alla terapia corticosteroidea.

Il protocollo combinato (aggiunta di immunosoppressori di seconda linea) deve essere considerato se non si ottiene un adeguato controllo della sintomatologia, o in caso di effetti collaterali associati alla terapia corticosteroidea.

I farmaci immunosoppressori di seconda linea sono generalmente utilizzati in combinazione con i glucocorticoidi e comprendono principalmente: micofenolato mofetile, leflunomide, azatioprina e ciclosporina (Tabella 1).³ Purtroppo, ad oggi, non è presente molta evidenza scientifica riguardante il loro dosaggio ed il loro utilizzo (basato, per lo più, sull'esperienza del clinico) e mancano informazioni definitive sull'efficacia di queste molecole in associazione ai glucocorticoidi in corso di IMP. Lo scopo di questi protocolli combinati generalmente è quello di sospendere i corticosteroidi o ridurre fortemente la dose, mantenendo una remissione completa della sintomatologia.

Il **micofenolato mofetile (MMF)** è un farmaco anti-metabolita che agisce inibendo la sintesi delle purine e, conseguentemente, l'attività dei linfociti (e di altre cellule). MMF è stato impiegato in associazione ai corticosteroidi, con risultati clinici sovrapponibili e minori effetti collaterali rispetto alla monoterapia steroidea. Il protocollo terapeutico iniziale prevede l'utilizzo di prednisone (1 mg/kg SID o BID) e MMF (10 mg/kg BID);⁴ successivamente la dose di prednisone viene ridotta ogni due settimane, mentre quella di MMF è mantenuta costante. Nel caso in cui, dopo due mesi di terapia con MMF, venisse mantenuta la remissione clinica è indicato dimezzarne il dosaggio per ulteriori due mesi e poi sospenderlo (Figura 2). Gli animali che recidivano alla sospensione del MMF devono essere trattati nuovamente con corticosteroidi (terapia a breve termine, induzione), mentre il MMF (10 mg/kg SID o BID) dovrà essere man-

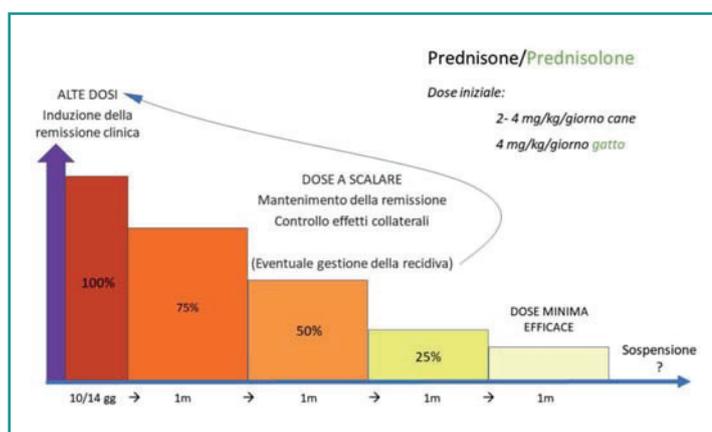


Figura 1 - Rappresentazione schematica della riduzione progressiva della terapia corticosteroidea.

tenuto probabilmente per tutta la vita. Gli effetti avversi dell'utilizzo di MMF sono di solito di lieve entità e prevalentemente gastroenterici (diarrea); è riportata tuttavia la possibilità di mielosoppressione e, pertanto, è indicato un controllo ematologico periodico (es.: una volta al mese). Se i segni clinici non sono controllati con l'utilizzo di MMF come monoterapia o il farmaco non è tollerato, è consigliato modificare il protocollo terapeutico (es. corticosteroidi associati a leflunomide).⁴

Leflunomide è un farmaco inibitore della sintesi delle pirimidine, con complessi meccanismi immunosoppressivi sia diretti, sia legati ad alcuni suoi metaboliti. Leflunomide si somministra al dosaggio di 2-4 mg/kg/die.^{5,6} Si procede scalando gradualmente la dose di corticosteroidi con l'obiettivo di sospenderli. Nel caso in cui si riesca ad ottenere un buon controllo clinico con leflunomide come monoterapia si può gradualmente diminuire il dosaggio (2-4 mg/kg ogni 48 ore per tre mesi, poi ogni 72 ore per tre mesi, e poi sospendere). Gli effetti avversi della leflunomide di solito sono lievi (anoressia, letargia, sintomi gastroenterici), ma in alcuni soggetti sono riportati anche epatotossicità e mielotossicità ed è pertanto consigliabile eseguire esami ematochimici di controllo con modalità seriale (es.: una volta al mese). Uno studio specifico ha valutato retrospettivamente la risposta terapeutica di cani con IMP trattati in

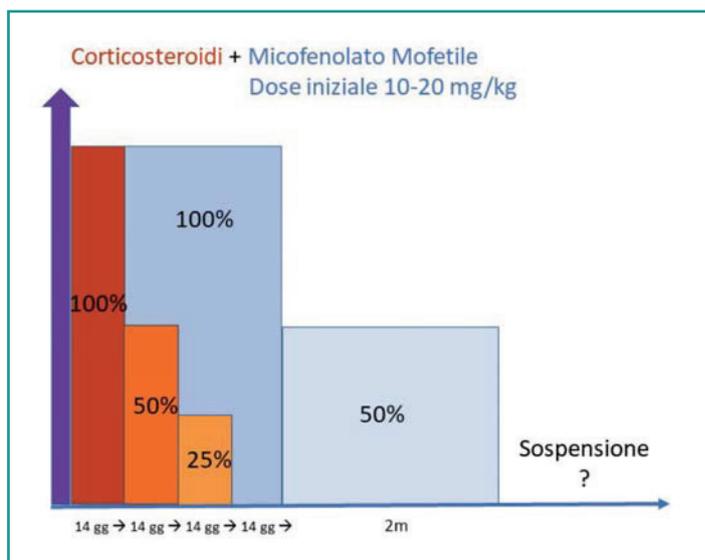


Figura 2 - Rappresentazione schematica con esempio di terapia combinata corticosteroidica + immunosoppressiva.

monoterapia con leflunomide al dosaggio iniziale di 3-4 mg/kg ogni 24 ore; la remissione completa, valutata sul piano clinico, era visibile nel 57% dei soggetti trattati, con minimi effetti collaterali legati alla terapia.⁷ In taluni casi, infine, viene riportato l'utilizzo di altri im-

Tabella 1 - Principali farmaci immunosoppressori utilizzati in corso di IMP nel cane e nel gatto.

FARMACO	MECCANISMO D'AZIONE	DOSAGGIO	EFFETTI AVVERSI
Corticosteroidi prednisone, prednisolone, metilprednisolone	Riduzione concentrazione linfocitaria circolante ed alterazione funzione cellulare citochino-mediata	1-2 mg/kg BID	Cushing iatrogeno, Pu/Pd, alterazioni cutanee, alopecia, atrofia muscolare, polifagia, infezioni secondarie
Micofenolato Mofetile	Inibizione selettiva linfociti T e B	10 mg/kg BID	Gastroenterite emorragica, anoressia, diarrea, infezioni secondarie
Leflunomide	Effetto antiproliferativo nei confronti dei linfociti T e B	2-4 mg/kg SID	Anoressia, vomito, letargia, epatotossicità, mielotossicità
Ciclosporina	Inibisce l'attività della calcineurina ed ha un effetto antiproliferativo nei confronti dei linfociti T	2,5-5 mg/kg BID	Vomito, diarrea, anoressia, iperplasia gengivale, ipertricosi, alterazioni cutanee, epato/nefrotossicità, infezioni secondarie
Azatioprina	Antagonista purinico	2 mg/kg SID	Vomito, diarrea, anoressia, mielosoppressione, necrosi epatica, pancreatite
Clorambucile	Agente alchilante, inibizione della sintesi anticorpale	2 mg/gatto (4 giorni su 7)	Sintomi gastroenterici, mielosoppressione

munosoppressori di seconda linea: ciclosporina (5-10 mg/kg/die) o azatioprina (inizialmente 2 mg/kg/die per 2 settimane, poi dose di mantenimento 0,5-1 mg/kg a giorni alterni).¹

La **ciclosporina**, in particolare, è un immunosoppressore diffusamente utilizzato nelle malattie immunomediate del cane e del gatto che agisce mediante l'inibizione delle calcineurine. I pazienti sottoposti a tale terapia possono manifestare effetti collaterali soprattutto gastroenterici (vomito, diarrea, anoressia), iperplasia gengivale e, meno frequentemente, epato-nefrotossicità.⁸ Non è invece riportata mielotossicità con uso prolungato di ciclosporina. Rhoades e colleghi, in un recente studio randomizzato, hanno confrontato l'efficacia terapeutica e gli effetti collaterali di due protocolli immunosoppressivi in cani affetti da IMP uno dei quali utilizzava ciclosporina.⁹ La risposta terapeutica, valutata attraverso la remissione della sintomatologia clinica, dei cani trattati con ciclosporina (5 mg/kg ogni 12 ore) si è dimostrata sovrapponibile a quella dei pazienti sottoposti a sola terapia steroidea (prednisone, 1 mg/kg ogni 12 ore). Inoltre, i pazienti sottoposti a terapia corticosteroidica, hanno mostrato una maggiore prevalenza di effetti collaterali quali poliuria, polidipsia e polifagia. Tali dati hanno portato gli autori ad ipotizzare che la ciclosporina possa rappresentare una valida alternativa alla terapia steroidea in corso di IMP del cane.⁹

Nel paziente felino sembra essere maggiormente indi-

di estremamente individuale. Pertanto, se un immunosoppressore dovesse fallire nel controllo della malattia, potrebbe essere indicato sostituirlo con una molecola alternativa. In alcuni pazienti, tutta la terapia farmacologica può essere gradualmente ridotta e poi interrotta senza che si verificano recidive. In altri pazienti è necessaria una dose bassa e continuativa di corticosteroidi in combinazione con un immunosoppressore di seconda linea. In questi ultimi casi, devono essere somministrate le dosi più basse possibili utili al fine di mantenere la remissione clinica.^{1,3,10}

In una fase iniziale, soprattutto, per trattare la flogosi articolare ed il dolore ad essa associato alcuni pazienti vengono sottoposti a terapia con antinfiammatori non steroidei (FANS) (es.: carprofen, meloxicam). Tale approccio terapeutico richiede, tuttavia, particolare attenzione. La combinazione di FANS e corticosteroidi si associa spesso ad elevato rischio di ulcere gastrointestinali e predispone alla comparsa di danno renale acuto (AKI). In caso di cambio di terapia da FANS a corticosteroidi è consigliabile effettuare un periodo di "washout" di almeno 7 giorni. Durante questo periodo può essere iniziata la somministrazione di micofenolato mofetile o leflunomide ed è preferibile eventualmente, associare altre terapie analgesiche (es.: tramadolo o oppioidi, gabapentin).¹ Anche il controllo del dolore è infatti una parte fondamentale del management terapeutico dei pazienti con IMP; una corretta gestione del dolore consente infatti il ripristino di una buona qualità di vita del paziente e facilita la riduzione graduale dei farmaci immunosoppressori.

Se un immunosoppressore non conduce ad un adeguato controllo della sintomatologia, è indicato sostituirlo con farmaco alternativo, rivedendo il protocollo terapeutico inizialmente impostato.

cato utilizzare altri corticosteroidi (prednisolone, metilprednisolone) rispetto al prednisone. In letteratura, fra gli altri, è riportato l'utilizzo combinato di corticosteroidi e clorambucile. Il dosaggio di clorambucile consigliato è 15 mg/m² SID (spesso 4 mg/gatto/die) per quattro giorni da ripetere ogni tre settimane o 2 mg/gatto somministrati poi ogni 2-3 giorni. Gli effetti avversi riscontrati sono anoressia e mielosoppressione.⁴

Quando si utilizza un protocollo immunosoppressivo combinato, una volta ottenuta la remissione dei segni clinici, il farmaco che causa gli effetti collaterali più preoccupanti (o, se non si osservano effetti collaterali importanti, il farmaco più costoso) è quello per il quale si procede per primo ad una riduzione del dosaggio.

Come già accennato in precedenza, nella letteratura che tratta IMP di cane e gatto non sono presenti molti studi che dimostrino che un farmaco immunosoppressore sia migliore di un altro e l'efficacia sembra essere quin-

MONITORAGGIO DEI PAZIENTI

I tempi di follow-up di questi pazienti solitamente sono stabiliti sulla base della risposta clinica, della necessità di monitorare malattie concomitanti o alterazioni clinicopatologiche, ed effetti avversi riscontrati durante il trattamento terapeutico (es.: mielosoppressione). La mancata risposta clinica entro sette giorni dall'inizio del trattamento con corticosteroidi richiede una rivalutazione del caso (riconsiderazione della diagnosi, rivalutazione del dosaggio e della corretta somministrazione dei farmaci, aggiunta di un immunosoppressore di seconda linea). Ripetere le artrocentesi e la valutazione citologica del liquido sinoviale dopo l'inizio del trattamento non è attualmente raccomandato nella routine clinica per monitorare l'andamento della malattia e la remissione dei sintomi, ma può essere indicato nei casi in cui si sospetti e si voglia confermare la presenza di una recidiva.⁹ Risulta invece utile, per i pazienti con IMP, il monitoraggio degli esami emato-chimici comprensivi della valutazione della proteina C-reattiva (CRP). Le elevate concentrazioni di tale proteina in risposta all'infiammazione e la conseguente breve emivita in circolo, ren-



Figura 3 - Complicazioni secondarie alla somministrazione di farmaci immunosoppressori nel cane. a), d): complicazioni infettive (lesioni ascessuali e necrotico-ulcerative) in un cane sottoposto a terapia immunosoppressiva combinata (corticosteroidi e micofenolato mofetile); b)-c): *calicinosi cutis* in un carlino sottoposto a terapia prolungata con corticosteroidi.

dono questa proteina un ottimo marker di risposta clinica, ma soltanto nel cane.¹¹

La CRP, infatti, spesso risulta significativamente elevata sia prima del trattamento nei cani con IMP, sia quando la malattia si mantiene attiva (per esempio in seguito ad un mancato controllo clinico iniziale o durante la recidiva). In particolare, in corso di IMP nel cane, si è assistito ad una riduzione significativa delle concentrazioni di CRP sia a due che a quattro settimane dall'inizio della terapia immunosoppressiva.¹¹

Nel cane affetto da poliartrite immunomediata la CRP rappresenta un ottimo biomarker per la valutazione e il monitoraggio della risposta terapeutica.

Infine, il monitoraggio ematochimico e la valutazione urinaria sono utili in questi pazienti anche al fine di monitorare eventuali effetti collaterali derivanti dalla terapia immunosoppressiva in atto (citopenie, sofferenza epatica e renale, Cushing iatrogeno).

L'immunosoppressione combinata potrebbe altresì essere il viatico per lo sviluppo di sovrainfezioni batteriche; tra le infezioni più frequenti si segnalano quelle respiratorie, cutanee e delle vie urinarie e, nel gatto, la *Toxoplasmosi* (Figura 3).

PROGNOSI

Nella maggior parte dei cani con IMP la risposta clinica alla terapia è rapida (90% dei casi) e si arriva spesso a sospendere ogni terapia o il controllo clinico è mantenuto con dosaggi molto bassi di farmaci immunosoppressori. Alcuni di questi soggetti recidivano periodicamente e possono essere comunque adeguatamente gestiti con un nuovo protocollo di immunosoppressione seguito poi da una dose a scalare. Esistono, tuttavia, alcuni casi più complessi, che non rispondono alle terapie e vanno spesso incontro a recidive difficili da controllare; questi pazienti purtroppo continuano a manifestare algia ed un progressivo danno articolare anche di tipo cronico (artrosi, degenerazione articolare). Inoltre, comunemente molti pazienti sviluppano segni clinici associati alla somministrazione prolungata di corticosteroidi o effetti collaterali causati dall'immunosoppressione non selettiva operata da tutti i farmaci sopracitati. I dati prognostici presenti nei gatti con IMP sono scarsi o assenti.

Infine, soprattutto nei quadri erosivi (fortunatamente più rari) il trattamento è reso complicato a causa delle degenerazioni progressive del tessuto articolare ed osseo peri-articolare. In questi pazienti il controllo della malattia e la remissione clinica sono molto più difficili da ottenere e a loro gestione purtroppo risulta frustrante sia per il medico veterinario, sia per il proprietario.⁴

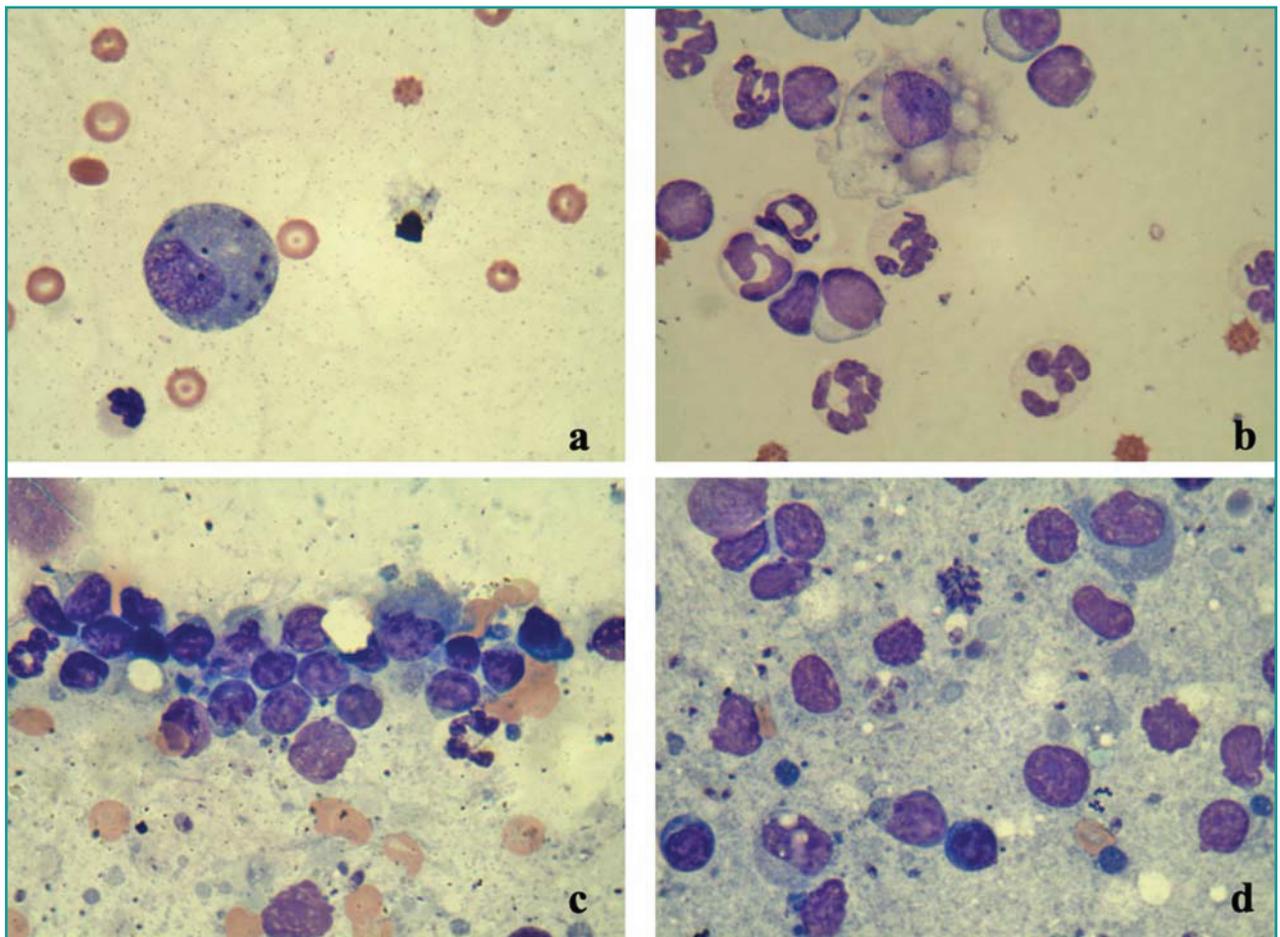


Figura 4 - Reperti citologici di un cane, Beauceron, femmina sterilizzata di 4 anni con zoppia, febbre ed ipergammaglobulinemia. a), b): liquido sinoviale con evidenza di numerosissimi granulociti neutrofili, più rari macrofagi sinoviali e amastigoti di *Leishmania* spp. (May Grunwald Giemsa, 1000x); c),d): agoinfissione linfonodale con quadro citologico caratterizzato da flogosi linfoplasmacellulare e presenza di amastigoti di *Leishmania* spp. (May Grunwald Giemsa, 1000x).

RUOLO DELLE PRINCIPALI MALATTIE INFETTIVE IN CORSO DI POLIARTRITE IMMUNOMEDIATA NEL CANE E NEL GATTO - 4 ESEMPI

LEISHMANIOSI CANINA

La Leishmaniosi del cane è una malattia potenzialmente associata alla comparsa di poliartrite. Le poliartriti associate alla infezione da *Leishmania* spp. sono comuni e possono essere forme erosive o non erosive. La poliartrite, in questi casi, è il risultato di un fenomeno immunomediato legato alla deposizione di immunocomplessi circolanti a livello sinoviale o alla formazione in loco degli stessi. La leishmania, infatti, può essere presente a livello articolare (c.d. poliartrite infettiva), ma più frequentemente stimola una massiva formazione di anticorpi circolanti (poliartrite immunomediata secondaria reattiva).

La poliartrite può essere sospettata in corso di Lei-

shmaniosi quando sono presenti riluttanza al movimento, zoppie altalenanti, dolore articolare (o altri segni di IMP, vedi *review* Parte 1) e soprattutto quando il cane manifesti febbre (raramente, infatti, il cane con Leishmaniosi si presenta febbrile). In uno studio riportato in letteratura, dolore e tumefazione articolari erano gli unici sintomi in 5/14 cani con Leishmaniosi e poliartrite.¹²

La diagnosi definitiva prevede la valutazione citologica sinoviale multipla e l'esclusione di altre comorbidità, come riportato nella prima parte di questa revisione della letteratura (Figura 4).

Il clinico deve ricordare che la diagnosi di poliartrite in corso di Leishmaniosi è appunto il segno della presenza di immunocomplessi circolanti e che tale condizione attualmente è considerata come negativa da un punto di vista prognostico in analogia, ad esempio, alla presenza di glomerulonefrite o uveite.¹³ Nonostante la letteratura specifica sia scarsa/assente, attualmente molti esperti di Leishmaniosi riportano che i cani con

IMP e forme cliniche sembra possano beneficiare di un trattamento con corticosteroidi a dosaggio anti-infiammatorio combinato alla terapia anti-leishmania e alle terapie di supporto necessarie al caso specifico.

EHRlichiosi, ANAPLASMOSI CANINA E MALATTIE TRASMESSE DA ZECCA (IN GENERALE)

Analogamente alla Leishmaniosi, il coinvolgimento articolare con sviluppo di IMP è riportato anche in corso di infezioni da Anaplasmataceae e in particolare di Ehrlichiosi canina. Si ritiene che queste malattie possano coinvolgere le articolazioni con meccanismi analoghi a quelli sopra riportati per la Leishmaniosi (deposito/formazione di immunocomplessi) e tali infezioni sono annoverate tra le cause infettive di poliartrite. Il ruolo di queste malattie in corso di IMP, tuttavia, è stato recentemente ridimensionato. Uno studio relativamente recente, in cui è stata indotta sperimentalmente l'infezione da *Ehrlichia canis*, non è riuscito a riprodurre sperimentalmente l'infezione articolare e nessuno dei sintomi di IMP nei cani infettati.¹⁴

La diagnosi di infezione da *Ehrlichia canis* o *Anaplasma phagocytophilum* si ottiene sulla base del sospetto clinico (es.: febbre, flogosi sistemica, diatesi emorragica, dolore articolare) associato alle alterazioni clinico-patologiche più caratteristiche quali ad esempio piastrinopenia, leucopenia o altre citopenie combinate, ipoalbuminemia e iperglobulinemia, e proteinuria.

In aree endemiche, le malattie trasmesse da vettore (*Borrelia burgdorferi*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Rickettsia rickettsii* ed *Ehrlichia canis*) possono rappresentare una causa di poliartrite e devono sempre essere escluse tramite test molecolari o sierologici specifici o attraverso un trial terapeutico mirato (es.: terapia con doxiciclina). La diagnosi eziologica per quasi tutte queste malattie si ottiene con una combinazione di test molecolari (es.: PCR da sangue o eventualmente liquido sinoviale) e ricerca di anticorpi tramite sierologia quantitativa (es.: immunofluorescenza indiretta).

I test sierologici possono confermare la diagnosi eziologica, ma, in caso di malattia acuta, possono risultare falsamente negativi perché i segni clinici possono ma-

nifestarsi prima dello sviluppo di anticorpi.

La terapia della IMP associata a Ehrlichiosi/Anaplasmosi o altre malattie trasmesse dal morso della zecca prevede l'uso di doxiciclina (vedi *review* Parte I) ed eventualmente di corticosteroidi a dose antinfiammatoria o più raramente immunosoppressiva. La risposta clinica al trattamento farmacologico antibiotico avviene di solito entro 72 ore.

CALICIVIRUS FELINO

Le poliartriti associate a Calicivirus felino sono riportate nei gattini (età compresa tra 6-12 settimane). Queste forme sono state associate sia all'infezione da Calicivirus, sia alla somministrazione vaccinale di Calicivirus vivo attenuato. I segni clinici includono zoppia, andatura rigida e ipertermia che possono associarsi o meno alle forme respiratorie e alle lesioni del cavo orale tipiche della Calicivrosi. Solitamente i segni clinici sono in miglioramento spontaneo in 2-4 giorni, ma talvolta possono durare più a lungo. Il coinvolgimento articolare è possibile anche nelle forme c.d. virulente sistemiche di Calicivirus felino, che si manifestano in forma grave e di solito letale. All'esame citologico del liquido sinoviale si evidenzia flogosi cronica associata a granulociti neutrofili, macrofagi e mononucleati.¹⁵ La diagnosi può essere ottenuta mediante PCR da tamponi orofaringei o articolari.¹⁶

MICOPLASMI NEL GATTO

Sono presenti in letteratura alcuni report di poliartriti erosive e non erosive associate ad infezione da micoplasmi (*M. gatae*, *M. felis* nel gatto e *M. spumans* nel cane). In questi casi, l'esame citologico del liquido articolare mostra flogosi neutrofilica con granulociti neutrofili non degenerati. L'esame batteriologico effettuato di routine, per germi aerobi e anaerobi, risulta negativo in quanto i micoplasmi richiedono terreni particolari e lunghi tempi per la loro crescita. La diagnosi eziologica può essere raggiunta tramite l'esecuzione di indagini molecolari sul liquido sinoviale (PCR per micoplasmi) o con una diagnosi *ex juvantibus*. Il trattamento farmacologico di prima scelta è la somministrazione di doxiciclina o flurochinoloni.¹⁷

PUNTI CHIAVE

- In corso di poliartrite immunomediata, dal punto di vista terapeutico, sono fondamentali sia il trattamento della causa sottostante (quando presente), sia il controllo del dolore e dell'infiammazione.
- Dopo avere effettuato il corretto iter diagnostico e dopo l'esclusione di malattie infettive e altri possibili trigger, in molti casi può essere necessario ricorrere ad una terapia immunosoppressiva prolungata.
- Quando la risposta ai farmaci steroidei non risulta adeguata, è possibile utilizzare immunosoppressori c.d. di seconda linea, come ad esempio: micofenolato mofetile, ciclosporina, leflunomide.
- In corso di poliartrite immunomediata primaria, l'obiettivo a lungo termine del trattamento terapeutico è l'utilizzo della minor dose di farmaco possibile, in modo da garantire il mantenimento della remissione e l'assenza di effetti avversi legati alla terapia.

Immune-mediated polyarthritis in dogs and cats Part 2: Treatment and prognosis

Summary

Treatment of Immune-mediated polyarthritis (IMP) is challenging for clinicians and after an oriented diagnostic approach (excluding infectious diseases and other triggers) frequently requires an immunosuppressive therapy.

IMP patients appear to respond favorably to corticosteroid treatment at tapering doses (starting with high dose and until a complete discontinuation of the drug in weeks to months). When the response to the steroid treatment is unsatisfactory, a second line immunosuppressive treatment with mofetil-mycophenolate, cyclosporin, leflunomide or other molecules, should be considered.

During IMP therapy with progressive tapering doses, the complete discontinuation of the immunosuppressive treatment can be associated with a relapse of the clinical signs. The final therapeutic goal in IMP treatment is the achievement of a steady state in which the clinical signs of the patients are well controlled with the lowest possible dose of immunosuppressive drugs.

BIBLIOGRAFIA

1. Johnson KC, Mackin A. Canine immune-mediated polyarthritis: Part 2: diagnosis and treatment. *Journal of the American Animal Hospital Association* 48:71-82, 2012.
2. Littman MP, Goldstein RE, Labato MA, *et al.* ACVIM small animal consensus statement on Lyme disease in dogs: diagnosis, treatment, and prevention. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20:422-434, 2006.
3. Kohn B. Immune mediated polyarthritis. *European Journal of Companion Animal Practice* 17:119-124, 2007.
4. Stone M. Immune-mediated Polyarthritis and other Polyarthritides. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 8th ed. (Ettinger, SJ, Feldman, EC and Cote, E.eds.), Elsevier, St. Louis 203:861-865, 2017.
5. Colopy SA, Baker TA, Muir P. Efficacy of leflunomide for treatment of immune-mediated polyarthritis in dogs: 14 cases (2006-2008). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 236:312-318, 2010.
6. Shaughnessy ML, Sample SJ, Abicht C, *et al.* Clinical features and pathological joint changes in dogs with erosive immune-mediated polyarthritis: 13 cases (2004-2012). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 249:1156-1164, 2016.
7. Colopy SA, Baker TA, Muir P. Efficacy of leflunomide for treatment of immune-mediated polyarthritis in dogs: 14 cases (2006-2008). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 236:312-318, 2010.
8. Gregory CR. Immunosuppressive Agents. *Kirk's Veterinary Therapy XV*, 15th ed. (Bonagura JD, Twedt DC), Elsevier, St. Louis 59:268-274, 2014.
9. Rhoades AC, Vemau W, Kass PH, *et al.* Comparison of the efficacy of prednisolone and cyclosporine for treatment of dogs with primary immune mediated polyarthritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 248:395-404, 2016.
10. Clements DN, Gear RNA, Tattersall J, *et al.* Type I immune-mediated polyarthritis in dogs: 39 cases (1997-2002). *Journal of the American Animal Hospital Association* 224:1323-7, 2004.
11. Foster JD, Sample S, Kohler R, *et al.* Serum biomarkers of clinical and cytologic response in dogs with idiopathic immune-mediated polyarthropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28:905-911, 2014.
12. Sbrana S, Marchetti V, Mancianti F, *et al.* Retrospective study of 14 cases of canine arthritis secondary to Leishmania infection. *Journal of Small Animal Practice* 55:309-313, 2014.
13. Leishvet group. LeishVet's guidelines on canine Leishmaniosis. <http://www.leishvet.org/wp-content/uploads/2018/09/IT-Guidelines.pdf>, 2018-19.
14. Theodorou K, Leontides L, Siarkou VI, *et al.* Synovial fluid cytology in experimental acute canine monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*). *Veterinary Microbiology* 177:224-227, 2015.
15. Levy JK, Marsh A. Isolation of calicivirus from the joint of a kitten with arthritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 201:753-755, 1992.
16. Lemetayer J, Taylor S. Inflammatory joint disease in cats: diagnostic approach and treatment. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 16:547-562, 2014.
17. Sykes JE. Mycoplasma infections. *Canine and feline infectious diseases* (Sykes JE), 1st ed., Elsevier, St Louis 382-389, 2014.