

Congiuntiviti, cheratiti e cherato-congiuntiviti infettive nel gatto

Parte 1: forme virali, batteriche, micotiche, parassitarie e protozoarie



Le congiuntiviti, cheratiti e cherato-congiuntiviti infettive sono le alterazioni della superficie oculare più comuni nel gatto. Tali patologie si manifestano con segni clinici evidenti ma spesso sovrapponibili tra loro, per questo motivo la diagnosi differenziale di tipo clinico non è sempre semplice. In mancanza di una diagnosi eziologica definita può essere complicato impostare un protocollo terapeutico efficace. Lo scopo della prima parte di questo articolo è quello di approfondire l'eziologia, i segni clinici, la diagnosi, la terapia e la prognosi delle forme infettive virali, batteriche, micotiche, parassitarie e protozoarie che possono determinare alterazioni congiuntivali, corneali o corneo-congiuntivali nel gatto. L'herpesvirus felino di tipo 1 non è stato trattato in quanto specifico oggetto della seconda parte di questa review.



Cristina Giordano
Med Vet, Oculistica Veterinaria Torino



Giovanni Barsotti*
Med Vet, PhD, SPCAA-oculistica,
Prof Assoc Dipartimento Scienze Veterinarie
Università di Pisa

INTRODUZIONE

Nella specie felina gli agenti infettivi svolgono un ruolo predominante nello sviluppo delle patologie della superficie oculare, ovvero congiuntiviti, cheratiti e cherato-congiuntiviti^{1,2}. Le possibili diagnosi differenziali vanno poste con altre forme come quelle allergiche, da corpi estranei, proliferative (ad esempio la cherato-congiuntivite eosinofila), da alterazione del film lacrimale, neoplastiche o secondarie ad altre patologie oculari come l'entropion, il glaucoma o l'uveite^{1,2}.

La *congiuntivite* è una malattia infiammatoria della congiuntiva che può essere monolaterale o bilaterale, di eziologia

variabile, e si manifesta con una frequenza relativamente elevata nei gatti^{1,2}. L'infiammazione congiuntivale può essere acuta, subacuta o cronica.³ Nella forma acuta sono presenti iperemia dei vasi congiuntivali, chemosi e secrezione oculare sierosa, mucosa, purulenta, emorragica o mista. Nella forma cronica si osservano iperplasia dei follicoli linfatici, ispessimento del-

Nel gatto le cherato-congiuntiviti infettive rappresentano le forme di infiammazione della superficie oculare più frequenti.

*Corresponding Author (giovanni.barsotti@unipi.it)

Ricevuto: 28/1/2024 - Accettato: 4/4/2024

la congiuntiva e secrezione oculare persistente¹.

La *cheratite*, invece, è un processo infiammatorio che coinvolge la cornea, può essere ulcerativa o non ulcerativa e anche in questo caso l'evoluzione può essere acuta, subacuta o cronica. Nel gatto la cheratite si manifesta con segni clinici meno evidenti rispetto al cane; in particolare l'interessamento congiuntivale appare meno intenso e nella forma subacuta e cronica si osserva un grado inferiore di neovascolarizzazione e/o pigmentazione corneale e raramente sono presenti depositi lipidici.¹

La diagnosi clinica delle patologie infettive della superficie oculare è relativamente semplice, mentre quella eziologica richiede test di laboratorio che possono fornire risultati difficilmente interpretabili.

Congiuntiviti e cheratiti sono spesso concomitanti, ma possono anche svilupparsi l'una in conseguenza dell'altra; in questi casi, quindi, la patologia sarà definita *cherato-congiuntivite*. La cheratite difficilmente si presenta in assenza di un interessamento congiuntivale (ad esempio nella cheratite ulcerativa si osserva sempre iperemia e talvolta chemosi congiuntivale), mentre la congiuntivite può rappresentare una patologia a sé stante. Anche in questo caso, tuttavia, l'affezione congiuntivale può estendersi secondariamente alla cornea, in particolare nelle forme croniche (come, ad esempio, può avvenire nella congiuntivite erpetica)^{1,2}.

Segni clinici comuni alle congiuntiviti, cheratiti e cherato-congiuntiviti sono quelli del disagio oculare che si manifesta con blefarospasmo, fotofobia, prurito ed epifora¹.

Sebbene la diagnosi clinica delle patologie della superficie oculare sia facile, quella eziologica richiede test non sempre fruibili nell'immediatezza, talvolta costosi e spesso, quindi, non può essere stabilita con certezza. Nella maggior parte dei casi la risposta alla terapia consente di formulare una diagnosi *ex juvantibus*.

Lo scopo di questa review è quello di descrivere le più comuni alterazioni della superficie oculare nel gatto causate da agenti infettivi, in quanto rappresentano la più frequente causa di visita clinica per problemi oftalmici in questa specie animale. Non sarà trattato nello specifico l'herpesvirus felino tipo 1 (FHV-1) in quanto oggetto della seconda parte di questa review.

BATTERI, FUNGHI E VIRUS SULLA SUPERFICIE OCULARE DEL GATTO SANO

Sulla superficie oculare è presente una normale popolazione microbica composta generalmente da batteri e,

Il microbiota della superficie oculare è composto da una flora microbica commensale ma alcuni microrganismi possono diventare patogeni in esito a fattori predisponenti.

più raramente, da funghi e lieviti⁴. Questi microrganismi costituiscono il cosiddetto "microbiota" che fa parte del meccanismo di difesa dell'occhio prevenendo la proliferazione di altri germi a livello corneo-congiuntivale. Tuttavia, in esito a fattori predisponenti, alcuni microrganismi possono divenire loro stessi patogeni⁵. Il microbiota della superficie oculare è costituito sia da una flora microbica commensale stabile sia da microbi ambientali che possono essere reperiti accidentalmente in quanto solo transitori⁶. Il batterio più comunemente isolato dalla congiuntiva di gatti sani attraverso l'esame colturale è stato *Staphylococcus* spp., mentre i batteri gram-negativi sono stati più raramente repertati⁷⁻¹⁰. In generale il tasso di isolamento di batteri dalle colture degli occhi dei gatti non affetti da congiuntivite è relativamente basso superando raramente il 50%^{2,7-10}.

Chlamydia felis, batterio che comunemente causa congiuntivite nel gatto come agente infettivo primario o associato all'herpesvirus felino di tipo 1, in alcuni studi non è stata identificata attraverso PCR nei gatti sani¹¹⁻¹³, mentre recentemente è stata individuata nel 6,9% di gatti senza segni oftalmici di congiuntivite¹⁴. Anche *Mycoplasma* spp., altro batterio coinvolto nelle congiuntiviti feline, probabilmente solo come agente secondario, è stato evidenziato con bassa prevalenza^{11,15} oppure non è stato individuato^{12,13,16} nei gatti sani. In uno studio recente, utilizzando tecniche molecolari avanzate, *Chlamydia* spp. non è stata identificata in nessuno dei gatti testati (12 gatti/24 occhi) mentre *Mycoplasma* spp. è stato osservato solamente una volta (1/24 occhi)⁶. Nel medesimo studio è stato dimostrato anche che una comunità batterica diversificata e ricca di specie è presente sulla superficie oculare dei gatti sani e sembra che questi batteri siano stabili nel tempo e non subiscano variazioni in esito a trattamenti farmacologici con antibiotici topici. Contrariamente agli studi basati sulla coltura, tutti gli occhi testati con le tecniche molecolari avanzate (sequenziamento del gene 16S rRNA) sono risultati positivi a batteri Gram-negativi e Gram-positivi anche precedentemente mai associati alla flora microbica dei gatti sani. *Staphylococcus* spp. *Streptococcus* spp. e *Pseudomonas* spp. isolati in percentuale variabile negli studi basati sull'esame colturale, erano in questo caso presenti in tutti (*Streptococcus* spp. e *Pseudomonas* spp.) o quasi tutti (*Staphylococcus* spp.) gli occhi analizzati⁶. Infine, in uno studio effettuato su gatti di gattile, si è osservato che nei soggetti sani, all'ingresso nella struttura la mi-

croflora batterica era composta da batteri del genere *Bacteroides* ed *Escherichia/shigella*, ma già dopo otto giorni di permanenza nel gattile la congiuntiva veniva colonizzata da *Staphylococcus* spp.¹⁷.

Oltre ai batteri anche i miceti sono considerati parte del microbiota congiuntivale in molte specie animali¹⁸⁻²⁵, compresa quella felina^{18,26}. Nel gatto in passato sono stati osservati miceti, *Aspergillus* spp. ma anche *Penicillium* spp. e *Cladosporium* spp., fino anche nel 40% dei gatti sani testati,¹⁸ mentre la letteratura veterinaria recente riporta che i miceti nel sacco congiuntivale di gatti sani non sono presenti¹⁰ oppure sono isolati con una bassa prevalenza^{9,15}.

Per ciò che concerne i virus, FHV-1 e calicivirus felino (FCV), il loro isolamento nei gatti non affetti da alterazioni corneo-congiuntivali sembra essere assente o con bassa prevalenza a significare che tali patogeni non stazionano in modo stabile a livello della superficie oculare nei soggetti sani^{11-13,27,28}.

CONGIUNTIVITI, CHERATITI E CHERATO-CONGIUNTIVITI INFETTIVE FELINE

Forme virali

Herpesvirus felino

L'herpesvirus felino tipo 1 è la causa primaria più frequente di alterazione della superficie oculare nel gatto^{1,2}. Gli aspetti eziologici, epidemiologici, patogenetici, clinici e terapeutici di questa malattia virale sono affrontati nella seconda parte di questa review.

Calicivirus felino

Il FCV è un virus a RNA molto diffuso nella popolazione felina, in particolare nei soggetti giovani che vivono nei gattili o in comunità²⁹. Il virus è in grado di mutare rapidamente e i ceppi che ne derivano hanno un'antigenicità e una virulenza molto diverse tra loro². Le secrezioni nasali e orali dei gatti infetti veicolano il virus agli altri soggetti. Gli animali ammalati eliminano generalmente l'agente infettante per circa un mese post-infezione ma molti gatti possono essere eliminatori per molto tempo o addirittura per tutta la loro vita, in modo continuo o intermittente. Il virus, grazie alla sua capacità di mutare rapidamente, può eludere il sistema immunitario; inoltre è molto resistente nell'ambiente ed ai comuni disinfettanti². L'FCV colpisce i gatti di tutte le età, ma l'infezione si presenta con una sintomatologia più grave nei soggetti giovani.

La congiuntivite bilaterale è il segno oftalmico più comune della calicivrosi, associata a rinite e presenza di ulcere orali.

Segni clinici

Il segno clinico oculare predominante è la congiuntivite bilaterale più o meno grave con scolo di tipo sieroso o sieromucoso¹ (Figura 1). È patognomica la presenza di ulcere della cavità orale e può essere presente rinite³⁰. Più raramente i gatti colpiti possono manifestare polmonite, necrosi epatica, vasculite diffusa e coagulopatia indice di un coinvolgimento sistemico³¹. La sintomatologia generale può essere complicata da infezioni batteriche secondarie³⁰ e a livello della superficie oculare sono spesso presenti co-infezioni che possono aggravare la congiuntivite (*Chlamydia felis* e *Mycoplasma* spp.) e/o causare coinvolgimento corneale (FHV-1)^{30,32}.

Diagnosi

La diagnosi clinica di sospetto può essere formulata grazie alla presenza delle lesioni buccali, oltre agli altri segni respiratori e oftalmici. La diagnosi di laboratorio si formula, invece, tramite coltura o PCR prelevando campioni attraverso swab dalla congiuntiva e dall'orofaringe²⁹. La sensibilità della PCR è ritenuta maggiore se si utilizza per il test il materiale prelevato da entrambe le congiuntive e dall'orofaringe³³. I test per la determinazione anticorpale anti-FCV sono scarsamente attendibili in quanto non è possibile distinguere da tali esami lo stato d'infezione dall'immunità materna o vaccinale³².

Nella calicivrosi, a livello oculare, non sono attivi gli antivirali topici comunemente impiegati nell'erpesvirosi felina.



Figura 1 - Gatto di 5 mesi, europeo, con congiuntivite bilaterale acuta di grado moderato con epifora, scolo mucoso, procidenza della terza palpebra. Il gatto era affetto da concomitante rinite e ulcere orali e non erano presenti lesioni corneali. La sintomatologia ha fatto propendere per una diagnosi clinica di calicivrosi.

Terapia

La terapia antivirale è inefficace nei confronti di FCV in quanto tutti i farmaci antivirali topici e sistemici attualmente disponibili agiscono sulla sintesi del DNA e non su quella dell'RNA²⁹.

L'unica strategia per contrastare la malattia è la prevenzione vaccinando gli animali sani. La vaccinazione è protettiva nei confronti dello sviluppo di gravi manifestazioni cliniche anche se non preserva dalla possibile infezione e conseguente stato di eliminatore virale³⁴. Gli animali guariti dall'infezione possono nuovamente manifestare la malattia con segni clinici anche gravi a causa della capacità del virus di mutare. La terapia con antibiotici sistemici può essere utilizzata quando si sia dimostrata la concomitante infezione batterica. A livello topico, in particolare quando è presente grave congiuntivite e concomitante cheratopatia, è ragionevole utilizzare antivirali topici e antibiotici topici e/o sistemici per gestire le potenziali co-infezioni da FHV-1, *Chlamydia felis* e *Mycoplasma* spp.^{29,34}.

Prognosi

L'infezione da solo FCV è autolimitante e se viene impostata una terapia di supporto sistemica (reidratazione, alimentazione forzata, trattamento antinfiammatorio e gestione del dolore) la guarigione avviene in circa 3 settimane; i soggetti immunocompromessi e i cuccioli possono sviluppare la forma sistemica che può essere causa di morte³². La congiuntivite guarisce in concomitanza al miglioramento dei sintomi sistemici²⁹, ma quan-

do sono presenti co-infezioni locali la prognosi per l'occhio può essere peggiore, in particolare per lo sviluppo di eventuali complicanze quali ad esempio le ulcere corneali.

Virus dell'immunodeficienza (FIV), della leucemia (FeLV) e della peritonite infettiva felina (FIP)

FIV/FeLV, FIP sono virus diffusi a livello mondiale che causano gravi infezioni nella specie felina. La superficie oculare è raramente coinvolta da segni primari d'infezione ma a tale livello FIV è stato associato a congiuntivite cronica, FeLV allo sviluppo di linfosarcomi congiuntivali e della terza palpebra e FIP a congiuntiviti ricorrenti²⁹. In tutti e tre i casi è possibile osservare anche congiuntivite di tipo secondario dovuta a uveite anteriore²⁹.

Nella FIV, FeLV e FIP il coinvolgimento della superficie oculare è poco frequente rispetto alla calicivirosi ed erpesvirosi.

FORME BATTERICHE

Chlamydia felis

Chlamydia spp. è un batterio gram-negativo intracellulare obbligato che ha spiccato tropismo sia per l'epitelio della congiuntiva che per quello dell'apparato respiratorio anche se i segni clinici del coinvolgimento delle vie respiratorie sono spesso assenti. Può causare anche infezioni persistenti a carico dell'apparato gastrointestinale e genito-urinario². La Clamidiosi è una malattia infettiva

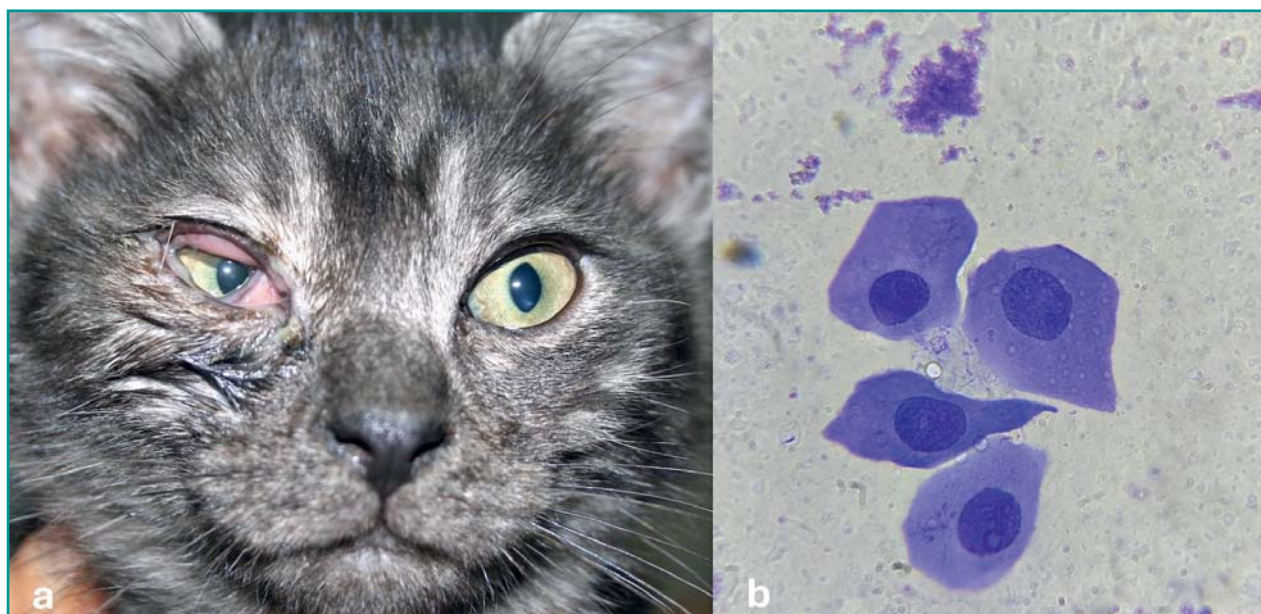


Figura 2 - a) gatto di 9 mesi, europeo, con congiuntivite monolaterale destra a insorgenza acuta. Si possono notare il blefarospasmo, l'epifora, lo scolo oculare mucoso, la procidenza della terza palpebra, l'iperemia e la chemosi congiuntivale. Il gatto non manifestava altri segni oftalmici e sistemici; b) quadro citologico del gatto della figura 2a: è possibile evidenziare multipli corpi inclusi intracitoplasmatici all'interno delle cellule epiteliali congiuntivali riferibili a *Chlamydia* spp.

ritenuta comune nel gatto anche se la frequenza d'isolamento dell'agente eziologico, la *Chlamydia felis*, nelle congiuntiviti acute e croniche feline varia molto^{11,13,35-37}. L'infezione può essere primaria ma anche svilupparsi secondariamente a quella da herpesvirus felino; è più frequente nei gatti giovani da 2 a 12 mesi³⁸ e più rara negli animali dopo 5 anni di vita³⁹. L'infezione si diffonde attraverso le secrezioni oculari e più raramente per aerosol o attraverso oggetti contaminati anche se il batterio sopravvive poco nell'ambiente esterno ed è sensibile alla maggior parte dei disinfettanti². I gatti infetti possono diffondere la *Chlamydia* anche dopo 60 giorni da essersi infettati⁴⁰. L'igiene degli ambienti e degli operatori, inclusi i veterinari, sembra ridurre la diffusione dell'infezione all'interno di allevamenti e gattili e, anche se la clamidiosi felina non è stata dimostrata ad oggi essere una zoonosi, una corretta pulizia delle mani è essenziale per proprietari, allevatori e veterinari dopo aver maneggiato un gatto infetto².

Il segno clinico prevalente dell'infezione da *Chlamydia felis* è la congiuntivite inizialmente monolaterale che diventa poi bilaterale nell'arco di qualche giorno, senza coinvolgimento corneale.

Segni clinici

Il segno clinico preponderante della clamidiosi felina è la congiuntivite che insorge come monolaterale ma interessa anche l'altro occhio nell'arco di breve tempo (Figura 2a). Le manifestazioni cliniche sono l'iperemia congiuntivale, la chemosi e lo scolo oculare sieroso che tende a divenire purulento nei casi cronici e in caso di sovra-infezione da parte di altri batteri. Non c'è coinvolgimento corneale. La congiuntivite tende a regredire spontaneamente in 2-6 settimane anche se in alcuni soggetti può cronicizzare in forma lieve e alternare fasi di remissione e riacutizzazione⁴¹.

Diagnosi

La diagnosi clinica di sospetto può essere formulata per la presenza di congiuntivite insorta come monolaterale e poi divenuta bilaterale, in gatti prevalentemente giovani senza coinvolgimento corneale e con blanda o assente sintomatologia respiratoria. I gatti con congiuntivite che contestualmente starnutiscono hanno 2,2 volte più probabilità di essere infetti da FHV-1 piuttosto che da *Chlamydia*⁴². Nella diagnosi clinica può essere d'aiuto l'esame citologico su materiale prelevato dalla congiuntiva che, se eseguito nelle prime fasi dall'infezione, può mettere in evidenza inclusioni intracitoplasmatiche basofile nelle cellule epiteliali congiuntivali (Figura 2b), oltre a numerose cellule della linea bianca (granulociti neu-

trofili e linfociti). La diagnosi di laboratorio si formula tramite coltura o PCR prelevando campioni attraverso swab dalla congiuntiva.² La sensibilità della PCR è comunque ritenuta maggiore.⁴² I test per la determinazione anticorpale sono scarsamente attendibili in quanto forniscono risultati difficilmente interpretabili².

La terapia più efficace della clamidiosi è la somministrazione orale di doxiciclina a 10 mg/kg ogni 24 h da protrarre per almeno 2 settimane successive alla scomparsa della sintomatologia clinica.

Terapia

La terapia più efficace è quella per via orale con la doxiciclina (10 mg/kg ogni 24 h)⁴³ e può essere impiegata già nei gattini dopo la 4ª settimana di vita². I segni clinici si riducono rapidamente anche se è preferibile protrarre il trattamento per almeno 4 settimane⁴³ o per almeno le 2 settimane successive alla scomparsa dei segni clinici² in quanto l'infezione sembra permanere anche quando la congiuntivite tende a scomparire. Nei gatti che non tollerano la doxiciclina è stato proposto l'utilizzo della pradofloxacin³⁹, fluorochinolone di terza generazione, il cui utilizzo però andrebbe, se possibile, evitato in quanto non rappresenta un antibiotico di prima scelta, così come l'amoxicillina-acido clavulanico che peraltro è ritenuto scarsamente efficace in questi casi⁴⁴. La terapia antibatterica topica con tetraciclina non è raccomandata come unico trattamento perché non è in grado di eliminare l'infezione⁴⁵. Altri antibatterici topici come la gentamicina, il cloramfenicolo o l'acido fusidico non sono ritenuti efficaci nei confronti della *Chlamydia*². Per *Chlamydia felis* esiste un vaccino sia inattivato sia vivo attenuato che riduce i rischi di una possibile infezione e minimizza la sintomatologia clinica ma è raccomandato solamente nei gattili o allevamenti dove la malattia è endemica².

Prognosi

L'infezione da *Chlamydia felis* è autolimitante e se viene impostata una corretta terapia la guarigione clinica è rapida; i soggetti immunocompromessi e i cuccioli possono sviluppare forme più gravi quando, in particolare, sono presenti co-infezioni locali batteriche e/o virali.

Mycoplasma spp.

I Micoplasmi sono batteri privi di parete cellulare, le più piccole cellule esistenti con vita autonoma. Sono ubiquitari e nel gatto *Mycoplasma felis* e *M. gatae* sono compresi tra le cause occasionali di congiuntivite, sia come agenti pri-

La congiuntivite da *Mycoplasma* spp. nel gatto è spesso secondaria a una precedente infezione oculare virale, in particolare da herpesvirus.

mari sia come agenti di sovra-infezione dell'FHV-1². Tali microrganismi, però, possono essere isolati anche dalla congiuntiva di gatti sani e per questo motivo è controverso il loro ruolo nell'eziopatogenesi della congiuntivite. Si ipotizza che *Mycoplasma* spp. possa diventare patogeno solo in caso di deficit del sistema immunitario (soggetti immunocompromessi, gattini di poche settimane) e/o la presenza di altri agenti infettivi come FHV-1 o *Chlamydia felis*³⁹.

Segni clinici

La congiuntivite mono o bilaterale, talora autolimitante, è il segno clinico prevalente ed è caratterizzata da imponente chemosi, iperemia, scolo oculare e talvolta formazione di pseudomembrane biancastre aderenti alla congiuntiva^{1,2,4}. *Mycoplasma* spp. può essere repertato anche in gatti con ulcere corneali stromali ma in questo caso l'agente infettivo primario della lesione corneale è l'FHV-1^{39,46}.

Diagnosi

La diagnosi si basa sull'isolamento del microrganismo da terreni di coltura specifici. La PCR, però, rappresenta un metodo diagnostico che fornisce risultati più rapidi². La citologia congiuntivale permette in alcuni casi di evidenziare la presenza di piccoli corpi inclusi basofili a livello del citoplasma delle cellule epiteliali⁴⁷.

Terapia

La sensibilità di *Mycoplasma felis/gatae* agli antibatterici è simile a quella di *Chlamydia felis* e quindi il trattamento d'elezione è la somministrazione per via orale di doxiciclina alla dose di 10 mg/kg/die³⁹ per almeno 3 settimane². Per *Mycoplasma* spp. non esiste vaccinazione².

Prognosi

La prognosi nelle forme primarie è buona sia perché la congiuntivite può essere autolimitante sia perché la patologia migliora rapidamente dopo l'inizio della terapia. Nelle forme secondarie, invece, l'evoluzione delle alterazioni oculari dipende dall'agente primario.

La terapia dell'infezione oculare da *Mycoplasma* spp. è la stessa della clamidiosi, ovvero la somministrazione orale di doxiciclina a 10 mg/kg ogni 24 h da protrarre per almeno 3 settimane.

***Bordetella bronchiseptica* può essere causa di congiuntivite nei gatti che vivono in comunità, il segno clinico prevalente della malattia è però la rinite caratterizzata da starnutazione ripetuta.**

Altre forme batteriche

Bordetella bronchiseptica, batterio aerobio gram-negativo, è stata associata a congiuntivite nel gatto, in particolare nei soggetti che vivono in comunità a stretto contatto tra loro (gattili, allevamenti)⁴⁸⁻⁵⁰. La malattia è altamente contagiosa e si diffonde rapidamente attraverso le secrezioni orali e nasali. Il segno clinico prevalente è quello respiratorio con rinite e starnutazione ripetuta, accompagnato o meno da congiuntivite lieve o moderata. La diagnosi eziologica si formula attraverso la coltura o la PCR su tamponi nasali e orofaringei. Anche in questo caso l'antibiotico di scelta è la doxiciclina per via orale (10 mg/kg/die)⁵¹. La prognosi è solitamente buona sia per l'ottima risposta alla terapia antibatterica sia perché la malattia è autolimitante e si può risolvere spontaneamente in alcune settimane².

Nel gatto *Mycobacterium* spp. è una causa rara di patologie della superficie oculare dove è possibile repertare granulomi congiuntivali e/o palpebrali.

Mycobacterium spp. è stato associato a diverse patologie oftalmiche, tra cui anche granulomi corneali e/o congiuntivali⁵²⁻⁵⁴. La diagnosi si formula attraverso coltura o PCR o esame istopatologico di materiale tissutale prelevato dalle lesioni⁵⁵. Per la terapia, nei casi descritti in letteratura, sono state impiegate differenti tipologie di antibiotici per via sistemica, ma spesso il trattamento medico deve essere integrato con l'exeresi chirurgica delle lesioni. La prognosi è riservata e dipende molto dall'estensione delle lesioni, dalla loro localizzazione e dalla presenza di singole lesioni o di lesioni multiple con differente localizzazione⁵⁴.

Cheratiti batteriche ulcerative feline

Le cheratiti batteriche feline di tipo ulcerativo sono frequentemente secondarie a un'infezione da herpesvirus ma possono essere causate anche da trauma, esposizione del globo, corpi estranei, alterazioni del film lacrimale, o essere iatrogene per interventi chirurgici^{56,57} (Figura 3). I batteri che più comunemente sono stati isolati nelle ulcere corneali feline non erpetiche sono: *Staphylococcus* spp., *Pasteurella* spp., *Bacillus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. e *Pseudomonas* spp.⁵⁸ La terapia può essere solo medica, oppure combinata medica e chirurgica, ad esem-

Nelle cheratiti ulcerative batteriche la terapia può essere solo medica, oppure, nelle forme complicate, medica e chirurgica. Un trattamento adiuvante alla terapia medica ritenuto efficace è il cross-linking corneale.

pio flap congiuntivale⁵⁹, cheratoplastica⁶⁰, applicazione di membrana amniotica⁶¹ o biomateriali^{62,63}. Gli antibatterici ritenuti efficaci sono le tetracicline, il cloramfenicolo, gli aminoglicosidi e i fluorochinoloni⁵⁸; queste ultime due categorie di farmaci andrebbero usate solo in casi selezionati e dopo i risultati della coltura e relativo antibiogramma perché non rappresentano antibiotici di prima scelta e quindi è essenziale evitarne l'antibiotico-resistenza attraverso un uso indiscriminato (nota dell'autore G.B.). Un trattamento adiuvante ritenuto promettente nella gestione delle ulcere infettive, anche per le forme antibiotico-resistenti, è la terapia fotodinamica con cross-linking corneale che sfrutta l'interazione tra la riboflavina (vitamina B2) e i raggi UV-A (Figura 4). L'attivazione della riboflavina, vitamina fotosensibile, da parte dei raggi UV-A, dà origine a un danno irreversibile che interessa il DNA e l'RNA dei microrganismi patogeni, bloccando la progressione dell'infezione⁶⁴⁻⁶⁶. La prognosi delle lesioni ulcerative corneali feline varia molto in base alla causa determinante, al grado di coinvolgimento corneale (profondità ed estensione della lesione) e alla collaborazione dell'animale e del suo proprietario durante la terapia.



Figura 3 - Gatto di 5 anni, British shorthair, con ulcera settica di sospetta origine traumatica. Si può osservare a carico dell'occhio destro epifora, iperemia congiuntivale, neovascolarizzazione corneale superficiale e profonda, edema e infiltrato infiammatorio corneale. L'esame colturale ha evidenziato un'infezione da *Staphylococcus* spp.

FORME MICOTICHE

Cheratiti micotiche

Le cheratiti ad eziologia micotica, comunemente dette cheratomicosi, sono una rara forma di cheratiti infettive nel gatto con pochi casi descritti in letteratura⁶⁷⁻⁷². I fattori predisponenti riconosciuti al loro sviluppo sono: difetti epiteliali corneali associati alla presenza di orga-

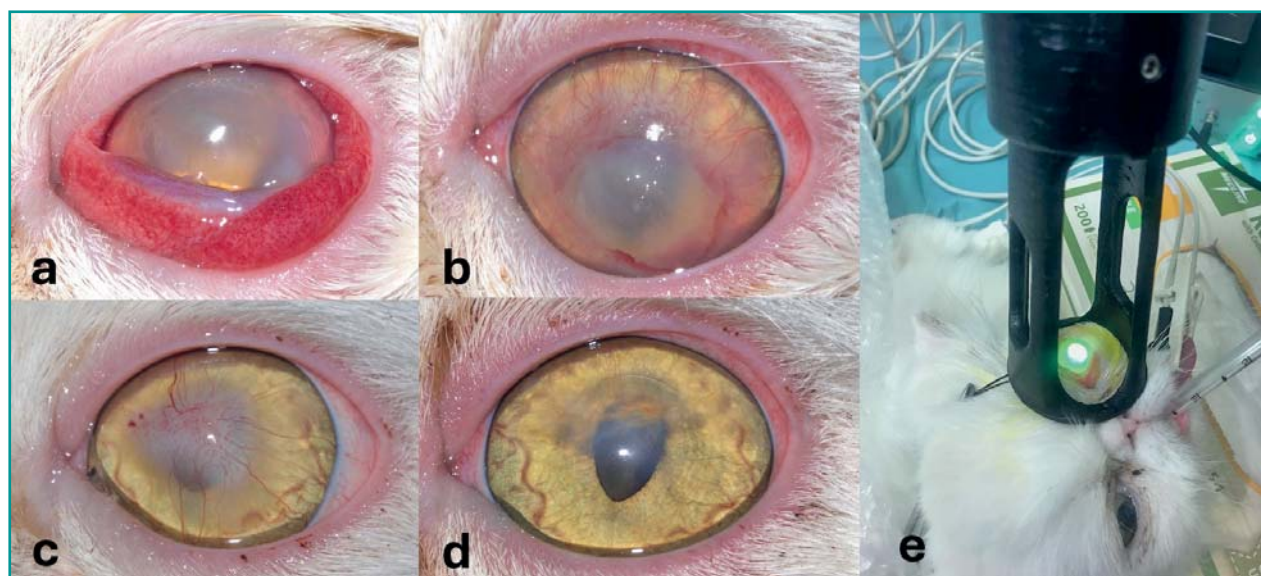


Figura 4 - Gatto di 9 anni, persiano, trattato con cross-linking corneale per ulcera corneale collagenasica di sospetta origine settica: a) lesione ulcerativa corneale dell'occhio sinistro all'esordio con blefarospasmo, epifora, grave iperemia congiuntivale e chemosi, edema e collagenolisi corneale; b) miglioramento della lesione a 2 settimane dal trattamento, si può notare la riduzione in dimensioni della lesione e la presenza di neovascolarizzazione corneale superficiale e profonda; c) aspetto dell'occhio a 1 mese dal trattamento: la cornea è cicatrizzata e permane un esteso leucoma con neovascolarizzazione; d) aspetto dell'occhio 5 mesi dopo il trattamento: non è più presente vascolarizzazione corneale e l'opacità corneale residua è di grado lieve; e) il gatto in anestesia generale durante la procedura di cross-linking.

I miceti possono infettare la cornea del gatto a seguito di traumi, esposizioni ad agenti irritanti, a farmaci, o in condizioni in cui il sistema immunitario del gatto è compromesso.

nismi fungini nella flora congiuntivale, instabilità del film lacrimale conseguente a difetti di mucina e terapie prolungate con antibiotici e corticosteroidi topici⁷¹. Studi condotti nella specie equina, nella quale le cheratomicosi sono frequenti e dalla quale spesso vengono estrapolate le esperienze cliniche e terapeutiche per le altre specie, sembrano dimostrare che l'utilizzo di antibiotici e corticosteroidi topici alteri il normale equilibrio del microbiota congiuntivale e contribuisca alla diminuzione dei meccanismi di difesa della superficie oculare creando un microambiente favorevole alla colonizzazione e replicazione dei miceti⁷³⁻⁷⁴. Sempre nella specie equina è stata avanzata l'ipotesi che anche l'instabilità del film lacrimale secondaria all'alterazione dello strato di mucina causata da funghi commensali, in presenza o meno di ulcerazione corneale, possa predisporre all'adesione dei miceti alla superficie corneale⁷⁵.

Nel gatto sono state descritte cheratomicosi conseguenti a funghi filamentosi del genere *Cladosporium* spp.⁶⁷, *Aspergillus* spp. (*A. Flavus* e *A. Fumigatus*)⁶⁸, *Candida* spp.⁶⁹, *Penicillium* spp.⁷⁰, *Acremonium* spp.⁷¹, e funghi dematiacei⁷². *Aspergillus* spp., *Cladosporium* spp. e *Penicillium* spp. sono

stati riportati come comuni miceti del microbiota congiuntivale nella specie felina^{18,26}.

Segni clinici

Le caratteristiche cliniche delle cheratiti da funghi spesso non sono distintive e possono essere di gravità variabile. L'infezione micotica della cornea può presentarsi in forma ulcerativa o non ulcerativa coinvolgendo sia gli strati corneali superficiali sia quelli profondi (Figura 5a). Nel gatto, nei rari casi descritti in letteratura, sono state riportate le seguenti manifestazioni cliniche: erosione corneale⁶⁹, ulcera corneale stromale superficiale con infiltrato cellulare periferico⁷¹, ulcera corneale stromale con centro necrotico e infiltrato giallo-verdastro perilesionale⁶⁸, cheratite ulcerativa con estesa infiammazione stromale e collagenolisi⁷⁰.

La diagnosi di cheratite micotica non può essere solo clinica e richiede analisi microscopiche e test di laboratorio specifici.

Diagnosi

La diagnosi clinica di cheratite micotica è difficile da formulare a causa della sintomatologia aspecifica. Sebbene le cheratomicosi nel gatto non siano frequenti è bene comunque includerle nel piano diagnostico differenziale in caso di cheratiti o ulcere corneali⁷⁶. Per la diagnosi definitiva sono di estrema importanza i test di laboratorio

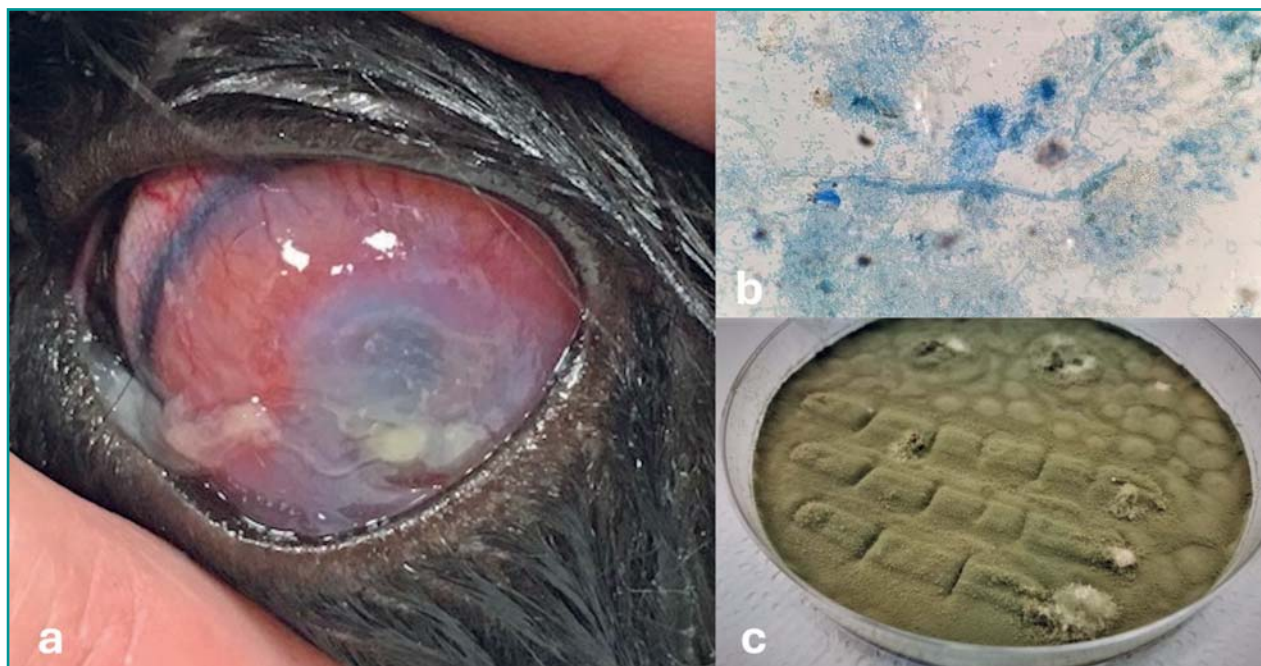


Figura 5 - Gatto di 6 anni, persiano, con ulcera corneale di origine micotica a carico dell'occhio destro: a) aspetto della lesione oculare con iperemia congiuntivale, neovascolarizzazione prevalentemente profonda, ulcera stromale con collagenolisi. La lesione ulcerativa stromale è molto profonda e vicina al coinvolgimento della membrana del Descemet; b) quadro citologico del materiale prelevato dalla lesione corneale (colorazione blu di lattofenolo, ingrandimento 40X) con evidenziazione di ifa fungina; c) esame colturale in Sabouraud dextrose agar (SDA) con crescita di *Penicillium* spp.

quali citologia, coltura e istopatologia che spesso devono essere integrati tra loro ed interpretati congiuntamente. La citologia può aiutare a dimostrare la presenza di ife fungine e lieviti (Figura 5b). Questo tipo di esame, tuttavia, non fornisce una specifica identificazione del patogeno in causa. Considerando la predilezione dei miceti per i tessuti profondi e quindi, nel caso di cheratomicosi, per lo stroma corneale profondo o la membrana di Descemet, non sempre si riesce a fare un campionamento adeguato e la citologia può fornire risultati falsi negativi⁷⁷⁻⁷⁹.

La coltura è da sempre indicata come metodica diagnostica “gold standard” e dotata di sensibilità superiore rispetto alla citologia^{80,81} (Figura 5c). Tuttavia, i tempi di crescita spesso prolungata dei miceti in coltura la rendono di difficile utilizzo nella pratica clinica se utilizzata come unico esame diagnostico. Se il materiale campionato viene debitamente prelevato, conservato e trasportato, le colture hanno un’elevata sensibilità. La crescita iniziale dei miceti, infatti, si verifica nelle prime 72 ore nell’83% delle colture ed entro una settimana nel 97% dei casi⁸²⁻⁸⁵. Particolare attenzione deve essere posta nel prelevamento del campione che deve essere effettuato sempre utilizzando uno swab sterile al fine di evitare contaminazioni delle piastre colturali. Nel caso non si abbia a disposizione un kit sterile si può utilizzare un ago da 27 G che può essere introdotto all’interno dell’infiltrato corneale per ottenere del materiale da seminare in coltura⁸². Tale manovra potenzialmente rischiosa per perforazione corneale deve essere effettuata solo da un operatore dotato di elevata esperienza. La coltura può però fornire risultati falsi positivi a causa della contaminazione della lesione ulcerativa corneale da parte di miceti ambientali; per questa ragione la presenza di un determinato patogeno isolato dovrebbe essere sempre interpretata insieme ad un’altra metodica diagnostica⁸⁶. Se l’esame colturale, invece, risulta essere negativo, nei casi nei quali la diagnosi di sospetto di cheratite micotica è elevata è opportuno procedere con una biopsia del tessuto patologico.

La terapia delle cheratiti micotiche prevede l’utilizzo di farmaci antifungini topici in formulazione galenica, associati o meno a trattamento chirurgico, scelti sulla base dell’esito degli esami di laboratorio.

Da tessuti freschi o paraffinati, dal materiale prelevato per l’esame citologico, da tamponi corneali o da campioni per coltura fungina è possibile effettuare l’esame PCR che permette una specifica identificazione dei miceti.^{87,88} Tale metodica diagnostica, utilizzata nell’uomo e nel cavallo,⁸⁹ fornisce tempi di risposta più rapidi ri-

spetto alle colture⁹⁰ e rappresenta una possibilità ulteriore ed emergente di identificazione fungina⁹¹.

Un’altra metodica molto rapida non invasiva e molto efficace per la diagnosi di cheratomicosi è la microscopia confocale. Tuttavia, gli alti costi dell’attrezzatura ed il fatto che i risultati sono operatore dipendente non consentono di includerla ancora tra i test diagnostici routinari in medicina veterinaria⁹².

Terapia

In generale, nella gestione terapeutica delle cheratomicosi è possibile avvalersi del solo trattamento medico oppure ricorrere ad un trattamento combinato medico e chirurgico⁹³. A seconda dell’estensione e della profondità del coinvolgimento corneale, l’intervento chirurgico può variare dalla cheratectomia superficiale lamellare fino al trapianto totale o parziale di cornea⁹⁴⁻⁹⁶.

La terapia medica antifungina per via topica permette di ottenere un’alta concentrazione di principio attivo nel sito di infezione evitando il metabolismo epatico del farmaco, limitando quindi il rischio di possibili effetti collaterali sistemici⁹³. Purtroppo, in Italia non esistono farmaci antimicotici registrati ad uso topico oftalmico né per gli animali né per l’uomo, obbligando il clinico a ricorrere a formulazioni galeniche. La maggior parte delle esperienze relative all’utilizzo dei farmaci topici antimicotici in medicina veterinaria sono basate sulla letteratura relativa alle cheratomicosi equine, specie nella quale tali patologie oculari sono frequentemente riportate e nella quale esistono numerosi studi sulla farmacocinetica degli antifungini topici^{97,98}. In generale la terapia topica oftalmica richiede frequenti applicazioni giornaliere e prolungate nel tempo. Questo permette il raggiungimento di un livello terapeutico di farmaco adeguato ed efficace nel sito da trattare⁸⁵.

Le classi di agenti antifungini disponibili sono tre: polieni, azoli e gli analoghi dei nucleosidi; i più comunemente utilizzati in medicina veterinaria sono gli azoli (miconazolo, itraconazolo, fluconazolo e voriconazolo)⁹⁴. Negli animali con sospetta cheratite fungina il trattamento iniziale spesso è empirico e la scelta terapeutica è basata su precedenti esperienze cliniche e sulla disponibilità dei farmaci. I risultati dell’esame citologico corneale della lesione possono essere di ausilio per l’inizio della terapia antimicotica ma solo mediante l’individuazione specifica in coltura del tipo di fungo e le prove di sensibilità agli antimicotici è possibile effettuare la scelta adeguata

del principio attivo più efficace⁸⁵. Esperienze cliniche sembrano però dimostrare che non esiste necessariamente una correlazione tra i dati di sensibilità agli antimicotici in vitro e l’efficacia nel contesto clinico⁸⁴. Quest’ultima dipenderebbe in misura maggiore dalla concentrazione di farmaco raggiunta nel tessuto oculare target,

dalla durata di contatto con il tessuto oculare target, dalla capacità del farmaco di penetrare nello spessore corneale e dallo stato di immunocompetenza del paziente⁹⁹. Nel gatto le informazioni disponibili sulla terapia delle cheratomicosi sono limitate a singole esperienze cliniche. Non esistono, infatti, studi che abbiano investigato la penetrazione intraoculare e topica di farmaci antifungini². In questa specie sono state utilizzate preparazioni galeniche topiche a base di voriconazolo 1% in soluzione ogni 2 ore per i casi di *Aspergillus* spp.⁶⁸ e *Acremonium* spp.⁷¹, e miconazolo nei casi di *Cladosporium* spp.⁶⁷ e *Penicillium* spp.⁷⁰. Miconazolo 1% topico è stato utilizzato anche nei primi giorni di terapia del caso di *Acremonium* spp. ma a causa del peggioramento delle condizioni cliniche la terapia è stata modificata passando all'utilizzo di voriconazolo 1% topico⁷¹. Per i casi di *Cladosporium* spp. e *Penicillium* spp., invece, non sono state riportate le concentrazioni ed il tipo di formulazione del miconazolo^{67,70}.

Prognosi

La prognosi per le cheratomicosi dipende dalla gravità del quadro clinico al momento della diagnosi, dalla tempestività con la quale viene iniziata la terapia e dal tipo di trattamento istituito.

I due casi trattati con voriconazolo topico all'1% sono guariti rispettivamente in 29 giorni per il caso di *Aspergillus* spp. e 48 giorni per quello da *Acremonium* spp. dall'inizio della terapia. In entrambi i casi è stata preservata la funzione visiva^{68,71}. Nei due casi trattati con miconazolo, entrambi i gatti erano stati sottoposti a intervento di cheratectomia superficiale ed il trattamento antifungino era iniziato dopo l'intervento. L'esito è stato infausto per il caso di *Cladosporium* spp., con enucleazione dell'occhio un mese dopo l'inizio della terapia antimicotica e insorgenza di sintomi neurologici e morte del gatto dopo 6 mesi⁶⁷. Per il gatto affetto da *Penicillium* spp. la guarigione dalla cheratite ulcerativa si è avuta circa 3 settimane dopo l'inizio della terapia antifungina con la riacquisizione di una ottima trasparenza corneale nei mesi successivi⁷⁰.

FORME PARASSITARIE E PROTOZOARIE

Leishmaniosi

La Leishmaniosi è una malattia causata in Europa dal protozoo *Leishmania Infantum* trasmesso da un vettore del genere Flebotomo. Il ciclo biologico del protozoo è complesso ma in sintesi i flebotomi, attraverso un pasto di sangue ingeriscono gli amastigoti (forme aflagellate) da un animale infetto; nell'insetto si verifica la trasformazione nella forma flagellata infettiva del protozoo (promastigote) che sarà poi inoculato in un altro ospite con il pasto ematico successivo. Nel

nuovo ospite il protozoo si trasforma nuovamente in amastigote nei macrofagi e, attraverso la via ematica, si distribuisce a organi e tessuti¹⁰⁰. La malattia è rara nei gatti che però sono considerati secondo serbatoio di infezione in aree endemiche, il principale è il cane^{101,102}.

***Leishmania Infantum* può essere responsabile di patologie oculari nel gatto soprattutto in soggetti immunocompromessi che vivono in zone endemiche.**

Segni clinici

La frequenza con cui si rilevano casi clinicamente manifesti di leishmaniosi nel gatto è notevolmente inferiore rispetto a quella riscontrata nel cane. Le forme viscerali di questa malattia non sono comunemente descritte nella specie felina¹⁰³ e la maggioranza dei gatti infetti sono asintomatici.

Una distinzione importante rispetto al cane riguarda la tipologia di manifestazioni cliniche nei casi in cui la malattia si manifesta in modo conclamato. La maggior parte dei gatti affetti sviluppa lesioni dermatologiche sotto forma di noduli e/o ulcere che coinvolgono sia la cute sia le mucose. In circa un terzo dei soggetti infetti sono riscontrabili lesioni oculari¹⁰¹. La leishmaniosi sintomatica nel gatto è spesso associata a condizioni aggiuntive come l'infezione da FIV, terapie immunosoppressive o patologie concomitanti come le neoplasie o il diabete mellito¹⁰⁴.

In caso di leishmaniosi nel cane le manifestazioni oculari sono comuni, possono anche costituire l'unico segno clinico iniziale e le complicanze possono portare a cecità^{101,105}. Contrariamente nel gatto i segni clinici oculari sembrano, invece, essere meno gravi e di solito si manifestano in associazione con altri segni clinici^{103,106,107-115}.

Le alterazioni oculari nei gatti colpiti da leishmaniosi si presentano più frequentemente sotto forma di noduli palpebrali e congiuntivali, blefariti, congiuntiviti proliferative, cheratiti^{108,116-117}, uveiti anteriori mono o bilaterali e panuveiti^{109,117} (Figura 6a).

I sintomi oculari di *Leishmania Infantum* nel gatto sono meno frequenti e gravi rispetto al cane; le alterazioni più comuni sono i noduli palpebrali e le cherato-congiuntiviti.

Diagnosi

La diagnosi si basa sul rilevamento sierologico di anticorpi specifici contro l'antigene della *Leishmania*¹¹⁰. Tra i test anticorpali, il Western blot sembra presentare la migliore sensibilità e specificità nei gatti affetti rispetto all'ELISA e al test degli anticorpi immunofluorescenti

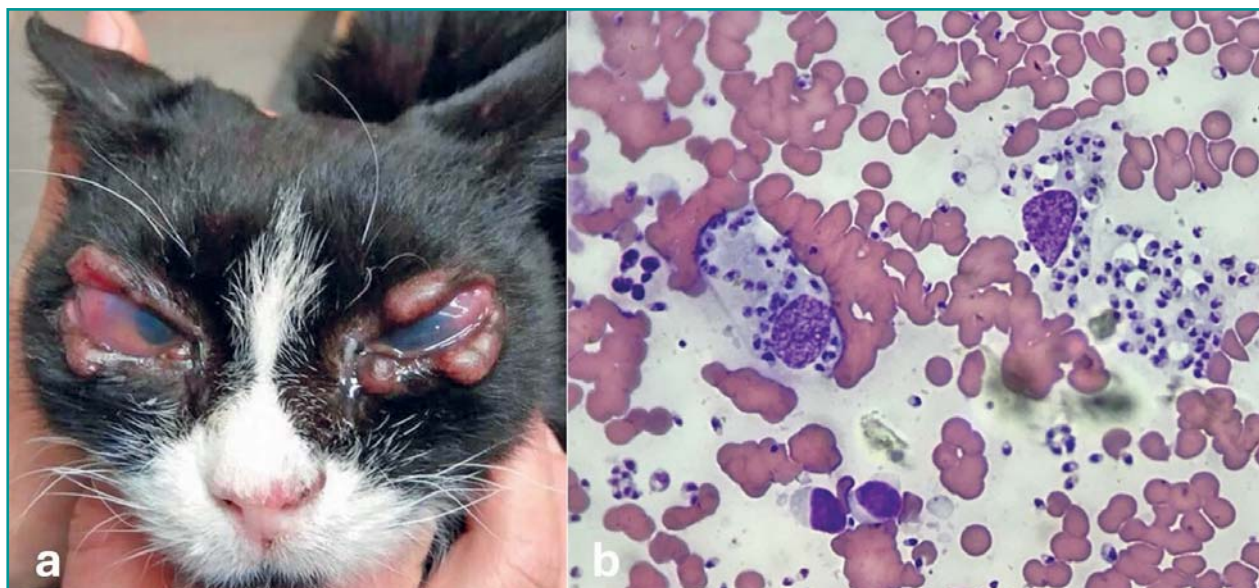


Figura 6 - Gatto 3 anni, europeo, con lesioni oculari bilaterali da *Leishmania infantum*: a) aspetto clinico delle alterazioni oculari caratterizzate da blefarite nodulare e cherato-congiuntivite proliferativa. Il gatto manifesta, inoltre, una dermatite ulcerativa del tartufo; b) quadro citologico da ago aspirato dei noduli palpebrali nel quale si evidenziano numerosi amastigoti di *Leishmania infantum* sul fondo e nel citoplasma di macrofagi.

(IFAT)¹¹⁸. Un'altra metodica diagnostica è la real-time PCR che è stata testata su biopsie cutanee e aspirati linfonodali dei gatti malati¹¹⁶. L'esame citologico da noduli congiuntivali, infiltrati corneali e dell'umor acqueo può essere un valido ausilio diagnostico in quanto può evidenziare gli amastigoti di *Leishmania* (Figura 6b), così come l'esame istopatologico del tessuto uveale degli occhi enucleati².

Terapia

La terapia della leishmaniosi oculare è volta a trattare il problema specifico, varia a seconda della manifestazione clinica e deve essere effettuata in concomitanza al trattamento sistemico della patologia. Ad oggi non esiste un trattamento specifico per la leishmaniosi felina basato su evidenza scientifica. La terapia viene effettuata sulla base dell'esperienza clinica di casi riportati in letteratura e sull'utilizzo "off label" dei farmaci più comunemente utilizzati per trattare la Leishmaniosi canina^{104,119-120}. La somministrazione orale a lungo termine di allopurinolo come monoterapia e trattamento di mantenimento dopo un ciclo di iniezioni sottocutanee di antimoniato di meglumina sono i protocolli più frequentemente descritti, ma devono ancora essere condotti nei gatti studi controllati sulla loro efficacia e sicurezza¹¹⁰. L'allopurinolo somministrato per via orale alla dose di 10 mg/kg ogni 12 ore ha risolto in due mesi l'uveite attiva, la cheratite e la blefarite in un gatto di 7 anni che era ancora vivo 3 anni dopo la diagnosi iniziale¹¹⁷.

Prognosi

La prognosi della leishmaniosi sistemica del gatto sem-

bra essere buona², mentre quella per le manifestazioni oculari della malattia varia molto in base alla patologia: buona in corso di congiuntivite, blefarite, riservata in corso di uveite anteriore o cheratite, infausta nelle forme di panuveite.

I gatti possono contrarre la thelaziosi oculare se infettati da larve depositate sulle secrezioni oculari da parte di alcune mosche della frutta.

Thelaziosi

Thelazia callipaeda, un nematode della famiglia Spiruridae, è un parassita responsabile di congiuntivite e altri sintomi oculari nel cane, nel gatto, in numerose specie di animali selvatici e raramente nell'uomo¹²¹⁻¹²⁴. Gli adulti e le larve L1 (stadio 1) vivono nel sacco congiuntivale e sotto la terza palpebra degli ospiti definitivi causando lacrimazione e scolo oculare¹³⁰. La trasmissione del nematode avviene attraverso i maschi di una mosca della frutta, *Phortica variegata*, che agiscono da ospite intermedio e si nutrono di secreti lacrimali ingerendo le larve L1. Gli insetti, 3 settimane dopo l'ingestione delle larve L1, depositano sulla superficie oculare le larve L3 (terzo stadio) che si trasformano in vermi adulti nel sacco congiuntivale¹³¹.

La terapia della thelaziosi prevede l'asportazione manuale dei parassiti adulti spesso localizzati sotto la terza palpebra.

Segni clinici

I segni clinici sono in genere rappresentati da scolo congiuntivale, iperemia congiuntivale e chemosi e congiuntivite follicolare. Sono frequenti anche casi subclinici.

Terapia

La terapia consiste nella rimozione manuale del parassita dal sacco congiuntivale. È stato segnalato che l'utilizzo di milbemicina ossima somministrata per via orale¹³² o mediante applicazione spot on¹³³ risulta efficace nel trattamento della thelaziosi felina. Inoltre, si è osservato che l'adozione di un trattamento preventivo mensile con lo stesso principio attivo può contribuire a prevenire le reinfezioni¹³², soprattutto in aree endemiche.

Acanthamoeba

Acanthamoeba spp. è un genere di ameba a vita libera ubiquitaria in acqua, suolo e aria e può essere isolata da diversi habitat naturali e artificiali^{134,135}. L'organismo esiste in due forme, il trofozoite attivo e la cisti dormiente¹³⁰. In forma cistica, *Acanthamoeba* spp. è altamente resistente a condizioni ambientali avverse¹³¹.

***Acanthamoeba* spp. vive ubiquitariamente in acqua, suolo e aria. Fattori di rischio per lo sviluppo di cherato-congiuntivite sono i traumi oculari e la successiva esposizione ad ambiente infetto.**

Nell'uomo *Acanthamoeba* spp. è un patogeno opportunista che è stato associato a cheratite oltre che a sintomi quali encefalite granulomatosa e infezioni cutanee¹²⁹. La cheratite da *Acanthamoeba* spp. è un'infezione oculare che minaccia la funzione visiva, spesso difficile da trattare¹³². Il fattore di rischio più importante è l'utilizzo di lenti a contatto associate a scarsa igiene, ma le infezioni possono svilupparsi anche in seguito a trauma oculare e concomitante o successiva esposizione ad acqua o suolo contaminato^{133,134}. Le cheratiti indotte da *Acanthamoeba* spp. sono rare nel gatto¹³⁵ e in letteratura sono riportati pochi casi di infezioni naturali¹³⁵⁻¹³⁷. Il fattore di rischio traumatico riportato per l'uomo può essere valido anche per il gatto, considerando che i felini domestici risiedono in ambienti dove l'esposizione all'*Acanthamoeba* può essere frequente^{136,138}. Inoltre, lo stato di ridotta immunocompetenza del gatto sembra giocare un

Le manifestazioni oculari dell'acantomebiasi della superficie oculare felina non sono specifiche e sono simili a quelle di altre forme di cheratite.

ruolo importante nello sviluppo di infezioni da *Acanthamoeba*¹³⁹.

Segni clinici

I segni clinici descritti nel gatto nei casi riportati in letteratura sono stati: cheratite, cheratite ulcerativa e sclerocheratite^{135,137}. *Acanthamoeba* spp. è stata repertata anche in gatti asintomatici¹³⁵. È stata ipotizzata anche una possibile relazione tra manifestazione clinica oculare indotta da FHV-1 e cheratite da *Acanthamoeba* spp.¹³⁵.

Diagnosi

La diagnosi clinica di cheratite da *Acanthamoeba* è molto difficoltosa poiché la patologia si manifesta con lesioni che imitano altre forme di cheratite. La diagnosi eziologica, invece, può essere formulata mediante l'ausilio di più test di laboratorio quali la coltura, la citologia, test molecolari (PCR) e la microscopia confocale. I risultati dei test devono comunque essere sempre valutati in modo critico in quanto la presenza di *Acanthamoeba* spp. è stata evidenziata a livello della superficie oculare anche in gatti sani^{139,140}. La citologia è considerata un metodo diagnostico dotato di bassa sensibilità per l'identificazione di *Acanthamoeba* spp. poiché gli organismi possono essere confusi con altri elementi cellulari¹⁴¹. Ai fini diagnostici sono disponibili anche test molecolari altamente specifici e sensibili, in particolare la PCR¹³⁹⁻¹⁴². La microscopia confocale in vivo, una tecnica non invasiva, ha permesso l'individuazione di cisti e trofozoiti di *Acanthamoeba* spp. in un caso di sclerocheratite nel gatto¹³⁷. Tuttavia, secondo uno studio recente, in questa tecnica deve essere posta particolare attenzione nell'interpretazione delle immagini in quanto i reperti riferibili ad *Acanthamoeba* spp. sono simili a quelli osservabili nelle cheratiti batteriche o micotiche¹³⁸.

Terapia

Il trattamento della cheratite da *Acanthamoeba* spp. è difficile poiché i farmaci efficaci a disposizione del clinico sono pochi¹⁴³. Tuttavia, negli ultimi anni la somministrazione topica di combinazioni (off label) di agenti anti-amebici, quali le biguanidi e le diamidine, ha notevolmente migliorato gli esiti dell'infezione corneale nell'uomo. Per ottenere comunque una completa risoluzione clinica, la terapia deve essere prolungata per molti mesi¹⁴⁴. Poliesametilene biguanide 0,02% in soluzione oftalmica è stato utilizzato in un caso descritto in letteratura veterinaria ma dopo una fase iniziale di remissione della patologia, c'è stata una grave riacutizzazione della cheratite che ha portato all'enucleazione¹³⁷.

Prognosi

La scarsa presenza di casi documentati in letteratura limita la possibilità di capire quale sia la reale prognosi

dell'infezione da *Acanthamoeba* spp. nel gatto che dovrebbe comunque essere presa in considerazione nei soggetti con malattie corneali refrattarie ai trattamenti appropriati e soprattutto che si verificano dopo traumi oculari, anche di tipo chirurgico come ad esempio la cheratotomia¹³⁷.

CONCLUSIONI

Nel gatto le alterazioni della superficie oculare causate da agenti infettivi sono molto comuni, in particolare quelle di origine virale (herpesvirus e calicivirus) e batterica (*Chlamydia* spp.). I segni clinici oculari possono essere aspecifici e talvolta sovrapponibili; quindi, è importante valutare l'animale anche dal punto di vista generale in

modo da poter mettere in evidenza alterazioni sistemiche più caratteristiche di una malattia rispetto a un'altra. L'attenta valutazione dei segni locali oculari e di quelli sistemici se presenti, integrata con quella di eventuali test di laboratorio, è essenziale per impostare un corretto protocollo terapeutico che consenta la guarigione dell'animale utilizzando i farmaci più adeguati al caso. Da non sottovalutare anche le forme di congiuntiviti o cherato-congiuntiviti non infettive o quelle infettive di minore frequenza, come ad esempio le infezioni micotiche, parassitarie o protozoarie, che, anche se piuttosto rare nel gatto, non andrebbero mai escluse dal piano diagnostico differenziale soprattutto in quei casi refrattari alla terapia impostata dopo la prima valutazione clinica.

PUNTI CHIAVE

- L'herpesvirus felino è la causa più frequente di cherato-congiuntivite infettiva nel gatto (per approfondimenti si legga la parte 2 della review).
- *Chlamydia felis* è la causa più frequente di congiuntivite infettiva primaria e secondaria (a herpesvirus) nel gatto.
- Le cheratiti nel gatto, oltre che di origine erpetica, possono essere causate da batteri, da miceti e da protozoi.
- Nel gatto si può osservare una congiuntivite di tipo parassitario causata da *Thelazia callipaeda*.
- La diagnosi eziologica delle congiuntiviti e cherato-congiuntiviti infettive feline è complessa e non tutti i test di laboratorio forniscono risultati affidabili.
- Molti agenti infettivi sono presenti anche sulla superficie oculare di gatti sani e quindi è difficile discernere la loro reale patogenicità quando evidenziati dai test di laboratorio nei soggetti con alterazioni oculari.
- La terapia iniziale delle congiuntiviti e cherato-congiuntiviti infettive feline si basa nella maggior parte dei casi sulla diagnosi clinica che è formulata in base ai sintomi oftalmici ed eventualmente sistemici e alla frequenza con cui la malattia si manifesta.
- Nelle patologie congiuntivali o cherato-congiuntivali di sospetta origine infettiva, in cui la terapia iniziale fallisce, è opportuno approfondire con i test di laboratorio e includere nel piano diagnostico differenziale anche agenti eziologici meno frequenti come i miceti, i protozoi o i parassiti e le forme non infettive.

Infectious conjunctivitis, keratitis and kerato-conjunctivitis in cats

Part 1: viral, bacterial, fungal, parasitic, and protozoan diseases

Summary

Infectious conjunctivitis, keratitis, and kerato-conjunctivitis represent the most common ocular surface abnormalities in cats. These pathologies exhibit distinct yet frequently overlapping clinical manifestations, making the clinical differential diagnosis challenging. In instances where a precise etiological diagnosis is lacking, establishing an effective therapeutic protocol becomes intricate. The aim of the first part of this article is to examine the etiology, clinical signs, diagnosis, therapy, and prognosis associated with viral, bacterial, mycotic, parasitic, and protozoan infectious forms that can induce conjunctival, corneal, or corneo-conjunctival abnormalities in cats. Notably, feline herpesvirus type 1 has been excluded from this first part as it is specifically addressed in the second part of this review.

BIBLIOGRAFIA

- Barnett KC, Crispin SM. "Feline ophthalmology. An atlas and text". WB Saunders Company, Philadelphia 1998.
- Glaze MB, Maggs DJ, Plummer CE. Feline ophthalmology. In: Gelatt KN editor, Veterinary Ophthalmology. 6th ed. John Wiley & Sons, Hoboken 2021, pp 1665-1840.
- Peiffer RL, Petersen-Jones SM. Small Animal Ophthalmology. A problem-oriented approach". 4th ed. Saunders Ltd, Philadelphia 2008.
- Millichamp NJ, Dziezyc J. "Clinica Veterinaria del Nord America. Piccoli Animali. Oftalmologia". Antonio Delfino Editore, Roma 1993.
- Gaskin JM. Microbiology of the canine and feline eye. Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice 10:303-316, 1980.
- Darden JE, Scott EM, Arnold C, et al. Evaluation of the bacterial ocular surface microbiome in clinically normal cats before and after treatment with topical erythromycin. PLoS One 14(10): e0223859, 2019.
- Espinolaz MB, Lilenbaum W. Prevalence of bacteria in the conjunctival sac and on the eyelid margin of clinically normal cats. Journal of Small Animal Practice 37(8): 364-366, 1996.
- Hartmann AD, Hawley J, Werckenthin C, et al. Detection of bacterial and viral organisms from the conjunctiva of cats with conjunctivitis and upper respiratory tract disease. Journal of Feline Medicine and Surgery 12(10):775-782, 2010.
- Büttner JN, Schneider M, Csokai J, Müller E, Eule JC. Microbiota of the conjunctival sac of 120 healthy cats. Veterinary Ophthalmology 22(3):328-336, 2019.
- Kiełbowicz Z, Płoneczka-Janeczko K, Bania J, et al. Characteristics of the bacterial flora in the conjunctival sac of cats from Poland. Journal of Small Animal Practice 56(3):203-6, 2015.
- Low HC, Powell CC, Veir JK, et al. Prevalence of feline herpesvirus 1, Chlamydia felis, and Mycoplasma spp DNA in conjunctival cells collected from cats with and without conjunctivitis. American Journal of Veterinary Research 68(6):643-648, 2008.
- Kang BT, Park HM. Prevalence of feline herpesvirus 1, feline calicivirus and Chlamydia felis in clinically normal cats at a Korean animal shelter. Journal of Veterinary Science 9(2), 207-209, 2008.
- Sjödahl-Essén T, Tidholm A, Thorén P, et al. Evaluation of different sampling methods and results of real-time PCR for detection of feline herpesvirus-1, Chlamydia felis and Mycoplasma felis in cats. Veterinary Ophthalmology 11(6):375-80, 2008.
- Bressan M, Rampazzo A, Kuratli J, et al. Occurrence of Chlamydiae and Chlamydia felis pmp9 Typing in Conjunctival and Rectal Samples of Swiss Stray and Pet Cats. Pathogens 10(8):951-968, 2021.
- Arteaga K, Aftab G, Rajaei SM, et al. Comparison of conjunctival microbiota of clinically normal Persian cats with and without nasolacrimal duct obstruction. Veterinary Ophthalmology 24(5):455-459, 2021.
- Haesebrouck F, Devriese LA, van Rijnssen B, et al. Incidence and significance of isolation of Mycoplasma felis from conjunctival swabs of cats. Veterinary Microbiology 26(1-2):95-101, 1991.
- Lucyshyn DR, Maggs DJ, Cooper AE, et al. Feline conjunctival microbiota in a shelter: effects of time, upper respiratory disease and feline calicivirus administration. Journal of Feline Medicine and Surgery 23(4):316-330, 2021.
- Samuelson DA, Andresen TL, Gwin RM. Conjunctival fungal flora in horses, cattle, dogs, and cats. Journal of American Veterinary Medical Association 184(10):1240-1242, 1984.
- Barsotti G, Sgorbini M, Nardoni S, et al. Occurrence of fungi from conjunctiva of healthy horses in Tuscany, Italy. Veterinary Research Communications 30(8):903-906, 2006.
- Nardoni S, Sgorbini M, Barsotti G, et al. Conjunctival fungal flora in healthy donkeys. Veterinary Ophthalmology 10(4):207-10, 2007.
- Sgorbini M, Barsotti G, Nardoni S, et al. Seasonal prevalence of fungi in the conjunctival fornix of healthy cows during a 2-year study. Veterinary Ophthalmology 13(4):227-34, 2010.
- Johns IC, Baxter K, Booler H, et al. Conjunctival bacterial and fungal flora in healthy horses in the UK. Veterinary Ophthalmology 14(3):195-199, 2011.
- Bonelli F, Barsotti G, Attili AR, et al. Conjunctival bacterial and fungal flora in clinically normal sheep. Veterinary Record Open 7;1(1):e000017, 2014.
- Verneuil M, Durand B, Marcon C, et al. Conjunctival and cutaneous fungal flora in clinically normal dogs in southern France. Journal of Medical Mycology 24(1):25-28, 2014.
- Bourguet A, Desprez I, Volait L, et al. Conjunctival bacterial and fungal flora and cutaneous fungal flora in healthy domestic rabbits (Oryctolagus cuniculus). Journal of Small Animal Practice 60(7):417-422, 2019.
- Gerding PA, Cormany K, Weisiger R, et al. Survey and topographic distribution of bacterial and fungal microorganisms in eyes of clinically normal cats. Feline Practice 21: 20-23, 1993.
- Stiles J, McDermott M, Bigsby D, et al. Use of nested polymerase chain reaction to identify feline herpesvirus in ocular tissue from clinically normal cats and cats with corneal sequestra or conjunctivitis. American Journal of Veterinary Research 58(4):338-342, 1997.
- Maazi N, Jamshidi S, Kayhani P, et al. Occurrence of Chlamydia felis, feline herpesvirus 1 and calicivirus in domestic cats of Iran. Iran Journal of Microbiology 8(5):312-315, 2016.
- Stiles J. Ocular manifestations of feline viral diseases. Veterinary Journal 201(2):166-173, 2014.
- Gerriets W, Joy N, Huebner-Guthardt J, et al. Feline calicivirus: a neglected cause of feline ocular surface infections? Veterinary Ophthalmology 15(3):172-179, 2012.
- Coyne KP, Jones BR, Kipar A, et al. Lethal outbreak of disease associated with feline calicivirus infection in cats. Veterinary Record 158(16):544-550, 2006.
- Spiri AM. An Update on Feline Calicivirus. Schweiz Arch Tierheilkd 164(3):225-241, 2022.
- Marsilio F, Martino BD, Decaro N, et al. A novel nested PCR for the diagnosis of calicivirus infections in the cat. Veterinary Microbiology 105(1):1-7, 2005.
- Radford AD, Addie D, Belak S, et al. Feline calicivirus infection: ABCD guidelines on prevention and management. Journal of Feline Medicine and Surgery 11(7):556-564, 2009.
- Rampazzo A, Appino S, Pregel P, et al. Prevalence of Chlamydia felis and feline herpesvirus 1 in cats with conjunctivitis in northern Italy. Journal of Veterinary Internal Medicine 17(6):799-807, 2003.
- Volovich S, Benetka V, Schwendenwein I, et al. Cytologic findings, and feline herpesvirus DNA and Chlamydia felis antigen detection rates in normal cats and cats with conjunctival and corneal lesions. Veterinary Ophthalmology 8(1):25-32, 2005.
- Ravicini S, Pastor J, Hawley J, et al. Prevalence of selected infectious disease agents in stray cats in Catalonia, Spain. Journal of Feline Medicine and Surgery Open reports 2(1):2055116916634109, 2016.
- Wills JM, Millards WG, Howard, PE. Evaluation of a monoclonal antibody based ELISA for detection of feline Chlamydia psittaci. Veterinary Record 119(17): 418-420, 1988.
- Sykes JE (2014) Chlamydial infections. In: Sykes JE editor Canine and Feline Infectious Diseases. Elsevier, St. Louis 2014, pp 326-333.
- Lim CC, Maggs DJ Ophthalmology. In: Little SE editor The Cat: Clinical Medicine and Management. Elsevier, St. Louis 2012, pp.807-845.
- Ramsey DT. Feline chlamydia and calicivirus infections. Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice 30(5):1015-1028, 2000.
- Sykes JE, Studdert VP, Browning GF. Comparison of the polymerase chain reaction and culture for the detection of feline Chlamydia psittaci in untreated and doxycycline-treated experimentally infected cats. Journal of Veterinary Internal Medicine 13(3):146-152, 1999.
- Dean R, Harley R, Helps C, et al. Use of quantitative real-time PCR to monitor the response of Chlamydia felis infection to doxycycline treatment. Journal of Clinical Microbiology 43(4):1858-1864, 2005.
- Lappin MR, Blondeau J, Boothe D, et al. Antimicrobial use guidelines for treatment of respiratory tract disease in dogs and cats: Antimicrobial guidelines working group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases. Journal of Veterinary Internal Medicine 31(2):279-294, 2017.
- Donati M, Piva S, Di Francesco A, et al. Feline ocular chlamydiosis: clinical and microbiological effects of topical and systemic therapy. New Microbiologica, 28(4):269-372, 2005.
- Ketting KL, Glaze MB. Atlas of Feline Ophthalmology, 2nd ed. Wiley-Blackwell, Ames 2012.
- Hillström A, Tvedten H, Kallberg, M., et al. Evaluation of cytologic findings in feline conjunctivitis. Veterinary Clinical Pathology 41(4):283-290, 2012.
- Hoskins JD, Williams J, Roy AF, et al. Isolation and characterization of Bordetella bronchiseptica from cats in southern Louisiana. Veterinary Im-

- munology and Immunopathology 65(2-4):173-176, 1998.
49. Di Martino B, Di Francesco CE, Meridiani I, *et al.* Etiological investigation of multiple respiratory infections in cats. *New Microbiologica* 30(4):455-461, 2007.
 50. Veir JK, Ruch-Gallie R, Spindel ME, *et al.* Prevalence of selected infectious organisms and comparison of two anatomic sampling sites in shelter cats with upper respiratory tract disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 10(6):551-557, 2008.
 51. Baral RM. Respiratory and thoracic medicine: Lower respiratory tract disease. In: Little SE *The Cat: Clinical Medicine and Management*. Elsevier, St. Louis 2012, p. 881.
 52. Deykin AR, Wigney DI, Smith JS, *et al.* Corneal granuloma caused by *Mycobacterium intracellulare* in a cat. *Australian Veterinary Practice* 26:23-26, 1996.
 53. Lamagna B, Paciello O, Ragozzino M, *et al.* Isolated lepromatous conjunctivo-corneal granuloma in a cat from Italy. *Veterinary Ophthalmology* 12(2):97-101, 2009.
 54. O'Brien CR, Malik R, Globan M, *et al.* Feline leprosy due to *Candidatus "Mycobacterium tarwinense"*: further clinical and molecular characterisation of 15 previously reported cases and an additional 27 cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 19(5):498-512, 2017.
 55. Mitchell JL, MacDougall L, Dobromylskij MJ, *et al.* Ocular mycobacterial lesions in cats. *Veterinary Pathology* 59(5):792-805, 2022.
 56. Ollivier FJ. Bacterial corneal diseases in dogs and cats. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 18(3):193-198, 2003.
 57. Martin de Bustamante MG, Good KL, Leonard BC, *et al.* Medical management of deep ulcerative keratitis in cats: 13 cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 21(4):387-393, 2019.
 58. Goldreich JE, Franklin-Guild RJ, Ledbetter EC. Feline bacterial keratitis: Clinical features, bacterial isolates, and in vitro antimicrobial susceptibility patterns. *Veterinary Ophthalmology* 23(1):90-96, 2020.
 59. Soontornvipart, K.T.N., Tuntivanich, N., Kecova, H., *et al.* Conjunctival pedicle graft in dogs and cats: A retrospective study of 88 cases. *Acta Veterinaria Brno* 72:63-69, 2003.
 60. Hansen PA and Guandalini A. A retrospective study of 30 cases of frozen lamellar corneal graft in dogs and cats. *Veterinary Ophthalmology* 2(4):233-241, 1999.
 61. Barachetti L, Giudice C, Mortellaro, CM. Amniotic membrane transplantation for the treatment of feline corneal sequestrum: Pilot study. *Veterinary Ophthalmology* 13(5):326-330, 2010.
 62. Goulle F. Use of porcine small intestinal submucosa for corneal reconstruction in dogs and cats: 106 cases. *Journal of Small Animal Practice* 53(1):34-43, 2012.
 63. Chow DW, Westermeyer HD. Retrospective evaluation of corneal reconstruction using ACell Vet alone in dogs and cats: 82 cases. *Veterinary Ophthalmology* 19(5): 357-366, 2016.
 64. Spiess BM, Florin M, Hafezi, F. Corneal collagen cross-linking (CXL) for the treatment of melting keratitis in cats and dogs: A pilot study. *Veterinary Ophthalmology* 17(1):1-11, 2014.
 65. Famose F. Evaluation of accelerated collagen cross-linking for the treatment of melting keratitis in ten cats. *Veterinary Ophthalmology* 18(2):95-104, 2015.
 66. Suter A, Schmitt S, Hübschke E, *et al.* The bactericidal effect of two photoactivated chromophore for keratitis-corneal crosslinking protocols (standard vs. accelerated) on bacterial isolates associated with infectious keratitis in companion animals. *BMC Veterinary Research*. 18(1):317-326, 2022.
 67. Miller DM, Blue JL, Winston SM. Keratomycosis caused by *Cladosporium* sp. in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 182(10):1121-1122, 1983.
 68. Labelle AL, Hamor RE, Barger AM *et al.* *Aspergillus flavus* keratomycosis in a cat treated with topical 1% voriconazole solution. *Veterinary Ophthalmology* 12(1):48-52, 2009.
 69. Gerding PA Jr, Morton LD, Dye JA. Ocular and disseminated candidiasis in an immunosuppressed cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 204(10):1635-1638, 1994.
 70. Giordano C, Conti E. *Penicillium* keratomycosis in a persian cat: a case report and literature review of fungal infection of the cornea in cats. *Annual meeting of the European College of Veterinary Ophthalmologists*, Florence 2018, E 15.
 71. Binder DR, Sugrue JE, Herring IP. *Acremonium* keratomycosis in a cat. *Veterinary Ophthalmology* 14(1):111-116, 2011.
 72. Bernays ME, Peiffer RL Jr. Ocular infections with dematiaceous fungi in two cats and a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 213(4):507-509, 1998.
 73. Rao NA, Riggio DW, Delmage JM *et al.* Adherence of *Candida* to corneal surface. *Current Eye Research* 4(8):851-856, 1985.
 74. Brooks DE, Matthews AG. *Equine ophthalmology*. In: Gelatt KN editor, *Veterinary Ophthalmology*. 4th ed. Blackwell Publishing, Ames 2007, pp 1165-1276.
 75. Brooks DE, Andrew SE, Denis H, *et al.* Rose bengal positive epithelial microerosions as a manifestation of equine keratomycosis. *Veterinary Ophthalmology* 3(2-3): 83-86, 2000.
 76. Gelatt KN. *Textbook of Veterinary Ophthalmology*. Lea & Febiger, Philadelphia 1981, pp 542-543.
 77. Brooks DE. *Ophthalmology for the Equine Practitioner*. 2nd ed. Teton NewMedia, Jackson 2002 pp 9-11.
 78. Massa KL, Murphy CJ, Hartmann FA, *et al.* Usefulness of aerobic microbial culture and cytologic evaluation of corneal specimens in the diagnosis of infectious ulcerative keratitis in animals. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 215(11):1671-1674, 1999.
 79. Hamilton HI, McLaughlin SA, Whitley EM, *et al.* Histological findings in corneal stromal abscesses of 11 horses: correlation with cultures and cytology. *Equine Veterinary Journal* 26 (6):448-453, 1994.
 80. Gopinathan U, Garg P, Fernandes M *et al.* The epidemiological features and laboratory results of fungal keratitis: a 10-year review at a referral eye care center in South India. *Cornea* 21(6):555- 559, 2002.
 81. Sharma S, Kunimoto DY, Gopinathan U *et al.* Evaluation of corneal scraping smear examination methods in the diagnosis of bacterial and fungal keratitis: a survey of eight years of laboratory experience. *Cornea* 21(7):643-647, 2002.
 82. Conti L, Sarnicola V, Signori C. Le cheratiti micotiche. *Simposio SICS-SO*, Milano 2005, pp 40-41.
 83. Rosa RH, Jr, Miller D, Alfonso EC. The changing spectrum of fungal keratitis in South Florida. *Ophthalmology* 101(6):1005-1013, 1994.
 84. Thomas PA. Current perspectives on ophthalmic mycoses. *Clinical Microbiological Reviews* 16(4):730-797, 2003.
 85. Thomas PA, Kalamurthy J. Mycotic keratitis: epidemiology, diagnosis and management. *Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 19(3):210-220, 2013.
 86. Mathews K, Sharp NJH. Canine nasal aspergillosis/penicilliosis. In: Green CE editor, *Infectious diseases of the dog and cat*. 2nd ed. WB Saunders, Philadelphia 2006: pp 404-409.
 87. Kumar M, Shukla PK. Use of PCR targeting of internal transcribed spacer regions and single-stranded conformation polymorphism analysis of sequence variation in different regions of rRNA genes in fungi for rapid diagnosis of mycotic keratitis. *Journal of Clinical Microbiology* 43(2): 662-668, 2005.
 88. Mancini N, Perotti M, Ossi CM *et al.* Rapid molecular identification of fungal pathogens in corneal samples from suspected keratomycosis cases. *Journal of Medical Microbiology* 55(11): 1505-1509, 2006.
 89. Belknap EB, Bardem CA, Yin C *et al.* Real-time PCR as a diagnostic tool for equine fungal keratitis: a preliminary study (abstract). 36th Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologists 2005; p 444.
 90. Zeiss C, Neaderland M, Yang FC, *et al.* Fungal polymerase chain reaction testing in equine ulcerative keratitis. *Veterinary Ophthalmology* 16(5):341-345, 2013.
 91. Lindsley MD, Hurst SF, Iqbal NJ, *et al.* Rapid identification of dimorphic and yeast-like fungal pathogens using specific DNA probes. *Journal of Clinical Microbiology* 39(10):3505-3511, 2001.
 92. Ledbetter EC, Norman ML, Starr JK. In vivo confocal microscopy for the detection of canine fungal keratitis and monitoring of therapeutic response. *Veterinary Ophthalmology* 19(3):220-229, 2016.
 93. Pucket JD, Allbaugh RA, Rankin AJ. Treatment of dematiaceous fungal keratitis in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 240(9):1104-1108, 2012.
 94. Ford MM. Antifungals and their use in veterinary ophthalmology. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 34(3):669-691, 2004.
 95. Hendrix D, Brooks D, Smith P, *et al.* Corneal stromal abscesses in the horse: a review of 24 cases. *Equine Veterinary Journal* 27(6):440-447, 1995.

96. Whittaker CJG, Smith PJ, Brooks DE, *et al.* Therapeutic penetrating keratoplasty for deep corneal stromal abscesses in eight horses. *Veterinary and Comparative Ophthalmology* 7:19-28, 1997.
97. Brooks DE, Matthews A, Clode AB. Disease of the cornea. In: Gilger BC editor, *Equine Ophthalmology* 3rd ed. Wiley Blackwell, Ames 2017, pp. 252-368.
98. Clode AB. Diseases and surgery of the cornea. In: Gilger BC editor, *Equine Ophthalmology* 2nd ed. Elsevier Saunders, Philadelphia 2011, pp 181-266.
99. Shuter J. Antifungal and antiviral agents: a review. *Cancer Investigation* 17(2):145-152, 1999.
100. Kaye P, Scott P. Leishmaniasis: complexity at the host-pathogen interface. *Nature Reviews Microbiology* 9(8):604-615, 2011.
101. Fernandez-Gallego A, Feo Bernabe L, Dalmau A, *et al.* Feline leishmaniasis: diagnosis, treatment and outcome in 16 cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 22(10):993-1007, 2020.
102. Alves Soares CS, Cancela Duarte S, Ramalho Sousa S. What do we know about feline leishmaniasis? *Journal of Feline Medicine and Surgery* 18(6):435-442, 2016.
103. JA, Sánchez J, Peñafiel-Verdú C, *et al.* Histopathological lesions in 15 cats with leishmaniasis. *Journal of Comparative Pathology* 143(4):297-302, 2010.
104. Pennisi MG, Cardoso L, Baneth G, *et al.* LeishVet update and recommendations on feline leishmaniasis. *Parasites & Vectors* 8:302-320, 2015.
105. El Goulli AF, Zribi L, Sanhaji R, Chabchoub A, *et al.* Study of ocular manifestations and humoral immune response in eyes of dogs with leishmaniasis. *Veterinary Medicine and Science* 9(2):625-637, 2023.
106. Hervas J, Chacon-Manrique De Lara F, Sanchez-Isarria MA *et al.* Two cases of feline visceral and cutaneous leishmaniasis in Spain. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 1(2):101-105, 1999.
107. Dalmau A, Ossó M, Oliva A, *et al.* Leishmaniasis felina a propósito de un caso clínico. Nos olvidamos de que existe? *Clinica Veterinaria de Pequeños Animales* 28(4):233-237, 2008.
108. Ortuñez A, Gomez P, Verde MT, *et al.* Lesiones granulomatosas en la mucosa oral y lengua y multiples nodulos cutaneos en un gato causado por *Leishmania infantum*. *Proceedings of the Southern European Veterinary Conference, Barcelona* 2010.
109. Sanches A, Pereira AG, Carvalho JP. Un caso de leishmaniose felina. *Veterinary Medicine* 63:29-30, 2011.
110. Pennisi MG & Persichetti MF. Feline Leishmaniasis: is the cat a small dog? *Veterinary Parasitology* 251:131-137, 2018.
111. Poli A, Abramo F, Barsotti P, *et al.* Feline leishmaniasis due to *Leishmania infantum* in Italy. *Veterinary Parasitology* 106(3):181-191, 2002.
112. Ozon C, Marty P, Pratlong F, *et al.* Disseminated feline leishmaniasis due to *Leishmania infantum* in southern France. *Veterinary Parasitology* 75(2-3):273-277, 1998.
113. Pocholle E, Reyes-Gomez E, Giacomo A, *et al.* Un cas de leishmaniose féline disséminé edans le sud de la France. *Parasite* 19(1):77-80, 2012.
114. Costa Durão JFC, Rebelo E, Peleteiro MC, *et al.* Primeiro caso de leishmaniose em gato doméstico (*Felis catus*) detectado em Portugal (Concelho de Sesimbra). *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias* 89:140-144, 1994.
115. Ibba F. Un caso di rinite cronica in corso di leishmaniosi felina. *Proceedings of the 62nd International SCIVAC Congress. Rimini* 2009
116. Migliazzo A, Vitale F, Calderone S, *et al.* Feline leishmaniasis: a case with a high parasitic burden. *Veterinary Dermatology* 268(1):69-70, 2015.
117. Richter M, Schaarschmidt-Kiener D, Krudewig C. Ocular signs, diagnosis, and long-term treatment with allopurinol in a cat with leishmaniasis. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 156(6):289-294, 2014.
118. Persichetti MF, Solano-Gallego L, Vullo A, *et al.* Diagnostic performance of ELISA, IFAT and Western blot for the detection of anti-*Leishmania infantum* antibodies in cats using a Bayesian analysis without a gold standard. *Parasite & Vectors* 10(1):119-127, 2017.
119. Pennisi MG, Hartmann K, Lloret A, *et al.* Leishmaniasis in cats: ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 15(7):638-642, 2013.
120. Leiva M, Lloret A, Pena T, *et al.* Therapy of ocular and visceral leishmaniasis in a cat. *Veterinary Ophthalmology* 8(1):71-75, 2005.
121. Rossi L, Bertaglia P. Presence of *Thelazia callipaeda* Railliet and Henry, 1910, in Piedmont, Italy. *Parassitologia* 31(2-3):167-172, 1998.
122. Otranto D, Dantas-Torres F, Mallia E, *et al.* *Thelazia callipaeda* (Spirurida, Thelaziidae) in wild animals: report of new host species and ecological implications. *Veterinary Parasitology* 166(3-4):262-267, 2009.
123. Gama A, Pires I, Canado M, *et al.* First report of *Thelazia callipaeda* infection in wild European rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) in Portugal. *Parasite & Vectors* 9(1):236-240, 2016.
124. Pendones Ulerio J, Redero Cascón M, Parra Morales AM, *et al.* Ocular thelaziosis: an emerging human parasitosis in Europe. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 42(6):793-796, 2003.
125. Otranto D, Traversa D. *Thelazia* eyeworm: an original endo- and ectoparasitic nematode. *Trends Parasitology* 21(1):1-4, 2005.
126. Otranto D, Cantacessi C, Testini G, *et al.* *Phortica variegata* as an intermediate host of *Thelazia callipaeda* under natural conditions: evidence for pathogen transmission by a male arthropod vector. *International Journal of Parasitology* 36(10-11):1167-1173, 2006.
127. Motta B, Schnyder M, Basano FS, *et al.* Therapeutic efficacy of milbemycin oxime/praziquantel oral formulation (Milbemax®) against *Thelazia callipaeda* in naturally infested dogs and cats. *Parasite & Vectors* 5:85-91, 2012.
128. Otranto D, Solari Basano F, Pompi M, *et al.* Effectiveness of the spot-on combination of moxidectin and imidacloprid (Advocate®) in the treatment of ocular thelaziosis by *Thelazia callipaeda* in naturally infected cats. *Parasites & Vectors* 12:25-30, 2019.
129. Stockman LJ, Wright CJ, Visvesvara GS, *et al.* Prevalence of *Acanthamoeba* spp. and other free-living amoebae in household water, Ohio, USA-1990-1992. *Parasitology Research* 108(3):621-627, 2011.
130. Lloyd D. Encystment in *Acanthamoeba castellanii*: a review. *Experimental Parasitology* 145(Suppl):20-27, 2014.
131. Sriram R, Shoff M, Booton G, *et al.* Survival of *Acanthamoeba* cysts after desiccation for more than 20 years. *Journal of Clinical Microbiology* 46(12):4045-4048, 2008.
132. Rayamajhee B, Willcox MD, Henriquez FL, *et al.* *Acanthamoeba* keratitis: an increasingly common infectious disease of the cornea. *Lancet Microbe* 2(8):345-346, 2021.
133. Scruggs BA, Quist TS, Zimmerman MB, *et al.* Risk factors, management, and outcomes of *Acanthamoeba* keratitis: a retrospective analysis of 110 cases. *American Journal of Ophthalmology Case Reports* 25:101372, 2022.
134. Sharma S, Garg P, Rao GN. Patient characteristics, diagnosis, and treatment of non-contact lens related *Acanthamoeba* keratitis. *British Journal of Ophthalmology* 84(10):1103-1108, 2000.
135. Ledbetter EC, Kim SG, Schaefer DM, *et al.* Detection of free-living amoebae in domestic cats with and without naturally acquired keratitis. *The Veterinary Journal* 274:105712, 2021.
136. Richter M, Matheis F, Goncz E, *et al.* *Parachlamydia acanthamoebae* in domestic cats with and without corneal disease. *Veterinary Ophthalmology* 13(4):235-237, 2010.
137. Ledbetter EC, McDonough SP, Dong L, Liotta JL, Bowman DD, Kim SG. *Acanthamoeba* sclerokeratitis in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 257(12):1280-1287, 2020.
138. Schuster, F.L., Visvesvara, G.S. Free-living amoebae as opportunistic and non-opportunistic pathogens of humans and animals. *International Journal for Parasitology* 34(9):1001-1027, 2004
139. Montoya A, Miró G, Saugar JM, *et al.* Detection and molecular characterization of *Acanthamoeba* spp. in stray cats from Madrid, Spain. *Experimental Parasitology* 188:8-12, 2018.
140. Ithoi I, Mahmud R, Abdul Basher *et al.* *Acanthamoeba* genotype T4 detected in naturally infected feline corneas found to be in homology with those causing human keratitis. *Tropical Biomedicine* 30(1):131-140, 2013.
141. Moshari A, McLean IW, Dodds MT, *et al.* Chorioretinitis after keratitis caused by *Acanthamoeba*: case report and review of the literature. *Ophthalmology* 108(12):2232-2236, 2001.
142. Qvarnstrom, Y., Visvesvara, G.S., Sriram, R, *et al.* Multiplex real-time PCR assay for simultaneous detection of *Acanthamoeba* spp., *Balamuthia mandrillaris*, and *Naegleria fowleri*. *Journal of Clinical Microbiology* 44(10):3589-3595, 2006.
143. Ledbetter EC, Capistrano da Silva E, Dong L, McDonough SP. Experimental Induction of Acute *Acanthamoeba castellanii* Keratitis in Cats. *Translational Vision Science & Technology* 12(8):10-21, 2023.
144. Dart JK, Saw VP, Kilvington S. *Acanthamoeba* keratitis: diagnosis and treatment update 2009. *American Journal of Ophthalmology* 148(4):487-499, 2009.