

UN CASO ATIPICO DI PERITONITE INFETTIVA FELINA (FIP) A PREVALENTE LOCALIZZAZIONE PERICARDICA

S. PALTRINIERI*, A. GIORDANO*, L. PIROVINI, M. PARODI CAMMARATA*****

*Dipartimento di Patologia Animale, Igiene e Sanità Pubblica Veterinaria, sezione di Patologia Generale Veterinaria e Parassitologia, Via Celoria 10, 20133, Milano

**Libero Professionista, Clinica Veterinaria "Melchiorre Gioia", Via M. Gioia 67, 20124, Milano

***Dipartimento di Patologia Animale, Igiene e Sanità Pubblica Veterinaria, sezione di Anatomia Patologica Veterinaria e Patologia Aviaria, Via Celoria 10, 20133, Milano

Riassunto

Questo lavoro descrive un caso di peritonite infettiva felina (FIP) a prevalente localizzazione pericardica, caratterizzato dall'assenza di anomalie ematologiche e biochimiche, che si è prolungato per oltre due mesi. Alla prima visita il gatto presentava sintomi cardiorespiratori e tracciati elettrocardiografici alterati. Dopo pericardiocentesi non sono stati riscontrati sintomi clinici né alterazioni di laboratorio fino alla morte improvvisa del gatto, dovuta ad una forma tricavitaria iperacuta di FIP essudativa. Durante il decorso della patologia è stato però possibile rilevare fluttuazioni del titolo anticorpale e degli immunocomplessi circolanti. All'esame necroscopico ed immunostochimico sono state evidenziate lesioni croniche e una modica quantità di antigene virale a livello degli organi toracici, mentre le lesioni addominali erano acute, e caratterizzate dalla presenza di grandi quantità di virus nei siti di deposizione degli immunocomplessi. Questi dati suggeriscono che durante le forme di FIP spontanee a decorso lento, la formazione e la deposizione di immunocomplessi è probabilmente ciclica.

Summary

In this report a case of Feline Infectious Peritonitis (FIP) mainly characterised by a pericardial effusions and by the lack of any haematological and biochemical change and lasting for more than two months will be described. At the first presentation the cat showed cardio-respiratory signs and electrocardiographical changes. After pericardiocentesis no clinical or laboratory findings until the appearance of a hyperacute tricavitary effusive FIP were detectable. During the course of the disease fluctuations of antibody titer and of circulating immune-complexes were detectable. Necropsy and immunohistochemistry showed chronic lesions and low amount of viral antigen in thoracic organs, while abdominal lesions were acute and characterised by high amount of virus in the sites of immune-complex deposition. These findings suggest that in spontaneous slow developing FIP cyclic immune-complex formation and deposition occurs.

INTRODUZIONE

La Peritonite Infettiva Felina (FIP) è una patologia letale, sostenuta da un Coronavirus Felino (FCoV) e caratterizzata, nella forma essudativa, da versamento peritoneale (65%), pleurico (11%) o bicavitario (24%).¹ Sono inoltre riportati in letteratura versamenti pericardici² ma questi normalmente fanno parte delle alterazioni clinico-patologiche che coinvolgono altre cavità od organi. La forma "secca" di FIP è caratterizzata da lesioni in uno o più or-

gani, senza versamenti cavitari. Solitamente da queste forme si può sviluppare la FIP essudativa, mentre solo raramente i versamenti di vecchia data possono essere riassorbiti e le forme effusive diventare secche.¹ Entrambe le forme sono caratterizzate da febbre insensibile a terapie antipiretiche o antibiotiche, da sintomi oculari (precipitati cheratici, uveiti, retiniti) o nervosi (paralisi, convulsioni), e da sintomi aspecifici (insufficienza renale, ittero, vomito, diarrea).¹

Il decorso della malattia può variare da pochi giorni a qualche mese, con un'evoluzione più rapida nella forma essudativa.¹ Le alterazioni di laboratorio (peraltro aspecifiche) più costanti sono anemia non-rigenerativa con leucocitosi neutrofila e linfopenia, ed iperprotidemia con au-

¹Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 15/3/2001 ed accettato per pubblicazione dopo revisione il 12/9/2001".

mento delle α_2 e γ -globuline.^{1,3} L'analisi del versamento, quando presente, è invece di considerevole importanza diagnostica. La presenza di un liquido ricco di proteine, giallastro e denso, con una composizione elettroforetica simile a quella del siero corrispondente e un rilievo citologico non specifico (neutrofilo, solo in parte degenerati, linfociti e macrofagi),¹ è fortemente suggestiva di FIP.⁴

In questo lavoro verrà presentato un caso di FIP atipico sia dal punto di vista clinico che da quello patologico.

CASO CLINICO

Un gatto Balinese maschio di tre mesi è stato esaminato alla prima comparsa dei sintomi, dopo 30 e 60 giorni, e appena prima della morte (70° giorno).

L'anamnesi remota rivelava disturbi ricorrenti all'apparato respiratorio superiore (scolo nasolacrimal, tosse e starnuti associati a transitoria ipertermia) insensibili al trattamento antibiotico con amoxicillina (7 mg/kg) e acido clavulanico (1,75 mg/kg) (SynuloxTM; Pfizer), ma sensibili al trattamento con cefalessina (10 mg/kg) (Keforal ; Lilly) per due settimane.

Alla prima visita il gatto mostrava ritardato accrescimento, letargia, mucose pallide, ipertermia (temperatura rettale 40°C) e dispnea. L'esame dell'apparato cardiorespiratorio evidenziava risonanza subottusa alla percussione, rilevabile nonostante le ridotte dimensioni dell'animale, polso giugulare positivo, assenza di soffi cardiaci. L'esame radiografico latero-laterale (Fig. 1) mostrava una silhouette cardiaca ingrossata ed arrotondata, con dislocazione dorsale della carena tracheale, addensamenti in sede perilare e compressione dei lobi polmonari. L'esame radiografico in proiezione ventrodorsale confermava la presenza di un aumento della silhouette cardiaca. I rilievi ecografici (Fig. 2) evidenziavano un versamento pericardico con compressione atrioventricolare che induceva a sospettare la presenza di un grave tamponamento cardiaco, ipotesi supportata dal riscontro di movimenti saltellanti (swinging heart). Il tracciato elettrocardiografico (Fig. 3) mostrava alternanza elettrica e complessi QRS nella norma (0,5-0,65 mv). Non si sono rilevate anomalie dell'emogramma (Tab. 1), eccettuate una moderata anemia e neutrofilia, né dell'elettroforesi delle proteine sieriche (Tab. 2). I test per FIV e FeLV sono risultati negativi. Il titolo anti-FCoV era di 1:400 e il livello di immunocomplessi circolanti (CIC) risultava di 20,7 μg equivalenti di immunoglobulina felina aggregata (ACG), all'interno dei limiti di riferimento.⁵

Il versamento pericardico appariva denso, giallastro, contenente coaguli di fibrina, ricco di proteine e con un alto contenuto di γ -globuline (Tab. 3). L'esame citologico era compatibile con FIP, con neutrofilo, solo in parte degenerati, e macrofagi, su un materiale di fondo granulare e basofilo. Infine sono state riscontrate, mediante immunofluorescenza diretta (IFD), rare cellule FCoV-positive (Fig. 4).

A dispetto della diagnosi di FIP, i proprietari del gatto decidevano di non sopprimere l'animale. Il drenaggio del liquido pericardico ha permesso di raccogliere 65 ml di versamento. In seguito il gatto è stato sottoposto ad una breve terapia antibiotica (10 mg/kg di cefalessina per 10 giorni), ed è ritornato alla sua vita normale, senza alcuna alterazione clinica. Il proprietario misurava la temperatura

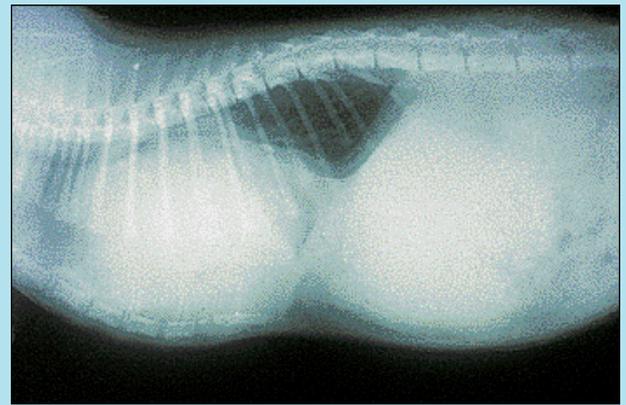


FIGURA 1 - Radiogramma laterale ottenuto al momento della prima visita clinica: silhouette cardiaca ingrossata ed arrotondata, con dislocazione dorsale della carena tracheale, addensamenti in sede perilare e compressione dei lobi polmonari.



FIGURA 2 - Reperto ecocardiografico al momento della pericardiocentesi.

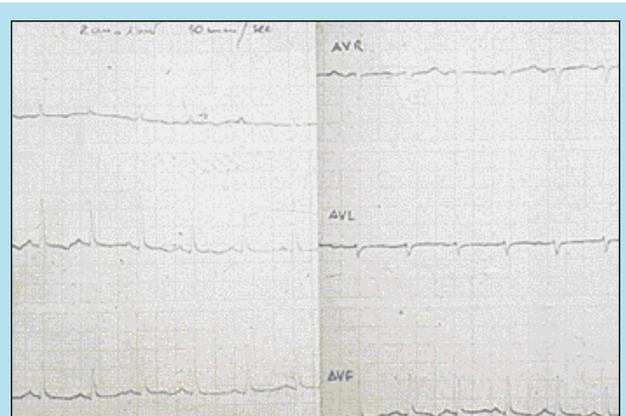


FIGURA 3 - Tracciato elettrocardiografico: alternanza elettrica e complessi QRS nella norma.

rettale quotidianamente, senza riscontrare ipertermia né altri sintomi. Rispettivamente 30 e 60 giorni dopo, le visite di controllo non hanno evidenziato alterazioni, se non una modica disidratazione al 60° giorno (5% circa), che suggeriva il ricorso alla fluidoterapia con Ringer lattato (100 ml per via sottocutanea ogni 12 ore). L'ecocardiografia mostrava una modesta ipocinesi ventricolare con dilatazione atrioventricolare sinistra. I valori ematologici, ematochimi-

Tabella 1
Risultati degli esami di laboratorio al momento della prima visita (T0) e dopo 30 (T30) e 60 (T60) giorni

	T0	T30	T60	Valori normali
Eritrociti x 10 ⁶ /μl	4.42	5.10	6.97	5-10*
Hb (g/dl)	7	8.2	12.2	8-15*
Ht (%)	17	23.7	31.8	24-45*
Leucociti x 10 ³ /μl	16.2	7.9	10.3	5.5-19.5*
Neutrofilii x 10 ³ /μl	14.0	5.8	8.1	2.5-12.5*
Band Neutrofilii x 10 ³ /μl	0.4	0.2	0.2	0-0.3*
Eosinofili x 10 ³ /μl	0	0.1	0.4	0-1.5*
Linfociti x 10 ³ /μl	1.6	1.6	1.5	1.5-7*
Monociti x 10 ³ /μl	0.2	0.2	0.1	<0.8*
ALT (U/l 37°C)	41	n.d.	64	6-83**
ALP (U/l 37°C)	98	n.d.	118	<121**
Creatinina (mg/dl)	1.0	n.d.	1.0	<1.6**
Urea (mg/dl)	58	n.d.	40	20-60**
Titolo Anti-FCoV	1:400	<1:25	1:100	
CIC (μg eq. ACG)	20.7	120.2	5.4	15.6 ± 10.8***
FIV ELISA	Negativo	Negativo	n.d.	
FeLV ELISA	Negativo	Negativo	n.d.	

* Jain¹¹

** Kaneko et al.¹²

*** Tuomari et al.⁵

n.d. = non determinato.

ci (Tab. 1) ed elettroforetici (Tab. 2) rimanevano nella norma. I titoli anticorpali anti-FCoV erano bassi al giorno 30 e moderatamente aumentati al 60° giorno; al contrario i livelli di CIC erano elevati al 30° giorno, per ritornare nella normalità dopo 60 giorni.

Dieci giorni dopo l'ultimo controllo, il gatto ha manifestato un'improvvisa crisi, con ipertermia (39,8°C), nistagmo, dispnea e distensione addominale, questi ultimi due sintomi probabilmente dovuti alla presenza di versamenti. In due giorni il gatto è diventato cachettico ed i proprietari hanno così deciso per l'eutanasia. Sfortunatamente non è stato possibile ottenere il sangue per verificare eventuali alterazioni biochimiche, mentre sia il liquido peritoneale che quello pleurico mostravano le stesse caratteristiche

precedentemente descritte per il versamento pericardico (Tab. 3).

La necropsia ha evidenziato la presenza di abbondante liquido addominale denso e giallastro, con deposizione di fibrina sulle sierose, mentre a carico del rene sono stati rilevati grossi noduli a livello corticale. Un versamento simile a quello precedentemente descritto era presente nel torace e nel pericardio. In seguito alla rimozione del liquido si sono potuti rilevare ispessimento pericardico ed epicardite fibrinosa (Fig. 5).

Tabella 2
Risultati elettroforetici al momento della prima visita (T0) e dopo 30 (T30) e 60 (T60) giorni

	T0	T30	T60	Valori normali
Proteine totali (g/dl)	7.19	6.75	7.02	5.4-7.2
Albumine (g/dl)	2.79	2.91	3.38	2.1-3.3
Globuline totali (g/dl)	4.40	3.84	3.64	2.6-4.4
₁ -globuline (g/dl)	0.81	0.36	0.59	0.2-1.1
₂ -globuline (g/dl)	0.81	0.71	0.51	0.4-0.9
-globuline (g/dl)	1.03	0.83	0.88	0.9-1.9
-globuline (g/dl)	1.75	1.94	1.66	1.7-4.4
rapporto A/G	0.63	0.76	0.93	0.45-1.19

* Kaneko et al.¹²

Tabella 3
Analisi dei versamenti alla prima visita clinica (T0, versamento pericardico) ed al momento dell'eutanasia (T70, ascite)

	T0	T70
Densità	1.043	1.060
Cellule nucleate x 10 ³ /μl	7.2	2.3
Proteine (g/dl)	6.2	5.97
Albumine (g/dl)	2.57	2
Globuline totali (g/dl)	3.63	3.97
₁ -globuline (g/dl)	0.29	0.35
₂ -globuline (g/dl)	0.71	0.51
-globuline (g/dl)	0.67	0.62
-globuline (g/dl)	1.96	2.50
-globuline (%)	31.6	41.8
rapporto A/G	0.71	0.50
IFD test Anti-FCoV	Positivo	Positivo

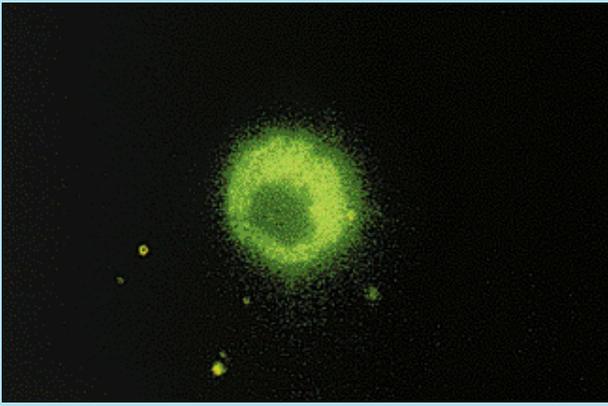


FIGURA 4 - Cellula di probabile derivazione macrofagica positiva al test di Immunofluorescenza diretta per FCoV nel versamento pericardico. 1000X.

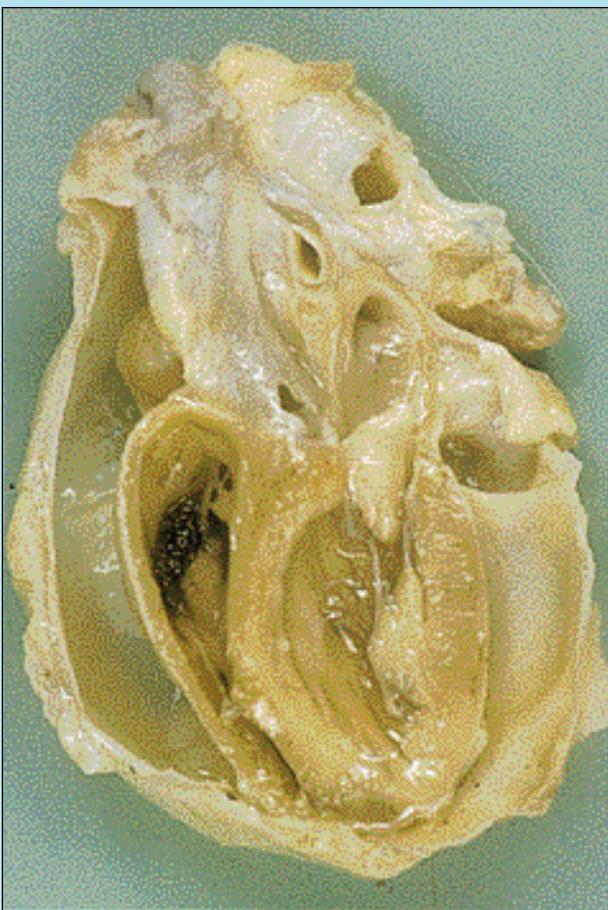


FIGURA 5 - Ispessimento del pericardio e pericardite fibrinosa.

All'esame istologico erano rilevabili lieve periepatite e perisplenite fibrinosa, associate a stasi epatica, ed estese lesioni renali, caratterizzate da infiltrati linfoistiocitari e necrosi, con le tipiche reazioni perinecrotiche piogranulomatose. A carico degli organi toracici si sono rilevate lesioni più decisamente croniche: in particolare l'esame del polmone ha mostrato una diffusa pleurite fibrinosa, con organizzazione della fibrina, associata a una grave e diffusa broncopolmonite catarrale; non erano presenti lesioni miocardiche, ad eccezione di una moderata stasi dei vasi intraparietali; al contrario erano visibili pericardite ed epicardite

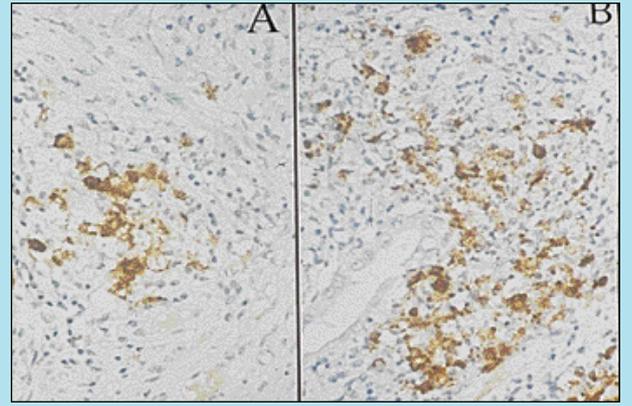


FIGURA 6 - Distribuzione immunoistochimica del FIPV: rari ed isolati macrofagi positivi nella pleurite fibrinosa (A) e voluminoso focolaio renale con centro necrotico e presenza di positività intracellulare ed extracellulare granulare (B) - 100X metodo avidina-biotina-perossidasi, controcolorazione con emallume.

fibrinose, con fibrosi, vasi neoformati ed infiltrati linfoistiocitari negli strati più profondi del tessuto fibrinoso.

Mediante esame immunoistochimico è stato riscontrato antigene virale nelle lesioni renali e toraciche, ma non nelle lesioni sottosierose iperacute addominali. In particolare, nelle lesioni croniche toraciche erano presenti solo rare cellule fortemente positive (Fig. 6A), mentre una grande quantità di virus era presente a livello di focolai renali, dove erano rilevabili sia cellule positive che positività extracellulare granulare (Fig. 6B).

DISCUSSIONE

Già alla prima visita, questo caso di FIP presentava reperti anomali: prima di tutto la localizzazione pericardica del versamento. Sebbene siano stati precedentemente registrati casi di FIP esclusivamente pericardici,² questa forma è relativamente rara.

I dati elettrocardiografici mostravano alterazioni cardiologiche non del tutto imputabili alla presenza di liquido intrapericardico: infatti un versamento può indurre alteranza elettrica, ma anche complessi QRS ridotti,⁶ che in questo caso, invece, erano nella norma. Inoltre in caso di FIP le alterazioni biochimiche ed ematologiche sono incoerenti, ma di solito presenti, mentre in questo caso i risultati di laboratorio sono sempre risultati nella norma. In particolare risultavano normali le proteine totali e le singole frazioni proteiche, mentre la FIP sintomatica è solitamente caratterizzata da livelli decisamente elevati di α_2 e γ -globuline.^{1,3}

Solo il titolo anticorpale anti-FCoV all'inizio della sintomatologia era relativamente alto, ma questo dato, da solo, non può supportare la diagnosi di FIP:^{1,3} alti titoli anti-FCoV si possono infatti riscontrare anche per reattività crociata verso altri coronavirus, oppure verso proteine estranee, di origine non virale.⁷

L'esame macroscopico e citologico del versamento pericardico ha facilmente consentito di escludere la presenza di infezioni batteriche e fungine, versamenti emorragici (neoplasie, emoperitoneo traumatico, coagulopatie o pericarditi idiopatiche).⁶ Il liquido pericardico ha infatti mo-

strato caratteristiche macroscopiche, citologiche ed elettroforetiche altamente suggestive di FIP,^{1,3,4} confermando questa ipotesi diagnostica. Inoltre l'identificazione del FCoV mediante IFD, dotata di un valore predittivo positivo elevato,⁴ ha permesso di ottenere una diagnosi definitiva "in vivo" di FIP.

Il *follow up* di questo caso di FIP, però, ha permesso di osservare un'evoluzione sorprendente. La malattia normalmente risulta fatale nel giro di pochi giorni dall'inizio della sintomatologia, con progressiva comparsa di versamento in altre cavità corporee, alterazioni dei risultati di laboratorio sempre più evidenti, e rapida recidiva dopo rimozione del versamento.¹ In questo gatto, invece, la pericardio-centesi ha portato alla risoluzione completa per più di due mesi: la sola conseguenza della patologia è stata una moderata dilatazione atrioventricolare, rilevabile solo ecograficamente e che potrebbe essere interpretata come una conseguenza dei pregressi fenomeni compressivi. L'evoluzione finale della malattia, comunque, è stata una classica forma acuta effusiva di FIP.

Il titolo anticorpale ha mostrato notevoli variazioni durante la malattia. Alla prima manifestazione della patologia i livelli di anticorpi erano elevati; in seguito il titolo anticorpale si abbassava, per poi aumentare al progredire della malattia. Fluttuazioni di questo tipo sono già state segnalate⁸ e sono interpretate come il risultato di varie fasi di riattivazione di un'infezione latente. È comunemente accettato che durante le crisi preagoniche sintomatiche i titoli anticorpali siano meno elevati che nel periodo di latenza, probabilmente per la deposizione di immunocomplessi.¹ Anche nel caso qui osservato il livello di immunocomplessi circolanti è risultato negativamente correlato al titolo anticorpale: il titolo anticorpale più elevato, però, e di conseguenza la più bassa concentrazione di immunocomplessi sono stati rilevati durante il primo periodo sintomatico e appena prima del decesso, come se a queste fasi cliniche corrispondesse un fenomeno di deposizione di immunocomplessi, che invece probabilmente nel periodo intermedio sono presenti in forma circolante determinando il fenomeno noto come eclissi anticorpale.⁷ Il confronto tra la relativa cronicità delle lesioni e l'abbondante presenza di virus nei siti dove solitamente si ha deposizione degli immunocomplessi (rene) o negli organi responsabili dei segni clinici precoci (polmoni, cuore e pericardio) da un lato, e le lesioni addominali, che erano decisamente acute e prive di virus, dall'altro, tende a supportare l'ipotesi di uno sviluppo bifasico delle alterazioni patologiche. Tornando all'analisi dei reperti ematici, va rilevato che Stoddart et al.⁹ hanno registrato, in casi di FIP indotta sperimentalmente, un aumento di globuline corrispondente all'aumento del titolo anticorpale. Nel caso oggetto del presente lavoro, invece, quando le globuline risultano elevate si osserva anche un'alta concentrazione di CIC ed un basso titolo anticorpale e viceversa. Del resto, la presenza di animali con differenti titoli anticorpali ma con concentrazioni di globuline simili è già stata segnalata ed interpretata come conseguenza della presenza in circolo di fattori solubili a motilità, diversi dagli anticorpi, probabilmente frazioni del complemento coinvolte nell'ipersensibilità di III tipo, quali il C1q.¹⁰

In conclusione il caso di FIP qui presentato è insolito, sia per l'aspetto clinico che per le alterazioni patologiche. Da un punto di vista clinico, la iniziale localizzazione pericardica del versamento, l'assenza di riduzione di ampiezza dei complessi QRS, l'assenza di qualsiasi anomalia biochimica ed ematologica e la completa remissione dei sintomi per più di due mesi, sono fenomeni decisamente rari in corso di FIP. Tuttavia la semplice analisi del versamento pericardico è risultata fortemente diagnostica, in accordo con ricerche precedenti.⁴ Inoltre la distribuzione del virus ed il momento evolutivo delle lesioni supportano l'ipotesi che gli immunocomplessi circolanti vengano depositati a livello delle lesioni già dai primi stadi della malattia e che, nelle forme di FIP spontanee a più lento sviluppo questo fenomeno abbia un andamento ciclico.

Ringraziamenti

Lavoro eseguito con fondi M.U.R.S.T. ex- 60%.

Parole chiave

Gatto, peritonite infettive felina, pericardite.

Key words

Cat, feline infectious peritonitis, pericarditis.

Bibliografia

1. Pedersen, NC: An overview of feline enteric coronavirus and infectious peritonitis virus infections. *Fel Pract* 23:7-20, 1995.
2. Tucker RL, Hodges RD: What is your diagnosis? *JAVMA* 205:825-826, 1994.
3. Sparkes AH, Gruffydd-Jones TJ, Harbour DA: Feline infectious peritonitis: a review of clinicopathological changes in 65 cases. And a critical assessment of their diagnostic value. *Vet Rec* 129:209-212, 1991.
4. Paltrineri S, Cammarata Parodi M, Cammarata G: In vivo diagnosis of feline infectious peritonitis by comparison of protein content, cytology and direct immunofluorescence test on peritoneal and pleural effusions. *J Vet Diagn Invest* 11:358-361, 1999.
5. Tuomari DJ, Olsen RG, Singh VK, Kraut EH: Detection of circulating immune complexes by a C1q/protein A-Elisa during the preneoplastic stages of feline leukaemia virus infection. *Vet Immunol Immunopathol* 7:227-238, 1984.
6. Reed JR. Malattie del pericardio. In: *Cardiologia nel cane e nel gatto*. di PR Fox. Ed. Sbm noceto, Parma, 1991, pp 495-518.
7. Barlough JE, Jacobson RH, Scott FW: Effect of recent vaccination on feline coronavirus antibody test results. *Fel Pract* 15:17-26, 1985.
8. Pedersen NC: The history and interpretation of feline coronavirus serology. *Fel Pract* 23:46-51, 1995.
9. Stoddart ME, Whicher JT, Harbour DA: Cats inoculated with feline infectious peritonitis virus exhibit a biphasic acute plasma protein response. *Vet Rec* 123:621-624, 1988.
10. Paltrineri S, Cammarata Parodi M, Cammarata G, Comazzi S: Some aspects of humoral and cellular immunity in spontaneously occurring feline infectious peritonitis. *Vet Immunol Immunopathol* 65:205-220, 1998.
11. Jain NC: *Essentials of Veterinary Hematology*, Ed by NC Jain. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993.
12. Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML: Blood analyte reference values in small and some laboratory animals In: *Clinical biochemistry of domestic animals 5th edn* Ed by JJ Kaneko, JW Harvey, ML Bruss. San Diego, Academic Press, 1997, pp 895-899.