

La gengivostomatite cronica felina: quadri clinici e diagnosi differenziali



La stomatite cronica del gatto (FCGS) è una malattia immunomediata molto dolorosa, caratterizzata da lesioni infiammatorie della mucosa orale caudale. Si può presentare con diverse forme cliniche, per fenotipo ed estensione. Se non trattata, la sintomatologia è ingravescente. Si ritiene che sia una malattia ad eziologia multifattoriale, nella quale il calicivirus sembra avere un ruolo preponderante. Altri agenti virali possibilmente coinvolti includono l'herpesvirus di tipo 1, i retrovirus dell'immunodeficienza e della leucemia felina, e possibilmente altri quali il *puma feline foamy virus*. Anche la componente batterica della placca dentale sembra avere un ruolo importante. L'estrazione dentale subtotale/totale rappresenta ancora il trattamento d'elezione, affiancato da terapie mediche che mirano alla gestione del dolore cronico e all'immunomodulazione. Nuovi studi si basano sull'analisi metagenomica per la diagnosi e sull'impiego delle cellule staminali per la gestione dei casi refrattari. Le diagnosi differenziali più importanti includono le malattie autoimmuni/immunomEDIATE con un *pattern* citotossico tissutale quali l'eritema multiforme, le malattie vescicolo-bollose autoimmuni quali il pemfigo volgare e il pemfigoide delle membrane mucose, la stomatite eosinofila, il granuloma piogenico, la stomatite uremica, la mucosite da contatto, oltre a forme neoplastiche (carcinoma squamocellulare).



Giulia Anna Almanza
Med Vet, Bologna, Anicura
Ospedale Veterinario I Portoni Rossi



Giordana Zanna
Med Vet, MSc, PhD, Dipl. ECVD, Novara,
Anicura - Istituto Veterinario di Novara



Emma Bellei*
Med Vet, PhD, Bologna, Anicura
Ospedale Veterinario I Portoni Rossi

INTRODUZIONE

Con il termine generico di stomatite si fa riferimento a lesioni infiammatorie presenti sulla mucosa orale. Si parla in maniera più precisa di gengivostomatite quando l'infiammazione si estende anche alla gengiva.¹

Numerose malattie di diversa natura possono dare un quadro clinico di stomatite nel gatto, incluse alcune malattie immunomEDIATE, di cui la più comune è la gengivostomatite cronica, e alcune malattie su base autoim-

munitaria. Tuttavia vanno anche considerate cause di infiammazione su base allergica, fisica e meccanica (ad es. ustioni e traumi), chimica e neoplastica.

La diagnosi differenziale si basa sull'aspetto clinico e la distribuzione delle lesioni, oltre ad esami di laboratorio collaterali tra cui il principale è l'esame istologico.

*Corresponding Author: emma.bellei@anicura.it

Ricevuto: 17/03/2024 - Accettato: 03/06/2024

La gengivostomatite cronica felina è una malattia immunomediata debilitante caratterizzata dall'infiammazione della mucosa caudale, laterale agli archi glossopalatini.

A. MALATTIE IMMUNOMEDiate

GENGIVOSTOMATITE CRONICA FELINA

La gengivostomatite cronica felina (FCGS, dall'acronimo inglese Feline Chronic Gingivo-Stomatitis) è una malattia orale molto dolorosa e debilitante di frequente riscontro nella pratica clinica veterinaria.^{1,2} La presenza di lesioni infiammatorie in corrispondenza della mucosa caudale, lateralmente agli archi glossopalatini, differenzia clinicamente la FCGS dalle altre forme infiammatorie.¹⁻³

Presentazione clinica

Oltre alla mucosa caudale, le lesioni in corso di FCGS coinvolgono spesso la gengiva, la mucosa alveolare, la mucosa vestibolare, a volte la superficie dorsale e ventrale della lingua e, più raramente, il palato e la faringe (Figura 1).⁴⁻⁶ Da un punto di vista clinico si osservano due fenotipi: una forma ulcerativa, ed una ulcero-proliferativa, che possono essere contemporaneamente presenti nello stesso soggetto (Figura 2).⁷ Le forme proliferative possono essere tanto estese da impedire la retrazione della lingua all'interno del cavo orale, con possibile sanguinamento spontaneo.^{8,9}

Le lesioni sono istologicamente caratterizzate da una marcata infiltrazione linfoplasmacellulare in corrispondenza della mucosa e sottomucosa, da cui la pregressa definizione di gengivostomatite linfoplasmacellulare.¹⁰ Tuttavia, poiché tutte le malattie orali di natura infiam-

matoria possono presentare caratteristiche istologiche simili, questa terminologia è stata dismessa. Al contrario, è la distribuzione delle lesioni, ed in particolare l'interessamento della mucosa caudale a connotare la diagnosi clinica di FCGS.¹¹

In concomitanza di stomatite può svilupparsi anche esofagite. In uno studio del 2017 condotto su 58 gatti affetti da FCGS, il 98% dei soggetti presentava segni di esofagite diagnosticata attraverso l'esame endoscopico, in assenza di sintomi clinici di patologia gastroenterica.¹² Si è ipotizzato che i batteri del microbiota orale passino all'esofago tramite la saliva, con conseguente produzione di citochine pro-infiammatorie che a loro volta contribuirebbero ad una ridotta peristalsi e allo sviluppo di esofagite.¹²

La FCGS è una malattia molto dolorosa e debilitante. I gatti colpiti presentano depressione o aggressività, grave disoressia o anoressia, perdita di peso, ptialismo, sanguinamento orale spontaneo, alitosi, dolore all'apertura del cavo orale, e difficoltà ad alimentarsi.^{2,13,14} Il *grooming* è spesso assente ed il pelo si presenta opaco, rarefatto e fragile, imbrattato di saliva mista a sangue.¹³ La saliva può essere densa e maleodorante.^{1,15} Spesso sono presenti linfoadenomegalia dei linfonodi mandibolari e iperalgesia o allodinia periorale, con relativo aumento della sensibilità dei tessuti periorali a stimoli di lieve entità.

Epidemiologia

In uno studio inglese condotto su 4858 pazienti felini la prevalenza della FGCS è stata riportata essere dello 0.7%,¹⁶ mentre in uno studio belga su 753 gatti presentati per problemi orali era del 12%¹⁴ e in uno studio sud coreano su 345 gatti randagi del 26%.¹⁷ In tutte queste pub-

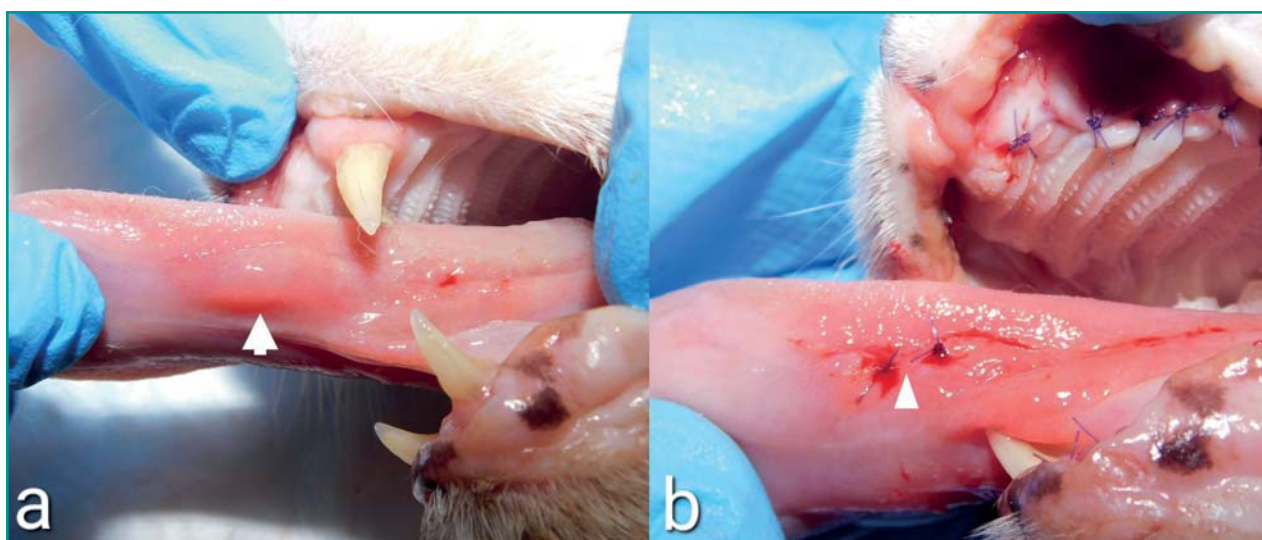


Figura 1 - Gatto comune europeo, maschio castrato, di 11 anni, affetto da FIV, con FCGS. a) Aspetto clinico della superficie ventrale della lingua. L'area rilevata, singola (freccia), è stata campionata per esame istopatologico, che ha confermato una grave infiltrazione linfoplasmacellulare e neutrofilica. b) Aspetto della stessa area dopo esame bioptico (testa di freccia).



Figura 2 - Aspetto clinico della mucosa orale caudale di tre gatti: a) mucosa orale normale; b) FCGS ulcerativa lieve, con interessamento della mucosa caudale, lateralmente agli archi glossopalatini; c) grave forma di FCGS ulcero-proliferativa coinvolgente la mucosa caudale e gli archi glossopalatini.

blicazioni, i criteri di inclusione comprendevano anche soggetti senza stomatite caudale e/o soggetti affetti da altre forme infiammatorie del cavo orale, motivo per cui l'affidabilità di questi dati dovrebbe considerarsi limitata. Un dato interessante è rappresentato da una prevalenza documentata quale maggiore in gatti che vivono in colonie o che coabitano con altri gatti, rispetto a gatti che vivono da soli. Infatti, per ogni soggetto introdotto in un gruppo, la probabilità di sviluppare stomatite aumenta del 72%.¹⁸ È possibile che ambienti condivisi come gattili e colonie rappresentino un fattore di rischio per la trasmissione di malattie infettive, o di reinfezione, in quanto gli stessi gatti possono essere esposti in maniera cronica a diversi agenti eziologici tra cui i virus o altri agenti patogeni.¹⁹ Tuttavia, non è stata individuata una correlazione significativa tra la possibilità di avere accesso all'esterno e lo sviluppo della FCGS.¹⁸ I dati sembrano quindi dimostrare che un'infezione non sia da sola sufficiente a scatenare la malattia, ma che siano necessarie condizioni predisponenti quali quelle correlate all'affollamento e/o legate allo stress ambientale.¹⁸ La FCGS non presenta una predisposizione di genere e può colpire gatti di tutte le età, anche se l'età media di insorgenza riportata è di 7 anni.^{11,20-24}

Eziopatogenesi

La FCGS sembra essere una malattia immunomediata ad eziologia multifattoriale, le cui cause precise e i meccanismi patogenetici non sono ancora stati del tutto chiariti.^{13,18,23,25,26} L'identificazione di un'alterazione del tipo di linfociti T circolanti supporta la teoria che questa malattia derivi da una risposta cronica aberrante della mucosa orale nei confronti di agenti che causano infezioni croniche o subcliniche.²⁷ La natura infiammatoria cronica viene suggerita dalla costante presenza di linfociti e plasmacellule a livello lesionale. La valutazione istologica inoltre, anche se in maniera variabile, può identificare la presenza di neutrofili, e di cellule di Mott (plasmacellule

che presentano numerosi vacuoli intracitoplasmatici, i cosiddetti corpi di Russell, costituiti da aggregazioni di immunoglobuline).²⁸ Ricerche di tipo immunohistochimico hanno rilevato la presenza di linfociti T CD3+ nell'epitelio e nello stroma sub-epiteliale, e di linfociti B CD20+ soprattutto nello stroma sub-epiteliale.^{29,30} Un aumento dei livelli di CD8+ (citotossici) rispetto ai CD4+ (*helper*) è stato riscontrato sia a livello locale che sistemico, suggerendo che la risposta immunitaria in corso di FCGS sia di tipo cellulo-mediata, da stimolazione antigenica nei confronti di vari patogeni.³¹

L'analisi di tessuti prelevati da lesioni infiammatorie orali mostra inoltre un'elevata espressione di interleuchina-6 (IL-6), che potrebbe essere alla base di alcuni eventi, sia locali che sistemici, che si verificano in gatti affetti da FCGS.³²⁻³⁴ In situazioni fisiologiche i livelli di questa interleuchina sono difficilmente rilevabili, ma possono aumentare rapidamente in risposta a stress, lesioni tissutali o stimolazione antigenica.^{32,35} Una volta in circolo, l'IL-6 attiverrebbe gli epatociti alla produzione di proteine di fase acuta, e modulerebbe la risposta immunitaria per promuovere la guarigione e l'eliminazione delle infezioni.^{36,37} L'elevata presenza di IL-6, inibitrice della apoptosi cellulare, spiegherebbe in parte, anche le forme cliniche proliferative.³²

Calicivirus

Sembra che il calicivirus (FCV) svolga un ruolo determinante nello sviluppo della FCGS. Infatti, la prevalenza del virus in gatti con stomatite è tre volte maggiore ri-

La FCGS è probabilmente una malattia ad eziologia multifattoriale, innescata da una possibile causa virale e complicata dai batteri della placca, che colpisce soggetti forse predisposti da fattori ambientali e stress.

spetto a gatti sani.^{1,38,39} Il calicivirus è facilmente trasmissibile per contatto diretto, e il randagismo nonché la convivenza in ambienti affollati, come rifugi e gattili, rappresentano fattori di rischio per la stessa infezione.⁴⁰ La calicivrosi acuta è tipicamente una forma respiratoria caratterizzata da febbre, abbattimento, rinite, e congiuntivite, spesso accompagnata da ulcere orali e gengivite e/o da lesioni facciali a carattere erosivo-ulcerativo.^{17,41} Frequentemente, si sviluppano anche ulcere linguali dalle quali il virus può essere facilmente isolato.⁴² Lo sviluppo di polmonite e di sinovite è meno frequente ma possibile.³⁷ Nonostante esistano delle forme definite ad alta virulenza e con un elevato tasso di mortalità, nella gran parte dei casi la guarigione dalla calicivrosi avviene nell'arco di 2-3 settimane.³⁷ Nei gatti con stomatite è invece documentata la persistenza cronica del virus; tuttavia, il suo ruolo nell'immunopatogenesi rimane ancora poco chiaro.^{2,43}

In letteratura, la percentuale di positività al FCV in soggetti con stomatite cronica varia dal 40% al 96%. In uno studio prospettico del 2010, eseguito presso l'Università di Monaco di Baviera (Germania) il calicivirus è stato isolato attraverso PCR con trascrittasi inversa (RT-PCR) nel 54% dei gatti con FCGS, rispetto al 24% di positività in gatti clinicamente sani.⁴⁴ Risultati simili sono stati ottenuti successivamente in uno studio dell'Università del Colorado (USA), esaminando biopsie orali di gatti con stomatite cronica, con il 40% di positività.³⁸ Ulteriori studi eseguiti in Spagna (59%) e in Giappone (62,5%) confermano queste osservazioni.^{45,46} Purtroppo in tutti questi lavori la definizione di FCGS è poco dettagliata o sono stati esplicitamente inclusi soggetti senza mucosite caudale, e quindi gatti che per definizione non avevano la stomatite cronica. Uno studio eseguito presso l'Università di Davis in California ha rilevato una prevalenza del 96% su tamponi orali di 25 gatti affetti da stomatite analizzati mediante isolamento e coltura virale.⁴⁷ Inoltre, recenti studi che utilizzano analisi di metagenomica e di trascrittomica hanno evidenziato come il calicivirus sia l'unico agente fortemente correlato alla FCGS rispetto ad altri virus e numerosi batteri individuati in soggetti malati.^{43,48} È stato ipotizzato che lo sviluppo di stomatite in soggetti FCV positivi sia dovuta ad una risposta immunomediata dell'ospite nei confronti dell'agente infettivo. Tuttavia, non è stato possibile riprodurre sperimentalmente la malattia cronica utilizzando diversi ceppi isolati da gatti con FCGS.⁴⁹ Infatti, l'infezione sperimentale riproduce solo la malattia acuta. Questo dato indicherebbe che la cronicizzazione della malattia sia maggiormente imputabile alla risposta immunitaria del paziente, piuttosto che alla presenza di un particolare ceppo di calicivirus.^{50,51} È interessante sottolineare che la gravità della malattia non è correlata alla carica virale del soggetto.⁵

Altri virus

In corso di FCGS è stata ampiamente descritta anche la possibile comorbidità con malattie causate da retrovirus, quali il virus dell'**immunodeficienza felina** (FIV) e il virus della **leucemia felina** (FeLV). La presenza di questi virus viene associata a lesioni orali più gravi e ad una prognosi solitamente negativa.^{23,52} Questi retrovirus modificherebbero l'evoluzione e la distribuzione delle lesioni orali, in quanto l'alterato rapporto fra linfociti CD4+/CD8+, soprattutto in gatti FIV positivi, li renderebbe maggiormente predisposti ad infezioni croniche e ricorrenti.⁵²⁻⁵⁵ È stato osservato che i gatti FIV positivi presentano una distribuzione delle lesioni orali meno caudali (e quindi potenzialmente non una vera stomatite cronica), mentre nei gatti FeLV positivi è meno frequente il riscontro di lesioni proliferative.⁵⁵

I soggetti FIV o FeLV positivi affetti da ulcere linguali mostrano una prognosi meno favorevole a seguito del trattamento. Inoltre, nei gatti con FeLV si documenta una probabilità di ben 7,5 volte minore rispetto a gatti FIV/FeLV negativi di ottenere miglioramenti significativi in seguito ad estrazione dentale.⁵⁵ È importante considerare che la guarigione delle lesioni risulta alterata nei gatti immunocompromessi, e che il virus della FeLV può alterare i precursori dei fibroblasti e, di conseguenza, interferire sulla loro funzione.⁵⁵ La ridotta attività fibroblastica spiegherebbe in questi soggetti anche la minore prevalenza di forme cliniche proliferative rispetto a quelle ulcerative.⁵⁵

L'**herpesvirus** felino di tipo 1 (FHV-1) è normalmente responsabile di infezioni delle alte vie respiratorie che si possono presentare come forme acute, croniche o latenti.^{56,57} I sintomi più frequenti sono congiuntiviti e rinotracheiti, dermatiti ulcerative e necrotizzanti, glossiti, e occasionalmente lesioni al palato molle.^{56,57} Nonostante la prevalenza dell'FHV-1 in corso di FCGS sia variabile (dal 5 al 15%, con un singolo studio⁴⁷ che ha invece rilevato una prevalenza del 92%), gli studi pubblicati non sono stati in grado di dimostrare alcuna correlazione significativa fra questo agente eziologico e la FCGS.^{38,44,46,47}

Gli ultimi studi condotti mediante analisi metagenomica per individuare eventuali agenti eziologici responsabili della FCGS hanno permesso di individuare nei soggetti affetti da forme refrattarie all'estrazione dentale un

Il calicivirus è l'unico agente eziologico fortemente correlato con la FCGS, con una prevalenza variabile a seconda degli studi. La comorbidità con alcuni retrovirus sembra avere un effetto negativo sulla gravità delle lesioni e sulla prognosi.

altro retrovirus, il *puma feline foamy virus* (PFFV).⁴⁸ Il PFFV è normalmente apatogeno, ed è stato riscontrato con percentuali variabili in molti felini.⁵⁸ Il PFFV isolato durante la replicazione cellulare di cellule staminali prelevate da gatti con FCGS è risultato essere responsabile della formazione di cellule sinciziali multinucleate con arresto della proliferazione cellulare stessa.⁵⁹ Ad oggi, tuttavia, non esistono dei test che permettano di individuare soggetti infetti da questo virus.

Altri agenti eziologici

Anche il ruolo di batteri e miceti in corso di FCGS non è del tutto chiaro. Anticorpi contro *Bartonella henselae* e *Bartonella clarridgeiae* sono stati ad esempio individuati in campioni di sangue e tessuti di gatti con stomatite, ma non è stata ancora dimostrata un'associazione diretta con la malattia.^{24,38,60}

Una risposta anticorpale sierologica verso batteri Gram-quali *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides intermedius*, e *Bacteroides gingivalis*, è stata riscontrata nei gatti con stomatite.⁶¹ Alla FCGS è stato inoltre associato un aumento dell'espressione di mRNA codificante diversi tipi di citochine e Toll-like receptor correlati alla presenza di *Tannerella forsythia*, oltre che a quella del FCV.⁶² In particolare, *Tannerella forsythia* è stata isolata in soggetti con stomatite più grave.⁶² Infine, l'eterogeneità della popolazione batterica orale in corso di stomatite risulta minore rispetto ai gatti sani.⁶³ Attraverso l'esame colturale è stata determinata una presenza elevata di *Pasteurel-*

la multocida subsp. multocida in corso di malattia, rispetto a campioni di soggetti sani, dovuta probabilmente all'instaurarsi di una competizione sfavorevole all'interno della popolazione batterica orale.^{63,64} Un altro studio ha individuato la presenza di *Enterobacter faecalis* e di altri batteri anaerobi in un'elevata percentuale di tamponi orali di gatti con FCGS.⁴⁶ A fronte della variabilità di questi studi, attualmente l'unico ruolo attribuito ai batteri è quello di fattore aggravante o amplificante il processo infiammatorio presente in corso di FCGS.

Solo uno studio riporta l'analisi del microbiota in soggetti con FCGS. È stata rilevata la presenza di funghi ed in particolare, di *Malassezia restricta*, *Malassezia arunalokei*, *Cladosporium penidielloides*, *salinae*, e *Aspergillaceae spp.*, ma il loro ruolo resta sconosciuto.⁶⁵

Diagnosi ed esami di laboratorio

La diagnosi clinica di FCGS si basa sulla localizzazione e persistenza delle lesioni tipiche della malattia.⁶⁵ L'esame istologico non risulta essenziale al fine della scelta del trattamento, ma deve sempre essere preso in considerazione in caso di lesioni monolaterali e nei casi in cui ci sia il sospetto di evoluzione in senso neoplastico (Figura 1 e 3).^{11,66,67}

Per una corretta gestione medica del paziente è necessario eseguire un profilo ematobiochimico per determinare la presenza di malattie concomitanti, e valutare così anche il rischio anestesilogico e la possibilità di utilizzare farmaci che a volte sono indispensabili per lun-

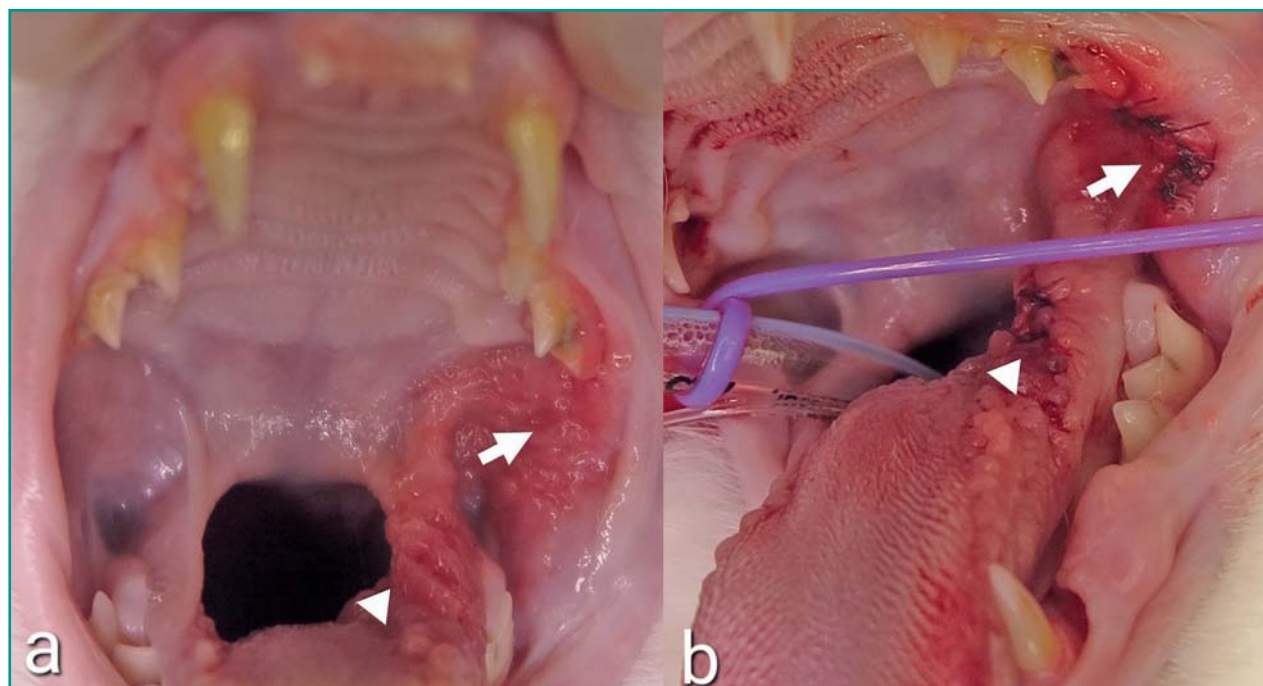


Figura 3 - Gatto comune europeo, femmina sterilizzata, di 8 anni, con FCV e grave stomatite ulceroproliferativa caudale monolaterale sinistra. a) Aspetto clinico dell'arco glossopalatino (testa di freccia) e della mucosa caudale di sinistra (freccia). b) Aree biotipiche. L'esame istologico ha confermato una grave stomatite linfoplasmacellulare associata a presenza di neutrofili, cellule di Mott, istiociti ed iperplasia irregolare della mucosa.

ghi periodi di tempo.¹¹ Di analogia importanza risulta la necessità di eseguire test per le principali malattie virali associate alla FCGS (FIV, FeLV, FCV, FHV-1), che possono influire negativamente sull'andamento clinico e la prognosi.⁷

Le alterazioni sieriche mostrano normalmente un'ipergammaglobulinemia policlonale, composta da IgG, IgM e IgA.^{68,69} L'ipergammaglobulinemia implica una proliferazione dei linfociti B, rendendo i gatti con gengivostomatite cronica più sensibili alla presenza di placca batterica sulla superficie dentale, con amplificazione dell'infiammazione.¹¹ Anche la composizione della saliva mostra differenze rispetto alla saliva dei gatti sani, con una maggiore concentrazione di IgG e IgM, ma minore di IgA, e conseguente probabile riduzione delle difese immunitarie locali.⁶⁹

Trattamento

Ad oggi non esiste un trattamento specifico e con certezza di efficacia per la FCGS.⁷⁰ La terapia medica include l'uso di antinfiammatori, immunomodulatori, antibiotici ed analgesici.^{7,32,71-73} Le terapie farmacologiche vanno comunque considerate solo adiuvanti del trattamento chirurgico. Infatti, nessuna terapia è efficace a lungo termine, se non associata all'estrazione dentale.

Trattamento chirurgico

L'obiettivo principale del trattamento chirurgico è l'eliminazione degli stimoli infiammatori mediante l'estrazione di denti patologici, e la riduzione della carica batterica orale (placca dentale) che aggrava l'infiammazio-

La diagnosi di FCGS si basa su una dettagliata valutazione clinica, sull'esecuzione di esami ematobiochimici completi, test sierologici mirati, ed eventuale esame biotico delle lesioni.

ne.⁷⁴ Parodontite e lesioni da riassorbimento dentale sono spesso presenti, contribuendo alla persistenza e/o al peggioramento dell'infiammazione.³ Si consiglia quindi l'estrazione dei denti patologici e dei denti in prossimità delle lesioni infiammatorie, condizione che spesso si traduce in un'estrazione dentale subtotale (tutti i premolari e molari) o totale (tutti i denti) (Figura 4). È stato dimostrato che, in caso di assenza di lesioni infiammatorie nelle aree rostrali del cavo orale, l'estrazione di canini ed incisivi non è necessaria, dato che non influisce sull'evoluzione della malattia.^{5,75} L'estrazione dentale permette la risoluzione della sintomatologia ed un sostanziale miglioramento clinico o completa guarigione delle lesioni nel 51-67% dei gatti, un lieve miglioramento in circa un quarto dei casi, ed una mancata risposta con persistenza della sintomatologia algica nei restanti soggetti.^{5,66,75} Tuttavia, è bene tenere presente che il 68,8% dei gatti che risponde positivamente all'estrazione dentale, necessita di supporto medico per un certo periodo di tempo dopo la chirurgia.⁷⁵

L'infezione da retrovirus sembra avere un'influenza negativa sull'esito del trattamento chirurgico. Infatti, a fronte del 90% di gatti FIV/FeLV negativi che migliorano sostanzialmente o guariscono dopo la terapia chirurgi-

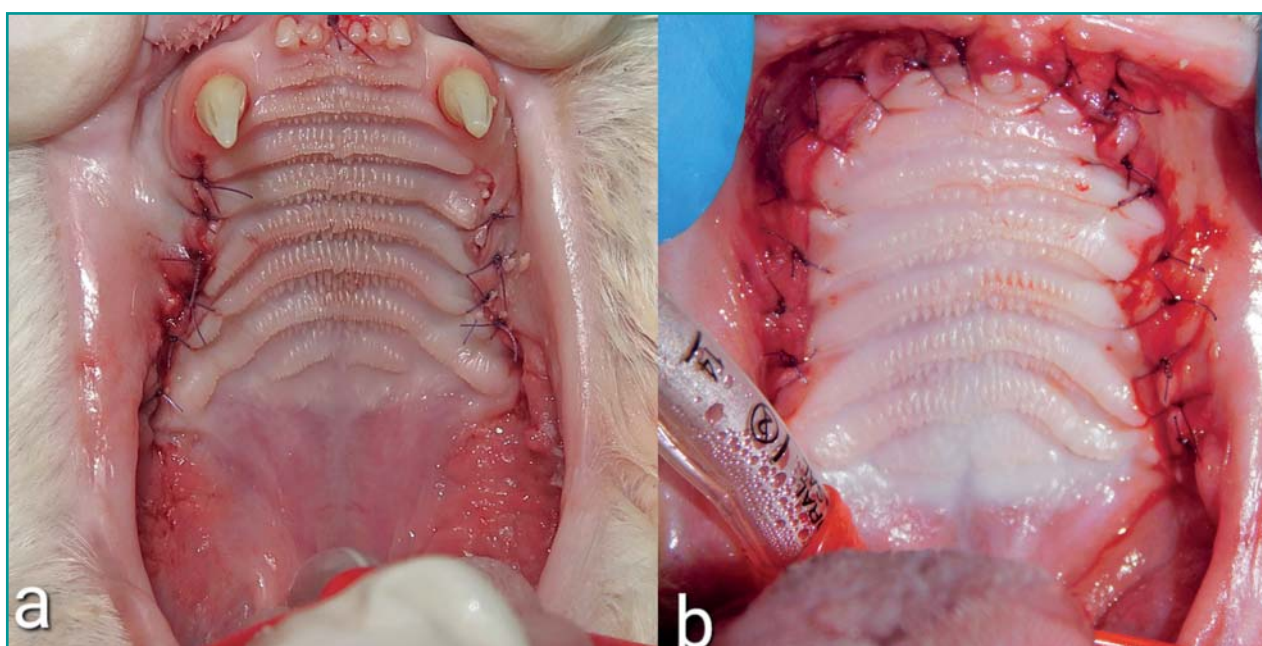


Figura 4 - a) Arcata mascellare di un gatto comune europeo, maschio castrato, di 4 anni, affetto da FCGS e sottoposto ad estrazione dentale subtotale (premolari e molari). b) Arcata mascellare di un gatto comune europeo, di 8 anni, affetto da FCGS e sottoposto ad estrazione dentale totale.

ca, la percentuale si abbassa nei gatti FIV positivi (79%) ed ancora di più nei gatti FeLV positivi (54%).⁵⁵ Eventuali frammenti radicolari rappresentano una potenziale causa di persistenza di infiammazione e dolore (Figure 5 e 6).⁷⁶ Risulta quindi di fondamentale importanza eseguire un esame radiografico intraorale preoperatorio completo, anche delle aree edentule, ed eseguire le estrazioni in maniera corretta, confermando l'assenza di frammenti radicolari con un controllo radiografico postoperatorio.^{4,20,22}

Terapia medica

a. Farmaci antinfiammatori

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), tra cui il meloxicam e il robenacoxib, sono utili nel controllo dell'infiammazione e del dolore chirurgico.^{2,76} Se si rende necessaria la somministrazione per un tempo prolungato, è utile cercare una dose minima efficace, con somministrazione diradata (per es. ogni 48/72 ore) e a dosaggi inferiori rispetto a quelli indicati per l'utilizzo perioperatorio.⁷⁷ Dato il metabolismo e i possibili effetti collaterali di questi farmaci, è importante monitorare nel tempo la funzionalità renale.⁷⁷ Altri farmaci antinfiammatori impiegati sono i glucocorticoidi, sia per ridurre l'infiammazione che per stimolare l'assunzione di cibo.² L'uso di dosaggi immunosoppressivi e molecole ad ef-

fetto prolungato dovrebbe essere limitato a condizioni di emergenza. Pertanto sono preferibili dosaggi antinfiammatori e molecole a breve durata d'azione, scalando la dose gradualmente fino al raggiungimento della dose minima efficace.⁷⁸

L'obiettivo del trattamento chirurgico è quello di eliminare ogni stimolo infiammatorio e di ridurre la carica batterica presente sulla superficie dei denti.

b. Farmaci immunomodulatori e immunosoppressivi

La ciclosporina è stata utilizzata sia in gatti non sottoposti a trattamento chirurgico che post-estrazione, con circa il 45-50% di remissione. In entrambi i casi la percentuale di miglioramento della sintomatologia è stata del 40%.^{79,80} Nello studio eseguito senza estrazione dentale, in cui la definizione di stomatite era però poco dettagliata, è stato necessario continuare la terapia medica a lungo termine in 4 casi su 8.⁸⁰ L'efficacia della ciclosporina sembra legata al raggiungimento, non costante, di una concentrazione ematica >300ng/ml.⁸⁰

L'utilizzo di interferone ricombinante omega di origine felina (rFeIFN- ω) somministrato per via oromucosale

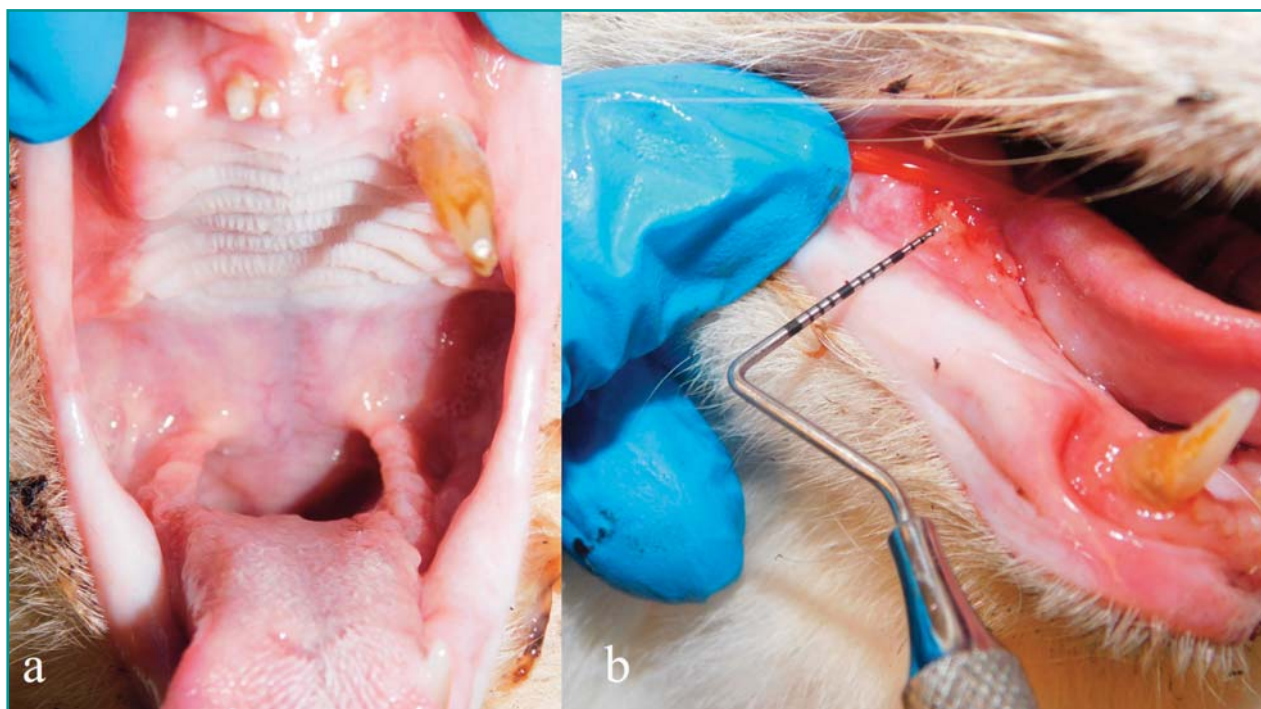


Figura 5 - Gatto comune europeo, maschio castrato, di presunti 8 anni di età, affetto da FCGS, con parodontite generalizzata e assenza di numerosi elementi dentali, ad un anno da un intervento di estrazione dentale subtotali. a) Aspetto clinico della mucosa orale, con lieve infiammazione caudale e lungo il margine alveolare anche nelle aree edentule. b) Da notare la persistenza di infiammazione a carico della gengiva e della mucosa alveolare ed evidenza clinica della radice mesiale del molare mandibolare di destra, indicata dalla sonda parodontale.

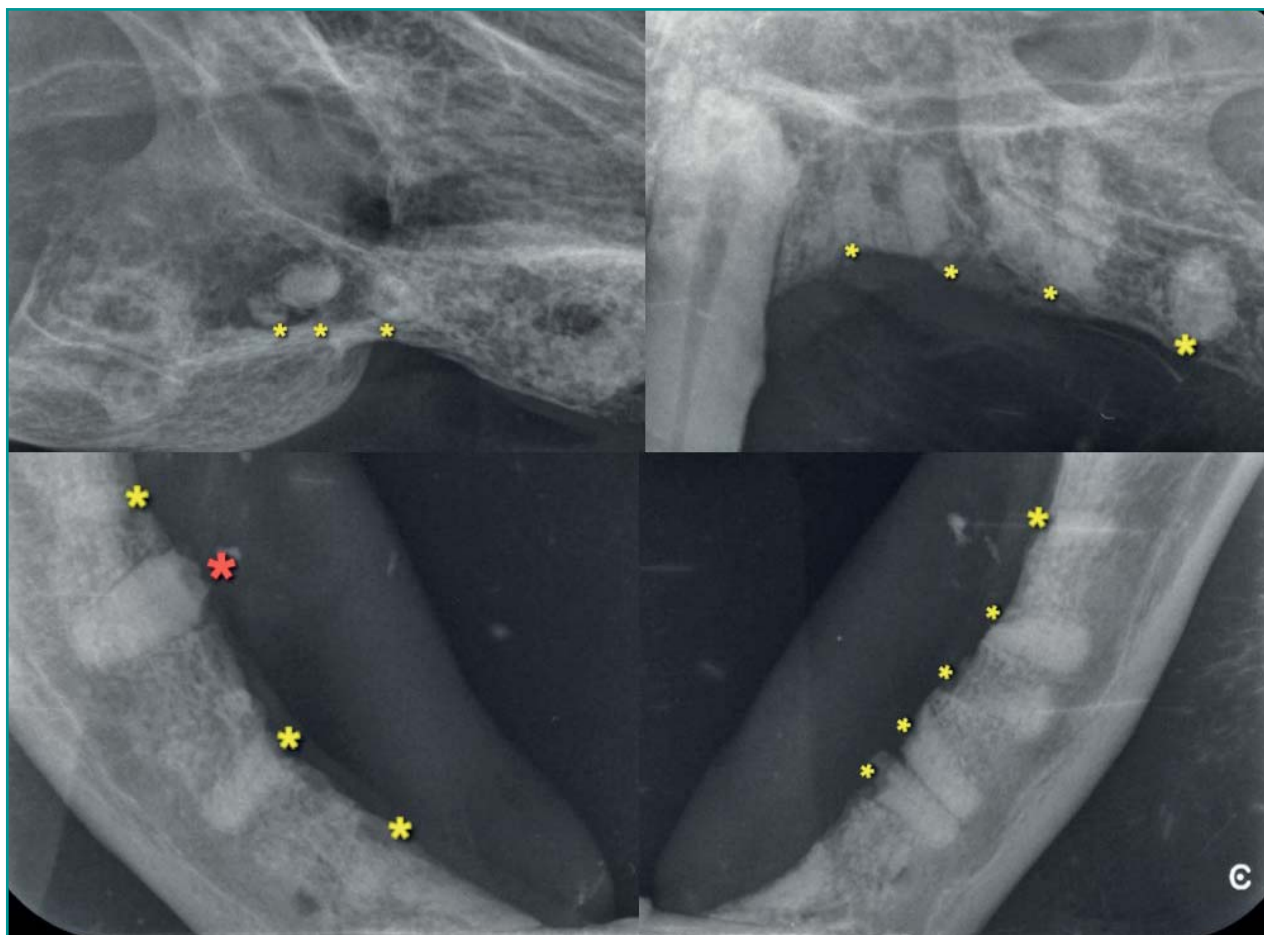


Figura 6 - Esame radiografico intraorale del gatto della Figura 5: a) mascella di destra, b) mascella di sinistra, c) mandibola di destra, d) mandibola di sinistra. Notare la persistenza di molteplici radici ritenute (asterischi gialli) in tutte le arcate dentali. L'asterisco rosso indica la radice ritenuta individuata clinicamente nella Figura 5b.

(*off label*) alla dose di 0.1 MU al giorno per 3 mesi ha mostrato un esito analogo all'impiego di prednisolone (dose iniziale di 1 mg/kg/die per una settimana, scalato poi progressivamente).⁸¹ Un altro studio ha dimostrato l'efficacia dello stesso farmaco somministrato per via sottocutanea alla dose di 1 MU/kg per 8 volte (giorno 1, 2, 3, 7, 8, 9, 14 e 21), con miglioramento dei segni clinici e del grado di stomatite, oltre che una riduzione della carica virale di FCV.⁸²

Recentemente è stato descritto il trattamento di casi refrattari con l'impiego di cellule staminali (Tabella 1).^{29,30,83-87} L'impiego di cellule staminali autologhe di derivazione adiposa si è dimostrato efficace con guarigione (scomparsa delle lesioni) o miglioramento sostanziale della sintomatologia nel 71% dei gatti trattati (5 su 7 gatti), mentre l'impiego di cellule eterologhe ha prodotto una percentuale di miglioramento leggermente inferiore (57%, 4 su 7 gatti).^{29,30} Le cellule staminali autologhe hanno un effetto immunomodulatore, evidenziato a livello ematico da una riduzione di linfociti T CD8+, neutrofili, interferone gamma, IL1 e normalizzazione del rapporto CD4+/CD8+.⁸⁸ L'effetto immunomodulatore è

stato individuato anche a livello della mucosa orale guarita, con scomparsa o diminuzione dei linfociti T CD3+ e linfociti B CD20+, che risultano invece normalmente presenti in corso di FCGS.⁸⁷ Risultati analoghi, in termini di efficacia, sono stati raggiunti in uno studio multicentrico con guarigione/miglioramento nel 72% dei 18 soggetti trattati.⁸⁹ La valutazione dell'efficacia della terapia con cellule staminali nel lungo periodo (da 2 a 9 anni) ha dato una risposta positiva nel 65,5% dei gatti trattati. Tuttavia, mentre nel 58% di questi soggetti il miglioramento è stato permanente, nel 17% di gatti, dopo un iniziale miglioramento, vi è stata una recidiva.⁸⁸ L'utilizzo delle cellule staminali di derivazione placentare, utilizzata in unica somministrazione endovenosa in 8 gatti refrattari a terapia chirurgica e medica, ha invece determinato un grado variabile di miglioramento a 6 mesi dal trattamento (Tabella 1).⁸³

Va segnalato che la terapia con le cellule staminali (autologhe/eterologhe) non risulta efficace senza estrazioni dentali.⁸⁹

Di grandissimo interesse nell'analisi fenotipica dei linfociti circolanti eseguita nel corso di questi studi è sta-

Tabella 1 - Risultati degli studi relativi al trattamento con cellule staminali mesenchimali (MSC) di casi refrattari al trattamento chirurgico.

Studio	Durata studio	Totale gatti	Tipo di MSC utilizzate	Guarigione/sostanziale miglioramento	Effetti collaterali segnalati
Arzi B, et al. 2016 ⁹⁰	24 mesi	7	autologhe da tessuto adiposo	71%	nessuno
Arzi B, et al. 2017 ²⁹	24 mesi	7	allogeniche da tessuto adiposo	57%	nessuno
Arzi B, et al. 2020 ⁸⁶	6 mesi	18	autologhe/allogeniche da tessuto adiposo	72% (77% MSC autologhe; 60% MSC allogeniche)	edema nel sito di inoculo; necrosi cutanea; vomito; diarrea
Febre M, et al. 2022 ⁸²	6 mesi	8	allogeniche da placenta	50%	nessuno
Soltero-Rivera M, et al. 2023 ⁸⁸	da 2 a 9 anni	38	autologhe/allogeniche da tessuto adiposo	65,5% (58,6% miglioramento permanente; recidiva 17,2%)	nausea; vomito; diarrea; difficoltà respiratoria

ta l'individuazione di un possibile marker biologico predittivo della risposta al trattamento medico. Infatti, i soggetti che hanno risposto meglio alla somministrazione di cellule staminali avevano una percentuale inferiore al 15% di cellule T CD8⁺ circolanti prima dell'inizio del trattamento.^{30,87} La possibilità di conoscere in anticipo quali soggetti possano rispondere ad un dato trattamento rappresenta una frontiera che potrebbe cambiare l'approccio terapeutico di questi casi.

c. Farmaci analgesici

La valutazione del dolore nei gatti affetti da FCGS risulta particolarmente difficile, ed è spesso sottostimato.⁸⁴ Il dolore in corso di FCGS comprende una componente acuta, una cronica/persistente e una neuropatica. Esistono numerose scale per stimare il dolore di tipo acuto e chirurgico, che però spesso non sono adeguate al tipo di dolore persistente e neuropatico come quello causato dalla stomatite.^{90,91} L'andamento clinico della malattia può essere valutato utilizzando la scala SDAI (*Stomatitis Disease Activity Index*), che prevede la valutazione del gatto da parte del veterinario e del proprietario (Tabella 2), per oggettivizzare l'efficacia delle terapie in essere.¹¹

In uno studio del 2018 è stato descritto l'impiego della buprenorfina (0,02 mg/kg), somministrata per via ora-

le in 6 gatti con FCGS, mostrando un effetto analgesico con diminuzione dello *score* del dolore nei soggetti trattati, anche se con un effetto di breve durata.⁹²

I gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin) vengono utilizzati per il trattamento del dolore neuropatico e nella gestione del dolore perioperatorio. Si raccomanda l'uso di dosi crescenti (iniziando da un basso dosaggio, e incrementando progressivamente fino alla dose terapeutica) già dal momento della diagnosi e continuando per un periodo più o meno lungo, secondo necessità.⁹³

Uno studio ha individuato una sovra regolazione a livello di mucosa orale dei recettori per i cannabinoidi in corso di FCGS, dimostrando la potenziale efficacia di queste molecole nella gestione del dolore dei soggetti con stomatite.⁹⁴ Un altro studio ha valutato l'utilizzo del cannabidiolo (4 mg/kg bid) nella gestione perioperatoria dei gatti trattati mediante estrazioni dentali: al termine dello studio, durato 15 giorni, il gruppo trattato mostrava un miglioramento dello *score* del dolore del 22,5%, mentre nel gruppo di controllo il miglioramento era solo del 4,9%.⁹⁵

Un altro farmaco utile è la PEA-q, un composto di palmitoiletanolamide (PEA) e quercetina (q). La PEA, un composto simile agli endocannabinoidi e appartenente alla famiglia delle ALIAmidi, è una molecola endogena prodotta al bisogno da cellule quali mastociti, astrociti e microglia. La sua assunzione per via orale ottimizza i protocolli analgesici multimodali per il controllo del dolore neuropatico, attraverso una diminuzione della iperattività delle cellule immunitarie (come mastociti, astrociti e linfociti), controllando l'infiammazione e riducendo il danno dei tessuti.^{96,97} La quercetina, un bioflavonoide con proprietà antiossidanti e antinfiammatorie, è presente in molte fonti vegetali e

L'impiego delle cellule staminali ha dimostrato un'efficacia significativa nel miglioramento delle lesioni infiammatorie orali. L'analisi fenotipica dei linfociti circolanti potrebbe fungere da marker predittivo di risposta al trattamento, rivoluzionando l'approccio terapeutico.

Tabella 2 - Scala di valutazione dell'andamento clinico della stomatite cronica: Stomatitis Disease Activity Index (SDAI).¹¹

VALUTAZIONE DA PARTE DEL PROPRIETARIO				
	SCEGLIERE UNA TRA LE SEGUENTI RISPOSTE			
	PUNTEGGIO			
APPETITO	3 = mangia solo cibo liquido o solo se aiutato			
	2 = mangia cibo umido, non mangia cibo secco			
	1 = mangia cibo umido e secco ma in quantità minore			
	0 = mangia normalmente			
LIVELLO DI ATTIVITA'	3 = non mostra interesse verso persone o altri animali, dorme tutto il giorno			
	2 = è poco attivo; occasionalmente gioca con persone o altri animali			
	1 = gioca spontaneamente			
	0 = livelli di attività normali			
ATTEGGIAMENTO DURANTE IL GROOMING	3 = non fa <i>grooming</i>			
	2 = fa <i>grooming</i> occasionalmente ma non come prima della patologia			
	1 = fa <i>grooming</i> eccessivamente			
	0 = <i>grooming</i> normale			
VALUTAZIONE DEL LIVELLO DI COMFORT	Valutare in scala da 0 a 3 il livello di dolore percepito (0 = animale completamente a suo agio; 3 = animale molto dolorante)			
VALUTAZIONE COMBINATA PROPRIETARIO/VETERINARIO (SDAI)				
	0	1	2	3
Valutazione media del proprietario su appetito, attività, <i>grooming</i>				
Valutazione del proprietario sul livello di comfort				
Infiammazione della mucosa buccale mascellare				
Infiammazione della mucosa buccale mandibolare				
Infiammazione della gengiva adesa mascellare				
Infiammazione della gengiva adesa mandibolare				
Infiammazione caudale				
Infiammazione delle ghiandole salivari molari				
Infiammazione dell'orofaringe				
Infiammazione linguale e/o sottolinguale				
PUNTEGGIO TOTALE (MAX 30)				
LEGENDA: grado di infiammazione: 0 = assente; 1 = lieve; 2 = moderata; 3 = grave				

avrebbe effetto sinergico con la PEA.⁹⁸

d. Antibiotici

Gli antibiotici possono essere utilizzati per controllare le infezioni secondarie nei gatti affetti da stomatite cronica.¹ Le molecole comunemente utilizzate includono amoxicillina-clavulanato, clindamicina e metronidazolo. La terapia combinata con enrofloxacin (5 mg/kg bid) o metronidazolo (15 mg/kg bid) ha mostrato risultati positivi con somministrazioni a lungo termine.²² In caso di infezioni ricorrenti è stato descritto anche l'utilizzo di antibiotici con modalità *pulse therapy* (3-4 giorni di terapia ogni 3 settimane), così come l'utilizzo di basse dosi di antibiotici per lunghi periodi. Tuttavia, questo tipo di

trattamento non è supportato da studi su larga scala in gatti FCGS e, data la possibile comparsa di antibiotico-resistenza, va usato con grande cautela.²²

e. Altri farmaci

Nel caso di comparsa di anoressia o grave disoressia, può essere indicato l'impiego di farmaci oressizzanti quali la mirtazapina, un farmaco di recente introduzione per la stimolazione dell'appetito nelle patologie di natura cronica ed in pazienti oncologici.⁹⁹ Si tratta di un farmaco antidepressivo, con proprietà ansiolitiche, sedative e stimolanti l'appetito. Il possibile utilizzo per somministrazione transdermica la rende di facile utilizzo, soprattutto in gatti con dolore orale.^{99,100}

Altre metodiche di trattamento

In casi refrattari è stato descritto anche l'utilizzo del laser chirurgico (laser CO₂ e laser ai diodi)^{101,102} e del laser terapeutico.¹⁰³ La laser chirurgia permette la rimozione di parte del tessuto infiammato, limitando le perdite ematiche, e stimolando la formazione di tessuto cicatriziale fibroso. Gli obiettivi della terapia laser includono invece la riduzione dell'infiammazione, del grado di dolore, e della carica batterica opportunistica in corrispondenza del tessuto patologico.^{22,101,103} Nei casi descritti, il trattamento laser eseguito successivamente all'estrazione dentale totale/sub-totale ha mostrato un significativo miglioramento della sintomatologia ed una progressiva diminuzione dell'infiammazione locale.^{102,103} Tuttavia, non è possibile trarre conclusioni sulla reale efficacia di queste procedure, vista la scarsità delle informazioni riportate in letteratura, l'assenza di risultati nel lungo periodo e, spesso, la contemporanea associazione di altre modalità di trattamento.

Prognosi

La prognosi della FCGS è sempre riservata. Risulta infatti difficile prevedere l'esito del trattamento e i tempi di risposta. Inoltre, un certo grado di infiammazione può persistere per un periodo variabile di tempo successivo all'estrazione (Figura 7).¹⁰⁴ Tuttavia, la maggior parte dei pazienti, se opportunamente trattati, riesce a condurre una vita confortevole.¹⁰⁴ La guarigione dopo il trattamento chirurgico non sembra

correlata a fattori quali il tempo trascorso dall'insorgenza della malattia e/o pregressi trattamenti con corticosteroidi a dosaggi antiinfiammatori.⁵⁵

Il tempo di sopravvivenza di gatti FCGS non ha mostrato differenze significative fra soggetti FIV/FelV positivi e negativi. Tuttavia, i gatti FelV positivi avevano un tempo di sopravvivenza medio inferiore (619 giorni) rispetto al gruppo di controllo (1291 giorni) e al gruppo FIV positivo (1049 giorni). Inoltre, l'età al tempo della morte era inferiore nei gatti FelV positivi (5,8 anni) rispetto ai soggetti FIV positivi (9,6 anni) e al gruppo di controllo (10 anni). In questo studio le principali cause di morte erano insufficienza renale cronica nel gruppo di controllo e di FIV positivi, e anemia e linfoma nel gruppo di FelV positivi.⁵⁵

I casi refrattari al trattamento chirurgico richiedono trattamenti multimodali che comprendono farmaci immunomodulatori, antinfiammatori e analgesici.

MALATTIE IMMUNOMEDIATE CON PATTERN TISSUTALE CITOTOSSICO

L'**eritema multiforme** è una rara malattia dermatologica, a patogenesi immunomediata e ad esordio acuto, caratterizzata da lesioni cutanee eterogenee sia nell'aspetto clinico che nella gravità.^{105,106} L'ipotesi patogenetica più

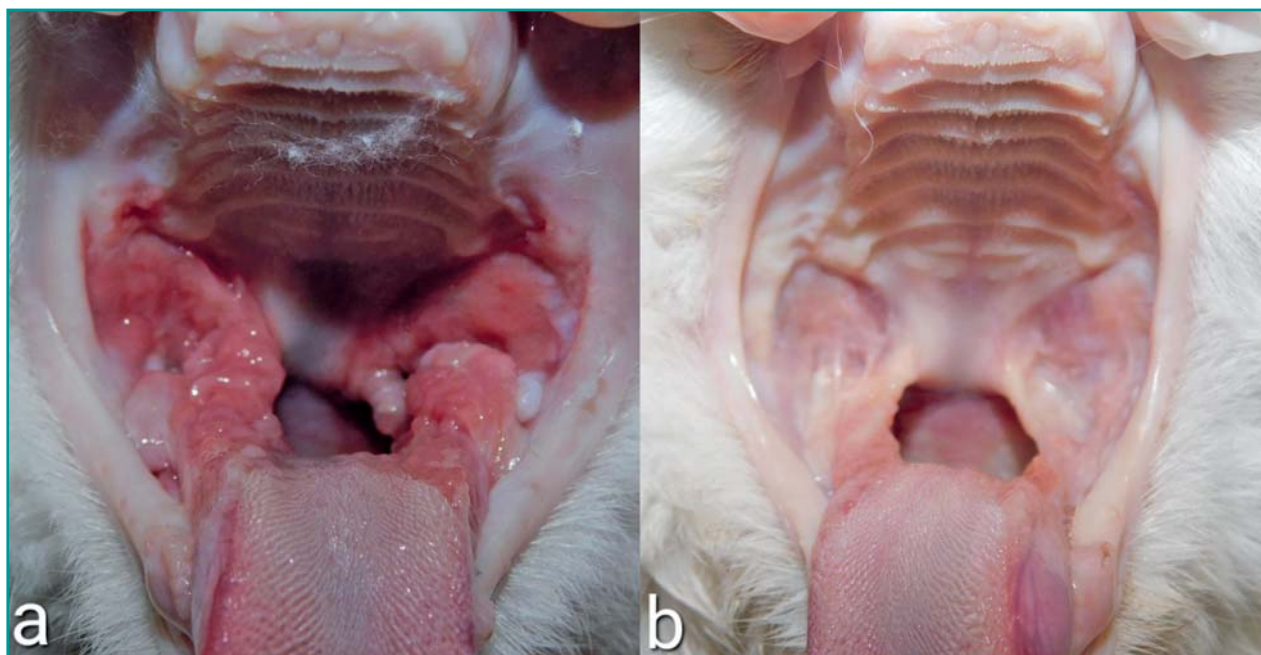


Figura 7 - Gatto comune europeo, femmina sterilizzata, di 12 anni, affetta da FIV e FCV. a) Grave stomatite caudale, refrattaria alla terapia chirurgica. b) Follow-up a 2 anni di distanza, dopo 3 cicli di interferone ricombinante omega di origine felina somministrato per via oromucosale, e terapia di supporto per la gestione del dolore; notare la persistenza di una lieve infiammazione degli archi palato-glossi.

accreditata è che si possa trattare di una reazione di ipersensibilità cellulo-mediata e diretta contro i cheratinociti che, esponendo sulla loro superficie antigeni bersaglio *non-self*, interagirebbero con i linfociti CD8+ con conseguente morte cellulare.^{104,107} Sebbene tra le cause scatenanti si ascrivano farmaci, microrganismi (tra cui l'FHV-1) o neoplasie, un'effettiva correlazione causa-effetto risulta molto difficile da interpretare.¹⁰⁶ I soggetti colpiti mostrano lesioni erosivo-ulcerative sulle aree più glabre del corpo tra cui ascelle, inguine ed addome, sebbene possano essere affette anche altre sedi anatomiche tra cui le giunzioni mucocutanee.¹⁰⁵ Le forme lievi si risolvono spontaneamente in circa 1-2 settimane dal momento dell'eliminazione della causa scatenante,¹⁰⁵ mentre nelle forme più gravi in cui oltre alle lesioni cutanee/mucose sono presenti gravi sintomi sistemici (diarrea emorragica, sepsi), si rendono necessarie terapie sintomatiche di sostegno e l'uso di farmaci immunosoppressivi.¹⁰⁴

B. MALATTIE AUTOMMUNI

Le **malattie bollose autoimmuni** (MBA) vengono definite malattie dermatologiche croniche caratterizzate dalla presenza di autoanticorpi diretti contro proteine strutturali di adesione tra i cheratinociti dell'epidermide o, più in profondità, tra le componenti della giunzione dermo-epidermica. In funzione della sede di formazione delle stesse lesioni primarie, le MBA vengono suddivise in intraepidermiche e subepidermiche.¹⁰⁸

Al primo gruppo si ascrive il **pemfigo**, termine utilizzato per definire delle malattie cutanee istologicamente caratterizzate da acantolisi (perdita di coesione tra i cheratinociti) intraepidermica e immunologicamente dal deposito di autoanticorpi tra gli spazi intercellulari dell'epidermide.¹⁰⁹ Tra le varianti del pemfigo la più importante in medicina felina e ad interessamento del cavo

orale e/o delle giunzioni mucocutanee è il **pemfigo volgare** (PV). La lesione primaria è una vescicola o una bolla la cui fragilità le rende transitorie. Esitano infatti, in erosioni profonde ed ulcere superficiali. Il cavo orale, e nello specifico la gengiva ed il palato, rappresentano le aree del corpo maggiormente affette e in rari casi, possono essere le uniche regioni colpite.¹¹⁰

Tra le forme subepidermiche, il **pemfigoide delle membrane mucose** (PMM) è quella meglio documentata nella specie felina. Le lesioni, a prevalente interessamento del cavo orale, seguono lo stesso decorso clinico di quelle osservabili nel PV e si sviluppano a seguito della produzione di autoanticorpi contro proteine strutturali della membrana basale.^{111,112}

In generale, per queste malattie autoimmuni a carattere erosivo-ulcerativo con interessamento anche del cavo orale, l'esame istopatologico necessita solitamente di indagini ausiliari, siano queste di immunofluorescenza o di immunistochemica, che consentono di identificare con più accuratezza il livello a cui, ad esempio, avviene il distacco dermo-epidermico.¹¹²

C. ALTRE CAUSE DI STOMATITE EROSIVO-ULCERATIVA

STOMATITE EOSINOFILICA

La stomatite eosinofila rientra nel gruppo del complesso del granuloma eosinofilo (CGE). Quest'ultimo è considerato un *pattern* reattivo nei confronti di differenti cause e in grado di colpire la cute, le giunzioni mucocutanee o le mucose del gatto. In generale, si caratterizza per alterazioni cliniche ed istologiche peculiari in cui l'infiltrato infiammatorio ha un ruolo fondamentale.¹¹³ Le lesioni del CGE sono infatti rappresentate da papule, placche e/o noduli, ascrivibili a 3 forme cliniche classicamente rappresentate dal granuloma eosinofilo, dalla placca eosinofila e dall'ulcera indolente (Figura 8).¹¹⁴ Il coin-

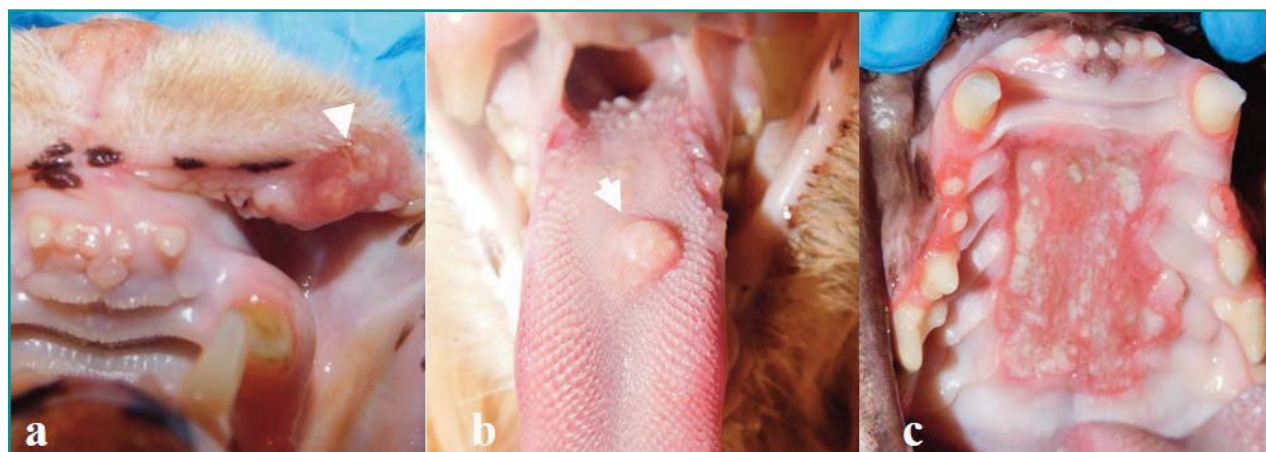


Figura 8: a) Ulcera indolente (freccia) a carico del labbro superiore di sinistra in un gatto Maine coon, maschio, di 10 anni di età. b) Granuloma eosinofilo (freccia) sulla superficie dorsale della lingua dello stesso gatto. c) Grave placca eosinofila a livello di palato duro in un gatto Maine coon, maschio castrato, di 4 anni di età. In tutti i casi la diagnosi è stata confermata istologicamente.

Lesioni ulcerative orali possono svilupparsi in corso di diverse malattie immunomediate e autoimmuni, quali l'eritema multiforme, il pemfigo volgare e il pemfigoide delle membrane mucose.

volgimento del cavo orale è osservabile nel granuloma eosinofilo in forma di placche e noduli ulcerati localizzati sulla lingua o sul palato, e nell'ulcera indolente in cui tumefazioni dure al tatto e che esitano repentinamente in lesioni ulcerative, dai bordi rilevati, ben circoscritti e con un fondo necrotico, si rinvergono mono o bilateralmente lungo il labbro superiore. Il granuloma eosinofilo orale può essere associato a stomatite cronica (26%), parodontite (79%) e lesioni da riassorbimento dentale (50%)^{115,116} e, in casi gravi, sono state descritte fistole oronasali, conseguenza dell'infiltrazione eosinofila del palato duro.^{115,117} In uno studio del 2020 sulla valutazione istopatologica di 297 lesioni orali feline, la prevalenza della stomatite eosinofila è risultata dell'11%¹¹⁸ ed è stata descritta una associazione tra le lesioni orali ed altri possibili segni clinici tra cui disfagia, difficoltà respiratoria, sintomi gastroenterici. In un recente studio retrospettivo sulle lesioni eosinofiliche del cavo orale è stata riscontrata un'associazione significativa tra la localizzazione delle lesioni, i segni clinici e la prognosi.¹⁰⁴ Infatti, i pazienti affetti da lesioni lungo il palato manifestano segni clinici respiratori ed una minore probabilità di risposta al trattamento.¹⁰⁴

L'eziologia non è ancora del tutto chiarita, ma si ipotizza sia correlata ad una risposta immunitaria nei confronti di antigeni salivari, alimentari, ambientali o di altra natura.^{116,119} In molti casi, non è possibile identificare un singolo fattore scatenante, e si ipotizza una combinazione di più fattori eziologici (genetici, ambientali e immunologici). Da un punto di vista istopatologico, le diverse forme cliniche possono risultare difficili da differenziare. Si può infatti osservare il classico infiltrato prevalentemente eosinofilo e la presenza di "figure a fiamma", normalmente interpretate quali accumuli di materiale da eosinofilo a basofilo, granulare o amorfo e di dimensioni variabili, nonché di fibre collagene degenerate. Tuttavia, grazie all'ausilio di colorazioni tricromatiche, è stato possibile dimostrare che tali figure siano in realtà costituite da materiale derivante dagli stessi granuli degli eosinofili ed in grado di circondare fibre collagene le cui caratteristiche tintoriali sono risultate, invece, del tutto normali.¹¹³ In altri casi, sono state descritte forme "non classiche", prevalentemente distribuite negli archi glossopalatini e nelle quali l'infiltrazione linfoplasmacellulare prevarrebbe rispetto all'infiltrato eosinofilo.¹¹⁵

Il piano diagnostico-terapeutico si basa soprattutto sull'identificazione ed eliminazione dei fattori potenzialmente implicati nell'eziopatogenesi dei segni clinici sebbene, soprattutto nelle forme a prevalente risentimento del cavo orale, si rendono spesso necessarie terapie farmacologiche di

supporto e in particolare glucocorticoidi a dosaggi immunosoppressivi o la ciclosporina. È stata infine dimostrata la possibile efficacia dell'associazione antibiotica di amoxicillina triidrato e clavulanato di potassio in pazienti affetti da placche eosinofiliche e ulcera indolente.¹²⁰

In generale, le lesioni palatali sembrano essere quelle con maggiore difficoltà a guarire e per lesioni particolarmente dolorose o di grosse dimensioni, soprattutto linguali, si può provvedere alla rimozione chirurgica.^{115,116} Gli effetti della terapia spesso comunque non sono immediati, e anche nei casi di remissione sono possibili recidive (5% dei casi).¹¹⁵

GRANULOMA PIOGENICO

I granulomi piogenici sono lesioni ulceroproliferative benigne, su base traumatica, spesso legate al contatto occlusale cronico tra i denti aborali dell'arcata mascellare e la mucosa vestibolare ai denti mandibolari (Figura 9a).¹²¹⁻¹²³ Le lesioni possono essere monolaterali o bilaterali e appaiono rilevate, friabili, e spesso sanguinanti al tatto.¹²⁴ È sempre indicato l'esame istologico, per escludere forme neoplastiche o di altra natura.¹²³

Microscopicamente è descritta una forma con abbondante infiltrazione linfoplasmacellulare, neutrofila ed ulcerazione, e una forma con maggiore iperplasia della componente fibrovascolare e neovascolarizzazione.¹²¹⁻¹²³ Il trattamento è volto alla rimozione della causa, vale a dire l'odontoplastica o l'estrazione del/i denti traumatizzante/i. L'estrazione è necessaria anche per i denti adiacenti alla lesione, qualora sia presente parodontite secondaria.¹²¹⁻¹²³

STOMATITE UREMICA

Questa forma di stomatite è associata ad uremia in animali colpiti da malattia renale cronica.¹⁰⁴ Macroscopicamente le lesioni si presentano con una forma necrotico/ulcerativa, tipicamente lungo il margine ventrale della lingua, oppure ulcere multiple ed erosioni a livello della mucosa buccale e delle labbra.^{125,126} I segni clinici sono il risultato di un aumento dell'escrezione di urea attraverso la saliva in cavità orale. Le ureasi batteriche trasformerebbero i prodotti del metabolismo dell'urea in composti dell'ammoniaca, determinando un danno tessutale.^{104,126}

MUCOSITE ASSOCIATA A PARODONTOPATIA
L'infiammazione gengivale in corso di parodontopatia

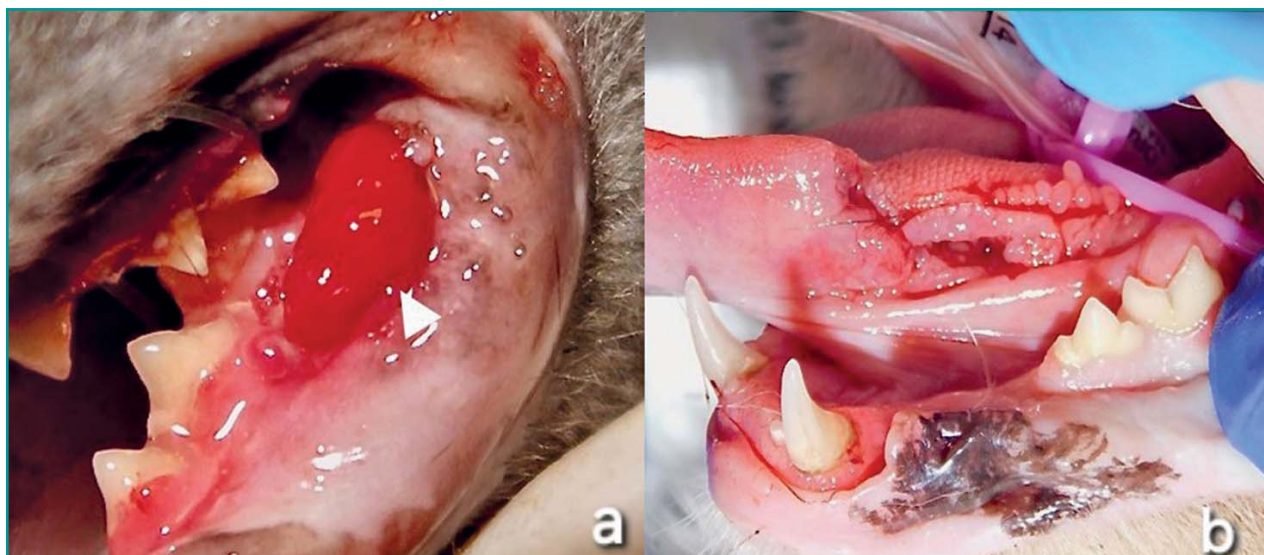


Figura 9: a) Lesione ulceroproliferativa (freccia) localizzata a livello di vestibolo a ridosso del molare mandibolare di sinistra in un gatto comune europeo, femmina sterilizzata, di 6 anni di età. Istologicamente è stata evidenziato abbondante tessuto fibrovascolare, con diagnosi di granuloma piogenico, secondario a contatto traumatico con la cuspidale del quarto premolare mascellare. b) Carcinoma squamocellulare con localizzazione linguale e aspetto ulcero-proliferativo in un gatto comune europeo, maschio castrato, di 9 anni di età. L'esame clinico evidenziava una riduzione della mobilità della lingua, conseguente a infiltrazione neoplastica.

può estendersi alla mucosa alveolare, ed è anche possibile lo sviluppo di mucosite da contatto, vale a dire di lesioni eritematose/ulcerative della mucosa alveolare e vestibolare a contatto con la superficie dentale, ricca di placca e tartaro.^{104,127} Questi soggetti sembrano mostrare una reazione infiammatoria nei confronti del biofilm batterico della placca, che danneggia la mucosa.^{104,126} In questi casi, a differenza della FCGS, l'estrazione dentale dei denti colpiti da parodontite associata ad igiene orale professionale e casalinga risulta sempre risolutiva.

NEOPLASIE

Il **carcinoma squamocellulare** è la più comune neoplasia maligna del cavo orale del gatto, è localmente invasivo, e con un elevato grado di mortalità. La sua eziologia resta tutt'ora sconosciuta, tuttavia fra i fattori di rischio sono state individuate anche forme infiammatorie come la FCGS.^{67,128} La diagnosi è spesso tardiva e questo può essere correlato alla prognosi infausta.¹²⁹ Può originare da gengiva e mucosa di mascella, mandibola, lingua e regione tonsillare.¹³⁰ Clinicamente si presenta con lesioni singole, erosivo-ulcerative o proliferative (Figura 9b).¹³⁰ L'esame istologico è indispensabile e sempre indicato in caso di lesioni aggressive e monolaterali.

La stomatite eosinofila, il granuloma piogenico, la mucosite associata a parodontopatia e forme neoplastiche come il carcinoma squamocellulare sono altre malattie da differenziare dalla FCGS.

CONCLUSIONI

Molte sono le malattie che possono presentarsi con lesioni orali erosivo-ulcerative. Di fondamentale importanza è quindi una corretta diagnosi clinica ed istologica, per differenziare la più nota e frequente FCGS dalle altre malattie. Nonostante i recenti progressi scientifici, rimangono ancora molti gli interrogativi riguardo all'eziologia della FCGS e a quali siano le migliori strategie terapeutiche nei casi refrattari. Attualmente la gestione della malattia richiede un approccio multimodale. Il primo passo rimane il trattamento chirurgico, mentre per i casi refrattari risultano promettenti le terapie con cellule staminali. I nuovi studi di metagenomica mirano ad individuare potenziali cause di refrattarietà alla terapia. Ciò renderebbe possibile l'emissione di una prognosi, individuando con anticipo i soggetti che risponderanno alle terapie rispetto a quelli che invece saranno refrattari.⁵⁰

PUNTI CHIAVE

- La stomatite cronica del gatto è una grave malattia caratterizzata da lesioni infiammatorie della mucosa orale caudale, che può coinvolgere anche la mucosa gengivale, alveolare e vestibolare, oltre alla lingua, e raramente il palato e la faringe.
- La prevalenza della FCGS nella popolazione felina mondiale è sconosciuta. Gatti randagi e gatti che vivono in colonie o in ambienti affollati hanno un rischio maggiore di sviluppare la malattia.
- Il calicivirus sembra svolgere un ruolo predominante nello sviluppo della FCGS. Sebbene non sia forse l'unico agente eziologico coinvolto, la sua prevalenza è risultata significativamente maggiore nei gatti con stomatite cronica rispetto a gatti sani.
- L'estrazione dentale rimane il trattamento principale della FCGS. L'esecuzione di un'estrazione subtotale (solo premolari e molari) o totale dipende dalla distribuzione delle lesioni e dalla contemporanea presenza di altre malattie dentali (per es. parodontite e lesioni da riassorbimento odontoclastico).
- Terapie mediche per la gestione del dolore persistente e neuropatico nei gatti con FCGS sono sempre necessari sia nel periodo preoperatorio che per un tempo variabile nel periodo postoperatorio.
- La diagnosi clinica, e talvolta istologica, è fondamentale per differenziare la FCGS da altre malattie orali erosivo-ulcerative come l'eritema multiforme, malattie autoimmuni, la stomatite eosinofila e malattie neoplastiche come il carcinoma squamocellulare orale.

Feline chronic gingivostomatitis: clinical aspects and differential diagnosis

Summary

Feline chronic gingivo-stomatitis (FCGS) is a painful immunomediated disease, characterized by inflammatory lesions of the caudal oral mucosa. It can present with various clinical forms, by phenotype and extension. If left untreated, symptoms worsen. FCGS is believed to have a multifactorial etiology, with calicivirus possibly playing a predominant role. Other possibly involved viral agents include herpesvirus-1, immunodeficiency and feline leukemia retroviruses, and possibly others such as puma feline foamy virus. The bacterial component in dental plaque also appears to play an important role. However, the actual pathogenesis of the disease remains unknown. To date subtotal or total dental extraction still represents the primary treatment, alongside medical therapies aimed at managing chronic pain and immunomodulation. New studies are based on metagenomic analysis for diagnosis and the use of stem cells to treat refractory cases. The most important differential diagnoses include immune-mediated diseases with cytotoxic tissue patterns such as erythema multiforme, autoimmune diseases such as pemphigus vulgaris and mucous membrane pemphigoid, eosinophilic stomatitis, pyogenic granuloma, uremic stomatitis, contact mucositis, and/or neoplasia (i.e. squamous cell carcinoma).

BIBLIOGRAFIA

1. Reiter AM, Johnston N, Anderson JC, *et al.* Domestic feline oral and dental disease. In: Wigg's Veterinary Dentistry: Principles and Practice, 2nd ed. Eds. Lobprise HB, Dodd JR. Wiley: Hoboken (USA), pp 439-461, 2019.
2. Anderson JG, Hennet P. Management of severe oral inflammatory conditions in dogs and cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 52:159-184, 2022.
3. Lommer MJ. Oral inflammation in small animals. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 43:555- 571, 2013.
4. Hennet P. Chronic gingivo-stomatitis in cats: long-term follow-up of 30 cases treated by dental extraction. *Journal of Veterinary Dentistry*, 14:15-21, 1997.
5. Druet I, Hennet P. Relationship between feline calicivirus load, oral lesions, and outcome in feline chronic gingivostomatitis (caudal stomatitis): retrospective study in 104 cats. *Frontiers in Veterinary Science*, 4:209, 2017.
6. Pederson NC. Inflammatory oral cavity disease of the cat. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 22:1323-1345, 1992.
7. Soltero-Rivera M, Goldschmidt S, Arzi B. Feline chronic gingivostomatitis, current concepts in clinical management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 25:1- 16, 2023.
8. Lee DB, Verstraete FJM, Arzi B. An update on feline chronic gingivostomatitis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 50:973- 982, 2020.
9. Addie DD, Radford A, Yam PS, *et al.* Cessation of feline calicivirus shedding coincident with resolution of chronic gingivostomatitis in a cat. *Journal of Small Animal Practice*, 44:172-176, 2003.
10. Diehl K, Rosychuk RAW. Feline gingivitis-stomatitis-pharyngitis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 23:139-153 1993.

11. Johnston N. An updated approach to chronic feline gingivitis stomatitis syndrome. *Today's Veterinary Practice, Dentistry*, 34-38, 2012.
12. Kouki MJ, Papadimitriou SA, Psalla D, *et al.* Chronic gingivostomatitis with esophagitis in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31:1673-1679, 2017.
13. Machado-Rolim V, Pavarini SP, Campos F, *et al.* Clinical, pathological, immunohistochemical and molecular characterization of feline chronic gingivostomatitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 19:403-409, 2016.
14. Verhaert L, Van Watter C. Survey of oral disease in cats in Flanders. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 73:331-340, 2004.
15. MacDonald JM. Stomatitis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 13:415-436, 1983.
16. Healey KA, Dawson S, Burrow R, *et al.* Prevalence of feline chronic gingivostomatitis in first opinion veterinary practice. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 9:373-381, 2007.
17. Kim DH, Kwak HH, Woo HM. Prevalence of feline chronic gingivostomatitis in feral cats and its risk factors. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 25, 2023, doi 10.1177/1098612X221131453.
18. Peralta S, Carney PC. Feline chronic gingivostomatitis is more prevalent in shared households and its risk correlates with the number of cohabiting cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 21:1165-1171, 2019.
19. Coyne KP, Edwards D, Radford A, *et al.* Longitudinal molecular epidemiological analysis of feline calicivirus infection in an animal shelter: a model for investigating calicivirus transmission within high-density, high-turnover population. *Journal of Clinical Microbiology*, 45:3239- 3244, 2007.
20. Frost P, Williams C. Feline dental disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 16:851- 873, 1986.
21. Williams CA, Aller MS. Gingivostomatitis/stomatitis in cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 22:1361-1383, 1992.
22. Lyon KF. Gingivostomatitis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 35:891- 911, 2005.
23. Tenorio AP, Franti CE, Madawell BR, *et al.* Chronic oral infections of cats and their relationship to persistent oral carriage of feline calici-, immunodeficiency, or leukemia viruses. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 29:1-14, 1991.
24. Quimby JM, Elston T, Hawley J, *et al.* Evaluation of the association of Bartonella species, feline herpesvirus-1, feline calicivirus, feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus with chronic feline gingivostomatitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10:66-72, 2008.
25. Day MJ, Hall EJ. Immune-mediated alimentary disease. In: *Clinical Immunology of the Dog and Cat*, 2nd edition. Ed. MJ Day, The Veterinary Press: Bristol, UK, pp. 205-206, 2012.
26. Fontes AC, Vieira MC, Oliveira M, *et al.* Feline calicivirus and natural killer cells: a study of its relationship in chronic gingivostomatitis. *Veterinary World*, 16:1708-1713, 2023.
27. Vapniarsky N, Simpson DL, Arzi B, *et al.* Histological, immunological and genetic analysis of feline chronic gingivostomatitis. *Frontiers in Veterinary Science* 7:1-11, 2020.
28. Arzi B, Murphy B, Cox DP, *et al.* Presence and quantification of mast cells in the gingiva of cats with tooth resorption, periodontitis and chronic stomatitis. *Archives of Oral Biology*, 55:148-154, 2010.
29. Arzi B, Clark KC, Sundaram A, *et al.* Therapeutic efficacy of fresh, allogenic mesenchymal stem cells for severe refractory feline chronic gingivostomatitis. *Stem Cells Translational Medicine*, 6:403-409, 2017.
30. Arzi B, Mills-Ko E, Verstraete FJM, *et al.* Therapeutic efficacy of fresh, autologous mesenchymal stem cells for severe refractory gingivostomatitis in cats. *Stem Cells Translational Medicine*, 5:75-86, 2016.
31. Harley R, Gruffydd-Jones TJ, Day MJ. Immunohistochemical characterization of oral mucosal lesions in cats with chronic gingivostomatitis. *Journal of Comparative Pathology*, 144:239- 250, 2011.
32. Peralta S, Greiner JK, Webb SM, *et al.* Transcriptomic signatures of feline chronic gingivostomatitis are influenced by upregulated IL6. *Scientific Reports*, 13:13437, 2023. doi: 10.1038/s41598-023-40678-4.
33. Harley R, Helps CR, Harbour DA, *et al.* Cytokine mRNA expression in lesions in cats with chronic gingivostomatitis. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 6:471-478, 1999.
34. Villatoro AJ, Martin-Astorga M, Alcoholado C, *et al.* Secretory profile of adipose- tissue-derived mesenchymal stem cells from cats with calicivirus-positive severe chronic gingivostomatitis. *Viruses*, 14: 1146, 2022. doi: 10.3390/v14061146.
35. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *International Immunology*, 33:127-148, 2020.
36. Chalaris A, Garbers C, Rabe B, *et al.* The soluble Interleukin 6 receptor: generation and role in inflammation and cancer. *European Journal of Cell Biology*, 90:484-494, 2011.
37. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Research & Therapy*: 8, Suppl 2:S3, 2006.
38. Dowers KD, Hawley JR, Brewer MM, *et al.* Association of Bartonella species, feline calicivirus, and feline herpesvirus 1 infection with gingivostomatitis in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12:314-321, 2010.
39. Thomas S, Lappin DF, Spears J, *et al.* Prevalence of feline calicivirus in cats with odontoclastic resorptive lesions and chronic gingivostomatitis. *Research in Veterinary Science*, 111:124-126, 2017.
40. Radford AD, Addie D, Belak S, *et al.* Feline Calicivirus infection: ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11:556-564, 2009.
41. Pesavento PA, MacLachlan NJ, Dillard-Telm L, *et al.* Pathologic, immunohistochemical, and electron microscopic findings in naturally occurring virulent systemic feline calicivirus infection in cats. *Veterinary Pathology*, 41:257-263, 2004.
42. Schulz C, Hartmann K, Mueller RS, *et al.* Sampling sites for detection of feline herpesvirus-1, feline calicivirus and Chlamydia felis in cats with feline upper respiratory tract disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12:1012-1019, 2015.
43. Hofmann-Lehmann R, Hosie MJ, Hartmann K, *et al.* Calicivirus infection in cats. *Viruses*, 14:937, 2022. doi: 10.3390/v14050937.
44. Belgard S, Truyen U, Thibault JC, *et al.* Relevance of feline calicivirus, feline immunodeficiency virus, feline leukemia virus, feline herpesvirus and Bartonella henselae in cats with chronic gingivostomatitis. *Berliner and Munchener Tierarztliche Wochenschrift*, 123:369-376, 2010.
45. Fernandez M, Manzanilla EG, Lloret A, *et al.* Prevalence of feline herpesvirus-1, feline calicivirus, Chlamydia felis and Mycoplasma felis DNA and associated risk factors in cats in Spain with upper respiratory tract disease, conjunctivitis and/ or gingivostomatitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19:461-469, 2017.
46. Nakanishi H, Furuya M, Soma T, *et al.* Prevalence of microorganisms associated with feline gingivostomatitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 21:103-108, 2019.
47. Lommer MJ, Verstraete FJM. Concurrent oral shedding of feline calicivirus and feline herpesvirus1 in cats with chronic gingivostomatitis. *Oral Microbiology and Immunology*, 18:131- 134, 2003.
48. Fried WA, Soltero-Rivera M, Ramesh A, *et al.* A Use of unbiased metagenomic and transcriptomic analyses to investigate the association between feline calicivirus and feline chronic gingivostomatitis in domestic cats. *American Journal of Veterinary Research*, 82:382- 394, 2021.
49. Knowles JO, McArdie F, Dawson S, *et al.* Studies on the role of feline calicivirus in chronic stomatitis in cats. *Veterinary Microbiology*, 27:205-219, 1991.
50. Poulet H, Brunet S, Soulier M, *et al.* Comparison between acute oral/respiratory and chronic stomatitis/gingivitis isolates of feline calicivirus: pathogenicity, antigenic profile and cross-neutralization studies. *Archives of Virology*, 145:243-261, 2000.
51. Reubel GH, Hoffmann DE, Pederson NC. Acute and chronic faucitis of domestic cats. A feline calicivirus-induced disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 22:1347-1360, 1992.
52. Older C, De Oliveira Sampaio Gomes M, Rodrigues Hoffmann A, *et al.* Influence of the FIV status and chronic gingivostomatitis on feline oral microbiota. *Pathogenes*, 9:383, 2020.
53. Little S, Levy J, Hartmann-Lehmann R, *et al.* 2020 AAEP Feline Retrovirus testing and management guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 22:5-30, 2020.
54. Kornya MR, Little SE, Scherk MA, *et al.* Association between oral health status and retrovirus test results in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 245:916-922, 2014.
55. Silva M, Fernandes M, Fialho M, *et al.* A case series analysis of dental extractions' outcome in cats with chronic gingivostomatitis carrying retro-

- viral disease. *Animals (Basel)*, 11:3306, 2021. doi: 10.3390/ani11113306.
56. Hargis AM, Ginn PE. Feline herpesvirus 1-associated facial and nasal dermatitis and stomatitis in domestic cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 29:1281-1290, 1999.
 57. Lee M, Bosward KL, Norris JM. Immunohistological evaluation of feline herpesvirus-1 infection in feline eosinophilic dermatoses or stomatitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12:72-79, 2010.
 58. Kechejian SR, Dannemiller N, Kraberger S, *et al.* Feline foamy virus is highly prevalent in free-ranging *puma concolor* from Colorado, Florida and Southern California. *Viruses*, 11:359, 2019.
 59. Arzi B, Kol A, Murphy B, *et al.* Feline foamy virus adversely affects feline mesenchymal stem cell culture and expansion: implication for animal model development. *Stem Cells and Development*, 24:814-823, 2015.
 60. Dolieslager SMJ, Bennett D, Johnstone N, *et al.* Novel bacterial phylogenotypes associated with the healthy feline oral cavity and feline chronic gingivostomatitis. *Research in Veterinary Science*, 94:428-432, 2012.
 61. Sims TJ, Moncla BJ, Page RC. Serum antibody response to antigens of oral gram negative bacteria by cats with plasma cell gingivitis-pharyngitis. *Journal of Veterinary Research*, 69:877-882, 1990.
 62. Dolieslager SMJ, Lappin DF, Bennett D, *et al.* The influence of oral bacteria on tissue levels of Toll-like receptor and cytokine mRNAs in feline chronic gingivostomatitis and oral health. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 151:263-274, 2013.
 63. Dolieslager SMJ, Riggio MP, Lennon A, *et al.* Identification of bacteria associated with feline chronic gingivostomatitis using culture-dependent and culture-independent methods. *Veterinary Microbiology*, 148:93-98, 2011.
 64. Rodrigues MX, Carvalho Bicalho R, Fiani N, *et al.* The subgingival microbial community of feline periodontitis and gingivostomatitis: characterization and comparison between disease and healthy cats. *Scientific Reports*, 9:12340, 2019.
 65. Krumbeck JA, Reiter AM, Pohl JC, *et al.* Characterization of oral microbiota in cats: novel insights on the potential role of fungi in feline chronic gingivostomatitis. *Pathogens*, 10:904, 2021.
 66. Bellei E, Dalla F, Masetti L, *et al.* Surgical therapy in chronic feline gingivostomatitis (FCGS). *Veterinary Research Communications*, 38:231-234, 2008.
 67. Zaccone R, Renzi A, Chalfon C, *et al.* Environmental risk factors for the development of oral squamous cell carcinoma in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 36:1398-1408, 2022.
 68. White SD, Rosychuk RA, Janik TA, *et al.* Plasma cell stomatitis-pharyngitis in cats: 40 cases (1973-1991). *Journal of the American Veterinary Medicine Association*, 200:1377-1380, 1992.
 69. Harley R, Gruffydd-Jones TJ, Day MJ. Salivary and serum immunoglobulin levels in cats with chronic gingivostomatitis. *Veterinary Record*, 152:125-129, 2003.
 70. Winer JN, Boaz A, Verstraete FJM. Therapeutic management of feline chronic gingivostomatitis: a systematic review of the literature. *Frontiers in Veterinary Science*, 3:54, 2016.
 71. Miller C, Powers J, Musselman E, *et al.* Immunopathologic effects of prednisolone and cyclosporine A on feline immunodeficiency virus replication and persistence. *Viruses*, 11:805, 2019.
 72. Mayr B, Deininger S, Buttner M. Treatment of chronic stomatitis of cats by local paramunization with PIND-ORF. *Journal of Veterinary Medicine*, 38:78-80, 1991.
 73. Monteiro BP, Lascelles BDX, Murrel J, *et al.* 2022 WSAVA guidelines for the recognition, assessment and treatment of pain. *Journal of Small Animal Practice*, 64:177-254, 2023.
 74. Baird K. Lymphoplasmacytic gingivitis in a cat. *Canadian Veterinary Journal*, 26:530-532, 2005.
 75. Jennings MW, Lewis JR, Soltero-Rivera MM, *et al.* Effect of tooth extraction on stomatitis in cats: 95 cases (2000-2013). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 246:654-660, 2015.
 76. Farcas N, Lommer MJ, Kass PH, *et al.* Dental radiographic finding in cats with chronic gingivostomatitis (2002-2012). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 244:339-345, 2014.
 77. Sparkes AH, Heiene R, Lascelles BD, *et al.* ISFM and AAEP consensus guidelines, long-term use of NSAIDs in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12:521-538, 2010.
 78. Camy G, Fahrenkrug P, Gracis M, *et al.* Proposed guidelines on the management of feline chronic gingivostomatitis (FCGS) syndrome: a consensus statement. *Atti del 19° European Congress of Veterinary Dentistry (ECVD)*, Nizza (Francia), pp. 1-9, 2010.
 79. Vercelli A, Raviri G, Cornegliani L. The use of oral cyclosporin to treat feline dermatoses: a retrospective analysis of 23 cases. *Veterinary Dermatology*, 17:201-206, 2006.
 80. Lommer MJ. Efficacy of cyclosporine for chronic, refractory stomatitis in cats: a randomized, placebo-controlled, double-blinded clinical study. *Journal of Veterinary Dentistry*, 30:8-17, 2013.
 81. Hennet PR, Camy GAL, McGahie DM, *et al.* Comparative efficacy of a recombinant feline interferon omega in a refractory cases of calicivirus-positive cats with caudal stomatitis: a randomised, multi-centre, controlled, double-blind study in 39 cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 13:577- 587, 2011.
 82. Matsumoto H, Teshima T, Iizuka Y, *et al.* Evaluation of the efficacy of the subcutaneous low recombinant feline interferon omega administration protocol for feline chronic gingivitis-stomatitis in feline calicivirus-positive cats. *Research in Veterinary Science*, 121:53-58, 2018.
 83. Febre M, Saulnier N, Roux P, *et al.* Placenta-derived mesenchymal stromal cells as a treatment for refractory chronic gingivostomatitis in cats: eight cases (2018). *Journal of Small Animal Practice*, 64:296-305, 2022.
 84. Quimby JM, Borjesson DL. Mesenchymal stem cell therapy in cats: current knowledge and future potential. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 20:208-216, 2018.
 85. Dias IE, Pinto PO, Barros LC, *et al.* Mesenchymal stem cells therapy in companion animals: useful for immune-mediated disease? *BMC Veterinary Research*, 15:358, 2019.
 86. Rivas IL, Soltero-Rivera M, Vapniarsky, *et al.* Stromal cell therapy in cats with feline chronic gingivostomatitis: current perspectives and future direction. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 25(8):1098612X231185395, 2023.
 87. Arzi B, Peralta S, Fiani N, *et al.* A multicenter experience using adipose-derived mesenchymal stem cell therapy for cats with chronic, non-responsive gingivostomatitis. *Stem Cell Research & Therapy*, 11:115, 2020.
 88. Arzi B, Taechangam N, Lommer MJ, *et al.* Stem cell therapy prior to full-mouth tooth extraction lacks substantial clinical efficacy in cats affected by chronic gingivostomatitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 23:604-608, 2020.
 89. Soltero-Rivera M, Hart S, Blandino A, *et al.* Mesenchymal stromal cell therapy for feline chronic gingivostomatitis: long term experience. *Frontiers in Veterinary Science*, 14:10:1171922, 2023. doi: 10.3389/fvets.2023.1171922.
 90. Machin H, Pevere S, Adami C. Inter- and intra-observer reliability of quantitative sensory testing performed with the Small animal ALGOmeter (SMALGO) to evaluate pain associated with feline gingivostomatitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 22:271-276, 2019.
 91. Reid J, Scott EM, Calvo G, *et al.* Definitive Glasgow acute pain scale for cats: validation and intervention level. *Veterinary Records*, 180:449, 2017.
 92. Stathopoulou TR, Kouki M, Pypendop BH, *et al.* Evaluation of analgesic effect and absorption of buprenorphine after buccal administration in cats with oral disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 20:704-710, 2018.
 93. Steagall PVM, Monteiro-Steagall BP. Multimodal analgesia for perioperative pain in three cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15:737-743, 2013.
 94. Polidoro G, Galiazzo G, Giancola F, *et al.* Expression of cannabinoid and cannabinoid-related receptors in the oral mucosa of healthy cats and cats with chronic gingivostomatitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 23:679-691, 2021.
 95. Coelho CJ, Duarte N, Bento da Silva A, *et al.* Placebo-controlled trial of daily oral cannabidiol as adjunctive treatment for cats with chronic gingivostomatitis. *Animals (Basel)*, 13:2716, 2023.
 96. Gugliandolo E, Peritore AF, Piras C, *et al.* Palmitoylethanolamide and related ALIAmides: prohomeostatic lipid compounds for animal health and wellbeing. *Veterinary Sciences*, 7:78, 2020.
 97. Della Rocca G, Re G. Palmitoylethanolamide and related ALIAmides for small animal health: state of art. *Biomolecules*, 12:1186, 2022.
 98. Britti D, Crupi R, Impellizzeri D, *et al.* A novel composite formulation of palmitoylethanolamide and quercetin decreases inflammation and relieves pain in inflammatory and osteoarthritis pain models. *BMC Vet-*

- erinary Research 13:229, 2017.
99. Johannes CM, Musser ML. Anorexia and the cancer patient. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 49:837-854, 2018.
 100. Quimby JM, Benson KK, Summers SC, *et al.* Assessment of compounded transdermal mirtazapine as an appetite stimulant in cats with chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 22:376-383, 2020.
 101. Lewis JR, Tsugawa AJ, Reiter AM. Use of CO₂ laser as an adjunctive treatment for caudal stomatitis in a cat. *Journal of Veterinary Dentistry* 24:240-249, 2007.
 102. Bellows J. Laser use in veterinary dentistry. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 32:673-692, 2002.
 103. Squarzone P, Bani D, Cialdai F, *et al.* NIR laser therapy in the management of feline stomatitis. *SM Dermatology Journal*, 3:1021, 2017.
 104. Gracis M, Reiter AM, Ordeix L. Management of selected non-periodontal inflammatory infectious and reactive conditions. In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Dentistry and Oral Surgery*, 4th ed., Eds. Reiter AM and Gracis M, Gloucester (UK), pp. 172-195, 2018.
 105. Scott DW, Miller WH Jr. Erythema multiforme in dogs and cats: literature review and case material from the Cornell University College of Veterinary Medicine (1988-1996). *Veterinary Dermatology*, 10:297-309, 1999.
 106. De Lucia M, Cabre M, Denti D, *et al.* Presumptive herpesvirus-associated erythema multiforme in a cat. *Veterinary Dermatology*, 32:86-89, 2020.
 107. Yager JA. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a comparative review. *Veterinary Dermatology*, 25:406-426, 2014.
 108. Bizikova P, Linder KE, Anderson JG. Erosive and ulcerative stomatitis in dogs and cats: which immune-mediated diseases to consider? *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 26:1-10, 2023.
 109. Amagai M. The molecular logic of pemphigus and impetigo: the desmoglein story. *Veterinary Dermatology*, 20:308-312, 2009.
 109. Tham HL, Linder KE, Olivry T. Deep pemphigus (pemphigus vulgaris, pemphigus vegetans and paraneoplastic pemphigus) in dogs, cats and horses: a comprehensive review. *BMC Veterinary Research*, 16:457, 2020.
 111. Olivry T, Chan LS, Chace P, *et al.* Novel feline autoimmune blistering disease resembling bullous pemphigoid in humans: IgG autoantibodies target the NC16A ectodomain of type XVII collagen (BP180/BPAG2). *Veterinary Pathology*, 36:328-335, 1999.
 112. Bizikova P, Olivry T, Linder K, *et al.* Spontaneous autoimmune subepidermal blistering diseases in animals: a comprehensive review. *BMC Veterinary Research*, 19:55, 2023.
 113. Bardagi M, Fondati A, Fonddevila D, *et al.* Ultrastructural study of cutaneous lesions in feline eosinophilic granuloma complex. *Veterinary Dermatology*, 14:297-303, 2003.
 114. Power HT, Ihrke PJ. Selected feline eosinophilic skin disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 25:833-850, 1995.
 115. Soltero-Rivera M, Arzi B, Vapniarsky N. Importance of early diagnosis, multimodal treatment, and a multidisciplinary approach for oral eosinophilic lesions in cats: a retrospective study of 38 cases (1997-2022). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 261:70-78, 2023.
 116. Omelchenko H, Avramenko N, Kulynych S, *et al.* Some aspects of the diagnosis and treatment of eosinophilic granuloma in cats. *Journal of Veterinary Research*, 67:619-626, 2023.
 117. Kovacs K, Jakab C, Szasz M. Laser-assisted removal of a feline eosinophilic granuloma from the back of the tongue. *Acta Veterinaria Hungarica*, 57:471-426, 2009.
 118. Falcao F, Faisca P, Viegas I, *et al.* Feline oral cavity lesions diagnosed by histopathology: a 6-year retrospective study in Portugal. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 22:977-983, 2020.
 119. Hopke K, Sargent S. Novel presentation of the eosinophilic granuloma complex in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports*, 5(2):2055116919891548, 2019.
 120. Wildermuth BE, Griffin CE, Rosenkrantz WS. Response of feline eosinophilic plaques and lip ulcers to amoxicillin trihydrate-clavulanate potassium therapy: a randomized, double-blind placebo-controlled prospective study. *Veterinary Dermatology*, 23:110-118, 2012.
 121. Riehl J, Bell CM, Constantaras ME, *et al.* Clinicopathologic characterization of oral pyogenic granuloma in 8 cats. *Journal of Veterinary Dentistry*, 31:80-86, 2014.
 122. Hamilton MF, Hiscox LA. Clinical characterisation of caudal traumatic malocclusions and treatment outcomes in cats (2018-2022). *Journal of Veterinary Dentistry*, 41:114-121, 2024.
 123. Gracis M, Molinari E, Ferro S. Caudal mucogingival lesions secondary to traumatic dental occlusion in 27 cats: macroscopic and microscopic description, treatment and follow-up. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17:318-328, 2015.
 124. Buckley L, Nuttall T. Feline eosinophilic granuloma complex(ties), some clinical clarification. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14:471-481, 2012.
 125. Murphy BG, Bell CM, Soukup JW. Inflammatory lesions of the oral mucosa and jaws. In: *Veterinary Oral and Maxillofacial Pathology*, Eds. Murphy BG, Bell CM, Soukup JW. Wiley: Hoboken (USA), pp. 49-77, 2020.
 126. Ambrosio MB, Henning MM, Nascimento HHL, *et al.* Non-renal lesions of uremia in domestic cats. *Journal of Comparative Pathology*, 180:105-114, 2020.
 127. Lobprise HB. General oral pathology. In: *Wigg's Veterinary Dentistry Principles and Practice*, 2nd ed., Eds. Lobprise HB, Dodd JR. Wiley: Hoboken (USA), pp. 155-175, 2019.
 128. Sequeira I, Pires MDA, Leitao J, *et al.* Feline oral squamous cell carcinoma: a critical review of etiologic factors. *Veterinary Sciences*, 9:2-13, 2022.
 129. Marconato L, Buchholz J, Keller M, *et al.* Multimodal therapeutic approach and interdisciplinary challenge for the treatment of unresectable head and neck squamous cell carcinoma in six cats: a pilot study. *Veterinary Comparative Oncology*, 11:101-112, 2013.
 130. Bulgic O, Duda L, Sanchez M, *et al.* Feline oral squamous cell carcinoma: clinical manifestation and literature review. *Journal of Veterinary Dentistry*, 32:30-40, 2015.