

La peritonite infettiva felina, manifestazioni cliniche e diagnosi



La peritonite infettiva felina (FIP) è una malattia che colpisce sia gatti selvatici sia domestici, causata dal virus della peritonite infettiva felina (FIPV). Presente in tutto il mondo, la FIP si verifica quando il coronavirus enterico felino (FeCV) diventa virulento e infetta i macrofagi, innescando una risposta immunitaria. La FIP ha due forme principali: effusiva/umida e non effusiva/secca, con alcuni gatti che passano da una forma all'altra. La FIP umida è una malattia acuta che si sviluppa 4-6 settimane dopo lo stress, progredisce rapidamente, caratterizzata da reazioni di ipersensibilità e alta replicazione virale. La FIP secca si verifica dopo una risposta immunitaria parziale, con incubazione che varia da mesi ad anni, che causa la formazione di granulomi negli organi. I pazienti con FIP spesso presentano ai veterinari vere sfide diagnostiche a causa delle diverse presentazioni cliniche di questa malattia, che spesso imita altre malattie. Attualmente, la diagnosi definitiva di FIP richiede segni clinici coerenti e un risultato positivo a molti differenti test.



Stefano Bo
Med Vet, PhD
dott. Ricerca Medicina Interna¹



Gabriele Ratti
Med Vet, PhD, ECVM resident²

Parte 1. Manifestazioni cliniche della Peritonite infettiva felina

INTRODUZIONE

La Peritonite Infettiva Felina (FIP) è una delle malattie infettive più gravi e frequentemente riscontrate in ambito clinico nel paziente felino.

La FIP è causata dal Coronavirus Felino (FCoV), un virus a RNA appartenente al gruppo degli Alphacoronavirus. Questo virus è ubiquitario e normalmente presente in numerose popolazioni feline a livello globale. Come molti membri appartenenti al gruppo dei coronavirus, il FCoV presenta un elevato tasso di variabilità genetica a causa di frequenti errori (mutazioni) durante la replicazione dell'RNA virale. Tali mutazioni, unitamente alla risposta immunitaria del paziente, e che si verifica-

In natura il FCoV è principalmente un virus enterico e l'infezione di solito non provoca segni clinici.

no a livello di singolo individuo, possono portare allo sviluppo della FIP^{1,2}.

Si distinguono quindi due biotipi di FCoV:

- FECV (Feline enteric coronavirus): questo biotipo a minore virulenza, presenta uno spiccato tropismo per gli enterociti ed è responsabile di enteriti subcliniche e transitorie. Tuttavia, spesso questo biotipo non è responsabile di infezioni clinicamente ma-

¹Amb. Vet. Ass. Bo-Ferro, Torino. Tel 3387329339

²1-Vet diagnostics, Flero.

*Corresponding Author: stefano@veterinariassociati.it

Ricevuto: 30/04/2025 - Accettato: 10/05/25

nifeste.

- FIPV (Feline infectious peritonitis virus) è invece responsabile della peritonite infettiva felina. Questo biotipo, a seguito di mutazioni sviluppa un tropismo per le cellule monocito/macrofagiche causando gravi infezioni sistemiche^{3,4}.

L'infezione da parte di FECV è comune nelle popolazioni di gatti domestici. In una percentuale compresa tra il 7% e il 14%, soprattutto in ambienti multi-gatto. Questo tipo di ambienti favoriscono lo sviluppo di mutazioni spontanee del virus che possono portare al cambiamento del tropismo causando la FIP. Questa variazione di biotipo, unitamente alla risposta immunitaria del paziente sono considerati gli eventi chiave nella patogenesi della FIP. La malattia si verifica quando un FCoV meno virulento muta in un FCoV-FIPV, secondo la teoria della «mutazione interna». Studi mostrano una stretta relazione genetica tra FCoV associato a FIP e FCoV prelevato da feci di gatti senza FIP nello stesso ambiente¹.

LE MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA FIP

La peritonite infettiva felina (FIP) presenta una serie di sfide sia diagnostiche che cliniche. Sebbene la maggior parte dei gatti infettati dal FCoV rimanga asintomatica, alcuni possono sviluppare sintomi nelle fasi iniziali della malattia. L'infezione da coronavirus intestinale (patotipo enterico - FECV) può manifestarsi con lievi sintomi respiratori superiori transitori⁶, spesso ignorati dai proprietari, ma più comunemente inducendo diarrea o vomito lieve e autolimitante, dovuto alla replicazione del FCoV negli enterociti. In casi rari, questi sintomi possono diventare cronici e refrattari ai trattamenti standard, persistendo per mesi. Nei gatti infettati in età neonatale, si può riscontrare una crescita rallentata^{1,7}.

Le manifestazioni cliniche consentono di classificare la malattia in tre forme: effusiva (umida), secca e mista.

La malattia - la Peritonite Infettiva Felina (PIF o FIP)

I gatti con il rischio più elevato di sviluppare la FIP sono quelli di età inferiore ai 2 anni, con una mortalità maggiore tra i 3 e i 16 mesi. C'è anche un rischio nei gatti oltre i 10 anni e, sempre più spesso, si diagnostica la malattia anche in gatti fino a 5-6 anni. I gatti di razza potrebbero avere un rischio maggiore, forse per motivi genetici, ma questo non è ancora dimostrato. Stress e sovraffollamento sono invece fattori documentati che possono contribuire alla FIP^{1,2,8}. Esaminando l'anamnesi di gatti malati, sono stati identificati vari eventi stressanti

Tabella 1 - Fattori riconosciuti di rischio di stress nei gatti che sviluppano FIP^{2,8}.

Frequenti	Possibili
Adozione o acquisizione da un gattile, rifugio, centro di recupero o reinserimento	Vaccinazione
Chirurgia (sterilizzazione, castrazione o altro)	Malattia gastrointestinale
Viaggi, imbarco, partecipazione a esposizioni feline	Malattia del tratto respiratorio superiore
Introduzione di un nuovo membro della famiglia (ad esempio, nuovo bambino o altro animale domestico)	Trasloco

come trasferimenti, traslochi, vaccinazioni o interventi chirurgici. La presenza di un numero elevato di gatti nello stesso ambiente aumenta il rischio di sviluppo della FIP a causa della maggiore circolazione virale e dello stress da conflitti. Se si sospetta la FIP sulla base dei segni clinici, la AAFP raccomanda di valutare i fattori di rischio (Tabella 1) tramite un questionario dettagliato sull'anamnesi, inclusi recenti fattori di stress, come primo passo nel work-up diagnostico^{2,7,8}.

La sintomatologia può variare notevolmente tra i pazienti e il suo sviluppo dipende in prima ipotesi dallo stato del sistema immunitario individuale, influenzato dalla prevalenza di una risposta cellulo-mediata o umorale.

Una forte risposta immunitaria cellulo-mediata, accompagnata da elevate quantità di citochine, tende a prevenire la FIP^{9,10}; al contrario, una debole o inesistente immunità cellulo-mediata e una robusta risposta umorale portano alla FIP effusiva, mentre una risposta intermedia porta alla FIP non effusiva^{9,10}.

Va sottolineato che questa suddivisione non è rigida e le due forme principali possono sovrapporsi. Molti gatti presentano sintomi intermedi e le diverse forme cliniche possono evolversi l'una nell'altra. Una forma umida può regredire in una forma secca e viceversa, una forma secca può sviluppare versamenti nelle cavità corporee. La distinzione tra le cosiddette forme «effusive» e «non effusive» di FIP è quindi più importante ai fini diagnostici piuttosto che clinici perché l'analisi del versamento è molto utile, permettendo spesso una diagnosi corretta della forma umida^{1,2}.

SEGNI CLINICI GENERICI

Indipendentemente dalla forma clinica di presentazione, nei gatti con FIP i segni clinici inizialmente riportati dai proprietari o riscontrati durante l'esame fisico sono spesso aspecifici, quali anoressia, letargia e perdita di peso o, nei gattini, mancato aumento di peso (Tabella 2)².

Dato che la presentazione clinica della FIP è molto variabile è essenziale eseguire sempre un esame obiettivo completo.

Tabella 2 - Segni clinici, localizzazione e frequenza di presentazione^{1,2,4,4b,8,27}.

Sede	Segni clinici	Frequenza di presentazione e/o associazione con altri segni non specifici o sistemici
Non specifici e sistemici	Letargia, anoressia, Perdita di peso, scarso accrescimento Febbre (ricorrente ed ondulante, solitamente tra 39,5 e >40°C) Icttero, linfoadenopatia, mucose pallide	58-80% In una recente pubblicazione, la maggior parte dei gatti con FIP (81%) aveva una temperatura superiore a 39,5°C, con quasi la metà sopra i 40°C. I gatti con segni neurologici avevano meno probabilità di avere febbre rispetto a quelli senza segni del SNC ⁸ .
Addominali	Distensione addominale (addome a botte), ascite, masse addominali (p. es. lesioni multiple od intestinali murali solitarie del colon o della giunzione ileocecolica con o senza linfoadenopatia regionale), diarrea, ingrossamento dei linfonodi mesenterici (linfoadenite necrogranulomatosa)	Dal 70 all'86% dei gatti con FIP presenta versamenti, di cui l'85% con ascite e il 15% con versamento pleurico. In gatti con versamento, circa il 40% dei casi può avere FIP umida diversamente distribuita: Cavità peritoneale - 58%; Cavità peritoneale e pleurica - 22%; Cavità peritoneale e occhi - 2,8%; Cavità peritoneale e SNC - 1,9%; Cavità pleurica, SNC, occhi - 0,9%; Cavità peritoneale, SNC, occhi - 0,9% ^{4b} .
Dermatologici	Necrolisi epidermica tossica, papule intradermiche, segni di vasculite/flebite, sindrome da fragilità cutanea	
Respiratori	Dispnea, tachipnea	Versamenti in cavità peritoneale e pleurica - 22%; Cavità pleurica - 11%; cavità pleurica e occhi - 0,9%; Cavità pleurica, SNC, occhi - 0,9%
Cardiaci	Tamponamento cardiaco, insufficienza cardiaca (versamento pericardico), ipotermia, tachicardia, vene giugulari distese e pulsanti	Versamenti nel 14 % circa dei casi
Riproduttivi	Ingrossamento scrotale (dovuto a versamento), priapismo	Rari
Oculari	Uveite unilaterale o bilaterale, anteriore o posteriore e/o corioretinite. cecità, ifemi, manicotti perivascolari, edema retinico, distacco di retina, ipopion, precipitati cheratici, discoria, anisocoria, modifiche del colore dell'iride	In due studi sull'uveite, la FIP era la causa più comune, diagnosticata nel 15-16% dei gatti.
Neurologici	Convulsioni, comportamento/mentalizzazione anormali (demenza, aggressività, rabbia, nascondersi/ritirarsi), segni vestibolari centrali (nistagmo, inclinazione della testa, ottundimento, deficit di reazione posturale), anisocoria, atassia, tetrao paraparesi, incoordinazione, iperestesia, convulsioni, paralisi (nervi brachiale, trigemino, facciale o sciatico), cecità corticale	Fino al 30% dei gatti con FIP mostra segni neurologici ^{1,2,20,21,22}

Un sintomo clinico comune delle forme secca ed effusiva è la febbre elevata, caratterizzata da un andamento altalenante (presente al mattino e assente alla sera, oppure presente un giorno e assente il successivo per poi ripresentarsi). Tale febbre non risponde adeguatamente ai trattamenti antifebbrili o antibiotici e può persistere

per diversi giorni¹¹.

Uno studio che descrive casi visitati con una storia di febbre presso un centro di referenza ha rilevato che la FIP era la diagnosi più comune (21% dei casi), evidenziando la sua rilevanza come diagnosi differenziale nei gatti con piressia¹¹. Un altro studio⁸ che descrive le carat-

teristiche cliniche della FIP ha documentato la febbre nel 55,8% dei casi. Ulteriori ricerche hanno riportato che la temperatura corporea superava i 39,5°C nell'81% dei gatti e i 40°C nel 39%. La febbre è stata rilevata più frequentemente nei gatti con versamento rispetto a quelli con forme neurologiche⁸. Tuttavia, è importante considerare che le forme umide sono più acute e che i gatti con forme secche potrebbero aver presentato la febbre mesi prima della comparsa di segni clinici evidenti^{8,11}.

Una febbre lieve ma persistente in un gattino apparentemente sano può indicare una possibile malattia. Poiché lo stress nei gattini può aumentare artificialmente la temperatura corporea, si consiglia di misurare la temperatura nel modo meno stressante possibile durante le visite. Ad esempio, si possono utilizzare dispositivi come il ThermoChip mini od un termometro auricolare, oppure effettuare controlli della temperatura a domicilio².

SEGNI CLINICI DELLA FORMA EFFUSIVA

La forma essudativa rappresenta la manifestazione predominante della peritonite infettiva felina (FIP), con il versamento addominale che costituisce la presentazione clinica tipica nella maggior parte dei gatti, specialmente nei soggetti molto giovani (circa il 60-80% dei casi, a seconda delle fonti)^{1,2,8}. Tale forma si sviluppa a seguito di diversi eventi: da una parte una eccessiva risposta immunitaria umorale, che determina lo sviluppo di grandi quantità di complessi antigene-anticorpo, con conseguenti gravi fenomeni di vasculite, che provoca un aumento della permeabilità vascolare, la perdita di liquidi dai vasi sanguigni e la formazione di versamenti ricchi di proteine². Secondariamente si ipotizza che i monociti infettati dal virus aderiscano alle pareti delle piccole vene e rilascino citochine infiammatorie. Queste citochine stimolano la diapedesi (con successiva maturazione in macrofagi tissutali) e la fuoriuscita del liquido dai vasi compromessi, che si accumula nelle cavità corporee, determinando a loro volta la formazione di versamenti pleurici, pericardici e/o addominali^{1,2}.

Il fluido ha caratteri macroscopici molto variabili, da giallo chiaro a giallo carico, quasi sempre piuttosto limpido, viscoso, con frustoli di fibrina più o meno evidenti a seconda della fase, acuta o più o meno cronica. (Fi-



Figura 1 - Fluido ascito evidenziato durante la necropsia. Si noti l'aspetto viscoso del versamento che tende a formare una massa quasi gelatinosa.

gura 1 e 2). Alcuni gatti hanno versamenti che sono rosati sfumati (moderatamente ematici) o acquosi e non viscosi. (per le caratteristiche complete vedere la Parte



Figura 2 - Quadro necroscopico di un gatto con FIP. Si noti l'esito della essudazione e la fibrina adesa ai tessuti.

Se è presente un versamento, il prelievo è la fase diagnostica più utile perché i test sui versamenti hanno un valore diagnostico più elevato rispetto a qualunque altro campione. I versamenti di FIP sono generalmente limpidi, viscosi/appiccicosi e di colore giallo paglierino.



Figura 3a-b - Gattino persiano di 4 mesi. Si noti la distensione addominale e l'aspetto "a botte" dell'addome.

2. diagnosi della Peritonite Infettiva Felina)

La FIP è identificata come la principale causa di versamento nei gatti giovani, con una prevalenza nettamente maggiore rispetto a patologie cardiache, neoplastiche, epatiche o renali. Questa forma clinica presenta spesso un decorso acuto e nei gattini di 3-5 mesi può manifestarsi e progredire rapidamente, nel giro di pochi giorni o settimane, portando a una significativa riduzione della loro sopravvivenza^{1,2,12}. In base alla rapidità di formazione e alla quantità di liquido accumulato, clinicamente si noterà una distensione addominale che conferirà il caratteristico aspetto dell'addome «a botte» (Figura 3a, b). Le mucose possono apparire pallide e, in alcuni casi, si può osservare ittero o subittero.

La presenza del versamento addominale può essere identificata durante la palpazione (la distensione addominale non è dolorosa) e la percussione dell'addome (spesso è rilevabile un fremito), e confermata tramite radiografia o ecografia (Figura 4). Se il versamento è minimo, alla palpazione possono essere riscontrate masse addominali, riconducibili a linfonodi mesenterici ingrossati e formazioni granulomatosi omentali o viscerali.

Il versamento pericardico si verifica nel 14% dei casi di FIP e generalmente non è sufficiente a causare un tam-

ponamento cardiaco. È la seconda causa più comune di versamento pericardico dopo l'insufficienza cardiaca¹³. Il versamento pleurico si manifesta principalmente con dispnea e tachipnea, occasionalmente accompagnate da respirazione a bocca aperta e mucose cianotiche. Tale condizione può essere rilevata mediante l'auscultazione di cuore e polmoni, analogamente al versamento pericardico. Quest'ultimo si caratterizza per toni cardiaci attenuati all'auscultazione e cambiamenti tipici riscontrabili tramite ECG ed ecocardiografia. La presenza di versamento toracico può determinare anche altri segni clinici che possono variare individualmente. Alcuni soggetti rimangono vigili e attivi, mentre altri possono presentare depressione e letargia. In caso di versamento abbondante, i gatti mostreranno una dispnea marcata^{1,2,7,13}.

In alcuni rari casi è possibile evidenziare anche un versamento nello scroto, presente nei gatti maschi intatti a causa di una sierosite che coinvolge la tunica vaginale dei testicoli, portando all'ingrossamento dello scroto (Figura 5)^{1,8}.

Sebbene sia un evento raro, il coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC) e dell'apparato oculare possono manifestarsi anche durante la forma umida della patologia. Di conseguenza è essenziale programmare visite neurologiche e oftalmologiche regolari durante il monitoraggio dei pazienti affetti da tale variante^{1,2,4}.

La diagnosi di FIP in assenza di versamento è più impegnativa a causa dell'elevato numero di possibili segni clinici e della loro natura aspecifica (ad esempio, anoressia, letargia, perdita di peso, febbre).



Figura 4 - Ecografia addominale in un gatto con FIP essudativa. Abbondante fluido libero.



Figura 5 - Gatto con FIP in presenza di edema scrotale.

SEGNI CLINICI DELLA FORMA SECCA (FORMA NON EFFUSIVA)

Questa forma clinica è caratterizzata dalla formazione di lesioni simili a tumori (granulomi), legate al processo infiammatorio, di dimensioni variabili e diffuse ai vari organi addominali o toracici (ad esempio, rene, cieco, colon, fegato, polmoni, linfonodi), o agli occhi e al sistema nervoso (Tabella 2). A seconda della localizzazione delle lesioni e del loro sviluppo, i segni clinici saranno differenti e possono variare nel tempo poiché questa forma progredisce più lentamente della precedente nell'arco di settimane o mesi^{1,2,7,8}.

Segni clinici di FIP associati al tratto intestinale

La peritonite infettiva felina (FIP) può coinvolgere il tratto intestinale e/o i linfonodi regionali (figure 6-7), presentandosi tipicamente con una massa addominale palpabile^{1,2,14,15} o con la presenza di un ispessimento diffuso dell'intestino che risulta indurito ed irregolare. Visivamente si apprezzeranno oltre all'esteso ispessimento della parete intestinale delle aree nodulari caratterizzate da tessuto denso, bianco, irregolare che si estende attraverso

la parete intestinale. L'ingrossamento dei linfonodi mesenterici (MLN) è generalmente dovuto a linfoadenite necro-granulomatosa¹⁵. La FIP che colpisce il tratto intestinale può manifestarsi attraverso sintomi quali vomito, diarrea o costipazione, comunemente in assenza di febbre. Le alterazioni del tratto intestinale possono causare una enteropatia proteino-disperdente, portando a bassi valori di proteine totali e globuline, in contrasto con la presentazione abituale della FIP^{15,16}.

La variante che coinvolge il tratto intestinale e i linfonodi tributari può essere difficile da diagnosticare poiché le lesioni possono inizialmente essere difficili da distinguere dalla neoplasia¹⁵, dalla toxoplasmosi¹⁷ o dall'infezione micobatterica intestinale¹⁸.

Sono inoltre possibili delle lesioni intestinali murali solitarie del colon o della giunzione ileo-cecocolica, con o senza linfoadenopatia regionale, note come «FIP focale»^{14,19}. I gatti colpiti mostrano generalmente vomito, diarrea o costipazione. Successivamente, possono presentare anoressia, perdita di peso, febbre, dispnea ed effusione pleurica o peritoneale. In alcuni casi, ci sono alterazioni anche a carico del SNC. Macroscopicamente, queste lesioni appaiono come masse singole (di lunghezza fino a 8-10 cm) vicino alla giunzione ileo-cecocolica o nel colon, spesso in assenza di una malattia granulomatosa multi organica (Figura 8). La differenza rispetto alle tipiche lesioni della FIP sopradescritte richiede ai veterinari di considerare questa patologia in diagnosi differenziale, insieme a ipotesi neoplastiche come linfoma o carcinoma^{1,14,15,19}. La patogenesi di questo tipo specifico di alterazioni pare coinvolgere una reazione parziale del sistema immunitario cellulo-mediato che inizial-

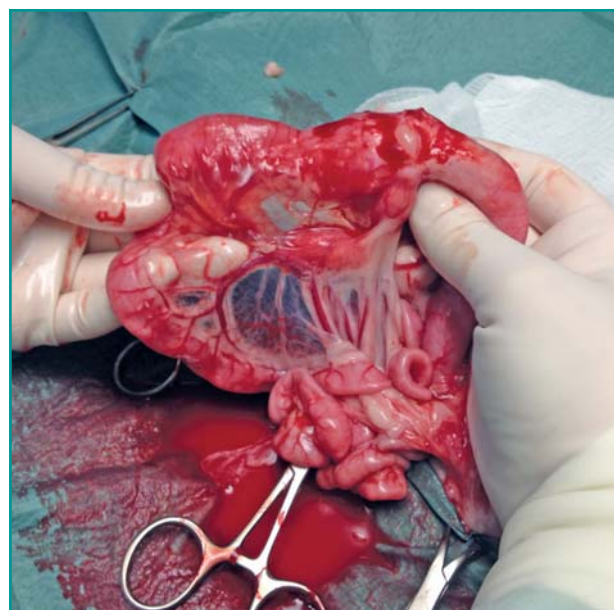


Figura 6 - Gatto con FIP addominale con interessamento del tessuto intestinale e dei linfonodi regionali. Si notano anche noduli intestinali biancastri di aspetto lardaceo.

I segni gastrointestinali nei gatti con FIP rappresentano una particolare sfida diagnostica.



Figura 7 - Linfadenomegalia meseraica in un gatto con FIP.

mente restringe l'infezione virale ai macrofagi dell'intestino, ma che in seguito non è in grado di eliminare il virus, con sviluppo di un processo infiammatorio cronico localizzato^{2,19}.

Manifestazioni neurologiche ed oculari

La malattia oculare e quella neurologica sono comuni nella forma secca della FIP, rappresentando circa un terzo dei casi di FIP non effusiva (Tabella 3)^{1,2,4,4b,20,23,24}. Queste condizioni si verificano anche nei gatti con la forma umida, seppur raramente (Tabelle 2 e 3). Negli ultimi anni, le forme secondarie di FIP sono diventate più frequenti a seguito del trattamento farmacologico antivirale; possono insorgere durante il trattamento iniziale per le forme comuni extra-oculari/SNC, o sotto forma di recidiva durante il periodo di osservazione di 12 settimane dopo il trattamento²⁰.

Il sospetto di FIP neurologica e oculare si basa su età, origine e segni clinici. La FIP colpisce principalmente gatti sotto i 7 anni, con il picco tra le 16 settimane e 1 anno e mezzo di età. Segni comuni includono ritardo nella crescita nei cuccioli, perdita di peso negli adulti e cattiva salute generale con febbre^{1,2,20}. La diagnosi di FIP secca, soprattutto nelle forme neurologiche e oculari, è complessa, ma una diagnosi preliminare basata su segnalamento, storia clinica ed esame fisico può essere utile, considerando la rarità di altre malattie con simili segni neurologici progressivi nei gatti giovani.

Le principali diagnosi differenziali delle forme neurologiche e/o oculari di FIP in questa tipologia di soggetti includono linfoma, toxoplasmosi, malattie da accumu-

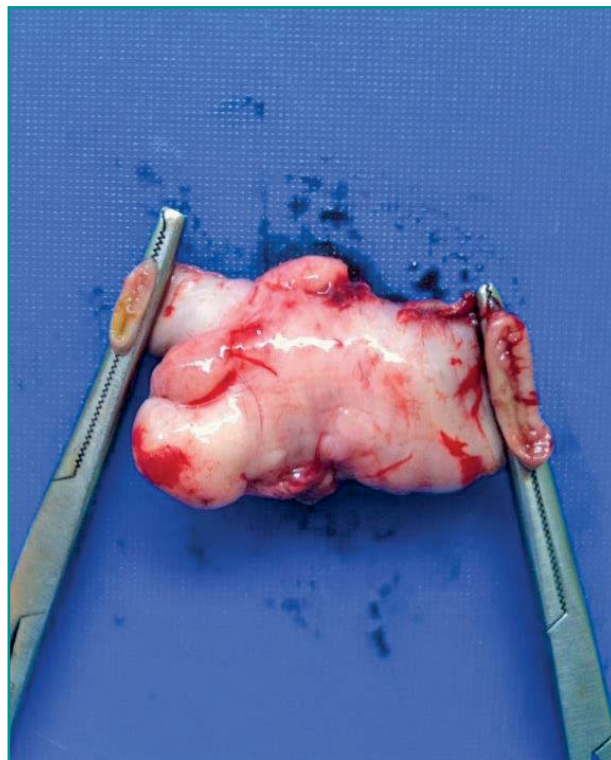


Figura 8 - FIP "focale". Tratto di intestino estremamente ispessito localizzato a livello ileociecocolico.

lo, FeLV, FIV, ipoplasia cerebellare, meningite batterica, cryptococcosi e traumi, malattie congenite: queste ultime però, sebbene possano presentarsi con segni neurologici progressivi, sono più comuni nei gatti molto giovani e non sono associate alle manifestazioni infiammatorie tipiche delle malattie infettive come FIP, toxoplasmosi o micosi profonde.

- La toxoplasmosi sistemica felina è una malattia rara nei gatti, se confrontata con la FIP. Sebbene venga considerata molto frequentemente e molti gatti vengano testati e trattati con clindamicina, può essere facilmente differenziata in base all'origine del gatto, segnalamento, alimentazione, stile di vita e risultati degli esami ematologici di base^{22,23,24,25}.
- Le infezioni fungine profonde, come la cryptococcosi, possono manifestarsi con segni oculari e neurologici analoghi a quelli della FIP. Tuttavia, queste infezioni sono rare e richiedono condizioni ambientali favorevoli per l'infezione, quali vita all'aperto, accesso a tane o sottotetti ricchi di guano di piccione, o aree contaminate dal guano di uccelli che fungono da fonte di infezione nel territorio europeo²⁶.
- La FIV e la FeLV raramente provocano sintomi neurologici; in ogni caso, la loro presenza può essere confermata tramite un semplice esame sierologico.
- Il linfoma rappresenta una possibile diagnosi dif-

Un iter diagnostico completo può aiutare ad escludere molte delle diagnosi differenziali possibili.



Video 1
Gatto con atassia vestibolare con FIP neurologica.
<https://www.scivac.it/it/v/27106/1>



Video 2
Gatto british M 5 mesi. Atassia grave con deficit sistemici. Si notino lo stato mentale lievemente depresso e la riluttanza al movimento. Andatura atassica, perdita di equilibrio e barcollamenti, debolezza generalizzata. Deficit di propriocezione importante a livello degli arti posteriori, minimo anteriormente. Riflessi spinali nella norma. All'esame dei nervi cranici è presente una diminuzione del riflesso della minaccia bilateralmente. Gli altri riflessi sono nella norma. Localizzazione della lesione: multifocale.
<https://www.scivac.it/it/v/27106/2>

ferenziale per la FIP neurologica, benché questa patologia sia solitamente sporadica e prevalente nei gatti adulti/anziani (>8 anni di età) o nei gatti giovani positivi alla FeLV.

Segni clinici neurologici nei gatti con FIP riflettono la localizzazione neuroanatomica delle lesioni primarie e possono essere focali, multifocali o diffusi, talvolta centro-vestibolari, occasionalmente con sviluppo di una mielopatia coinvolgente il tratto T3-L3²¹

I segni clinici multifocali sono i più comuni e includono convulsioni, stato mentale o comportamentale anormale, deficit dei nervi cranici, segni vestibolari centrali, atassia (con vari gradi di tetra- o paraparesi; vedi video allegati 1 e 2), iperestesia, reazione posturale anomala, nistagmo, anisocoria/discoria e cecità corticale (Tabella 2)^{2,20,22}. Questo ampio spettro di segni clinici mostra come qualsiasi parte del SNC possa essere colpita in corso di FIP.

I segni clinici vestibolari centrali possono includere l'inclinazione della testa, l'atassia vestibolare, il nistagmo, l'ottundimento del sensorio e i deficit di reazione posturale. Uno studio retrospettivo²², che ha esaminato i gatti con segni di malattia vestibolare, non ha identificato caratteristiche cliniche distintive per differenziare i gatti con malattia vestibolare dovuta a FIP da altre cause.

Nei gatti con FIP, altri segni non neurologici includono pica, anoressia e lesioni oculari come corioretinite, uveite, irite, precipitati cheratici e anisocoria. Un esame fisico accurato, compreso un esame oftalmologico, può aumentare il sospetto di FIP, specialmente se si riscontrano linfonodi mesenterici ingrossati o superfici spleniche e renali irregolari.

La diagnosi definitiva di FIP neurologica richiede un esa-



Figura 9 - Sezione anatomica di cervello di un gatto con FIP neurologica. Dilatazione ventricoli cerebrali.

me dei tessuti colpiti, in particolare dei piogranulomi. Le lesioni del sistema nervoso centrale confermano l'infiammazione piogranulomatosa localizzata intorno ai ventricoli laterali o meningi, il plesso coroideo, con o senza evidenza di vasculite o idrocefalo. Frequente è la dilatazione dei ventricoli (Figura 9).

La malattia oculare si può manifestare come segno di esordio unico o primario in circa un terzo dei gatti con FIP secca e in associazione con lesioni extra-oculari in due terzi dei casi, mentre è rara nei gatti che presentano inizialmente FIP umida (Tabella 2).

Le manifestazioni oculari della FIP includono uveite anteriore e/o posteriore^{1,2,23}, con l'uveite anteriore (unila-



Figura 10 - Gatto con uveite bilaterale con possibile sviluppo di idrocefalo.

Tabella 3 - Principali diagnosi differenziali rispetto ai segni clinici più frequenti^{1,2}.

Segni clinici	
Versamento addominale	<p>Con le stesse caratteristiche del fluido da FIP: colangite, pancreatite. Nei gatti affetti da pancreatite o colangite, è comune riscontrare ittero, febbre e perdita di peso. Il versamento addominale si presenta come un essudato non settico, spesso caratterizzato da un'elevata conta cellulare di neutrofili non degenerati. Generalmente in queste condizioni NON si evidenzia ipergammaglobulinemia.</p> <p>L'ecografia addominale e la misurazione dell'immunoreattività della lipasi pancreatica felina (fPLI) possono essere strumenti utili nella diagnosi.</p> <p>Le altre diagnosi differenziali possono essere distinte in base alle caratteristiche del versamento: i versamenti settici variano nel colore dal giallo chiaro al marrone chiaro e talvolta presentano un odore sgradevole, con un'elevata conta cellulare visibile già nella provetta (si veda la figura 14b), mentre la citologia mostra neutrofili degenerati e batteri intra ed extracellulari. I versamenti neoplastici sono più frequenti nei gatti di età superiore agli 8 anni, dove la FIP è molto rara, e la citologia è spesso suggestiva o diagnostica.</p>
Versamento toracico	<p>Con le medesime caratteristiche del fluido da FIP: colangite.</p> <p>Le altre diagnosi differenziali possono essere caratterizzate sulla base delle caratteristiche del versamento:</p> <p>Pitorace: colore che varia dal giallo chiaro al marrone chiaro-verdastro, spesso con odore sgradevole, consistenza densa e alta conta cellulare (Figura 14b). La citologia mostra neutrofili degenerati e batteri intra ed extracellulari.</p> <p>Linfoma mediastinico: ha la caratteristica di svilupparsi nel medesimo range di età della FIP. La citologia rivela cellule neoplastiche (linfociti-linfoblasti). Per la diagnosi possono essere necessari aspirati ecoguidati o biopsie dei tessuti interessati. Il 90% dei soggetti è FeLV positivo alla ricerca dell'antigene solubile p27.</p>
Neurologici	<p>Toxoplasmosi, Cryptococcosi, linfoma, malattie da accumulo, FeLV, FIV, meningite batterica e traumi (vedi testo) sono meno comuni della FIP. La toxoplasmosi colpisce vari organi, causando sintomi polmonari, gastrointestinali (diarrea), oculari, pancreatici ed epatici. L'anamnesi è cruciale per escluderle.</p>
Oculari	<p>Toxoplasmosi, Cryptococcosi, linfoma, FeLV (vedere testo)</p> <p>Tutte molto meno comuni della FIP.</p> <p>L'anamnesi può essere fondamentale nell'escluderle.</p>
Sistemici	<p>La diagnosi risulta particolarmente complessa. I segni clinici possono imitare numerose patologie, dai granulomi intestinali batterici alle neoplasie, rendendo spesso necessarie le biopsie per una corretta distinzione. La colangite linfocitica e la micobatteriosi sono due patologie che, benché frequentemente trascurate, richiedono una particolare attenzione.</p> <p>La colangite è generalmente associata a un aumento degli enzimi epatici (ALP - ALT). Può manifestarsi ittero e iperbilirubinemia.</p> <p>Nel caso di infezione da micobatteriosi, si possono osservare febbre, linfadenopatia, segni respiratori, presenza di masse addominali e uveite. I casi di micobatteriosi non presentano solitamente iperglobulinemia o un ridotto rapporto A/G, come avviene frequentemente nella FIP. La citologia può evidenziare i batteri acido-resistenti nei campioni tissutali, mentre la PCR risulta diagnostica.</p>

terale o bilaterale) che è la forma clinica iniziale più frequentemente osservata. A causa della natura sistemica della malattia, se la sintomatologia è inizialmente monolaterale è comune che anche l'altro occhio venga coinvolto in breve tempo (Figure 10 e 11). All'esame oftalmoscopico possono essere rilevate alterazioni del colore dell'iride, torbidità e detriti flocculanti nella camera anteriore, essudato fibrinoso, precipitati cheratici sulla faccia posteriore della cornea, discoria o anisocoria secondarie all'irite, perdita improvvisa della vista e ifema - ipopion^{1,2,23,24}.

I precipitati cheratici possono manifestarsi come depositi simili a «grasso di montone» sull'endotelio corneale ven-

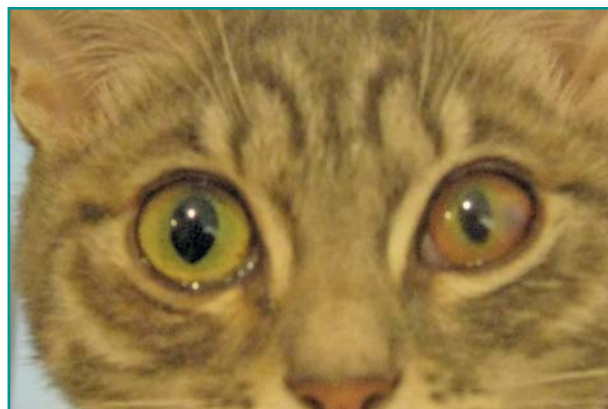


Figura 11 - Gatto con uveite monolaterale.

trale, mentre l'iride può apparire gonfia con una superficie nodulare o emorragica. La retinite è frequentemente associata ad altri segni clinici e si presenta con iporiflessia focale tappetale accompagnata da infiammazione locale e microemorragie dei vasi retinici (Tabella 2) (Figura 12). La corio-retinite può evidenziarsi con la presenza di una cuffia perivascolare retinica, indicativa di vasculite retinica conseguente all'infiltrazione di cellule infiammatorie, oppure in forma focale con aree gonfie perivascolari opache di corio-retinite piogranulomatosa, distacco lineare della retina, infiammazione vitreale e/o distacco retinico diffuso^{23,24}.

Importanti diagnosi differenziali includono la toxoplasmosi, la cryptococcosi, il linfoma e l'infezione da FIV e FeLV^{1,2,22,23}, per le quali tuttavia valgono le considerazioni fatte per le forme neurologiche (Tabella 3).

La FIP è considerata la causa più comune di uveite (dal 15 al 17%) dopo l'uveite idiopatica.

Altre manifestazioni cliniche

La FIP secca raramente si manifesta con coinvolgimento cutaneo, presentandosi sotto forma di lesioni nodulari o papule multiple che possono essere pruriginose o non pruriginose, causate da flebite dermica necrotizzante piogranulomatosa o vasculite^{2,27,28}.

Recentemente è stato documentato in un gatto un caso insolito di FIP caratterizzato da numerose lesioni cutanee pruriginose in rilievo distribuite lungo la testa e la schiena. L'esame necroscopico ha confermato che i no-

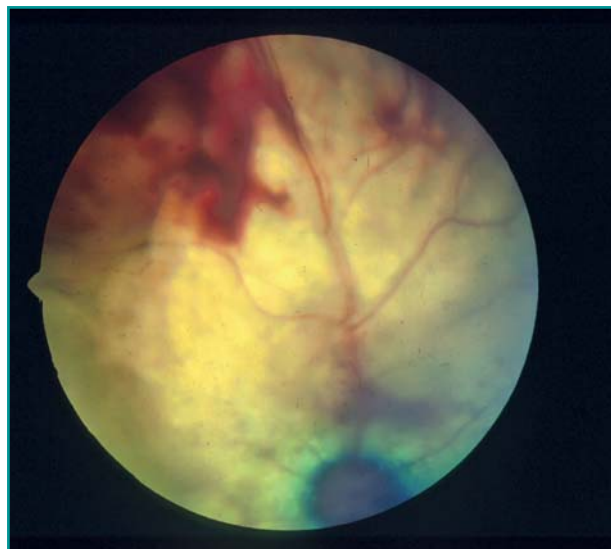


Figura 12 - Fondo dell'occhio di un gatto con uveite da FIP. Si notano emorragie e lesioni vascolari a manicotto.

duli papulari erano correlati alla FIP, supportando così la diagnosi iniziale. La patogenesi delle lesioni rimane poco chiara; si ipotizza che possano essere influenzate da fattori specifici dell'ospite. Una delle teorie suggerisce una reattività selettiva delle cellule endoteliali alle citochine sistemiche. Sebbene questa forma di FIP sia estremamente rara, deve essere considerata nelle diagnosi differenziali quando si osservano lesioni nodulari cutanee in gatti giovani²⁷.

Sono state inoltre segnalate la sindrome da fragilità cutanea²⁸ e il priapismo, descritto come risultato di alterazioni granulomatose nei tessuti circostanti il pene²⁹.

Parte 2. La diagnosi della Peritonite infettiva felina

Ad oggi non è disponibile un singolo test di laboratorio in grado di fornire una diagnosi *ante-mortem* certa di FIP, rendendo questa malattia una vera e propria sfida per il medico veterinario. L'approccio diagnostico nei confronti di questa patologia deve anzitutto considerare il segnalamento, l'anamnesi e i sintomi riscontrati alla visita clinica. I gatti con FIP sono essenzialmente giovani (più frequentemente tra i 6 mesi ed i 3 anni di età), spesso sono gatti di razza o arrivano da gattili, ricoveri o allevamenti, e presentano una storia di eventi stressanti. Secondo il "ABCD FIP Diagnostic Approach Tools" visionabile online [http://www.abcdcatsvets.org/wp-content/uploads/2022/02/FIP_diagnostic_tool_Dec21.pdf]¹ vi sono diversi criteri che possono essere utilizzati per confermare una diagnosi di FIP o per renderla molto probabile iniziando dalle analisi di base che possono includere un esame emocromocitometrico completo, la biochimica sierica, l'analisi delle urine e il test FeLV/FIV. Sebbene non vi siano reperti patognomici, molti gatti con FIP presentano delle alterazioni ematiche o biochimiche che possono aiutare nella diagnosi.

Nei gatti che hanno un versamento, il suo campionamento è l'esame più utile che si possa eseguire. I test sui versamenti hanno infatti un alto valore diagnostico e spesso permettono di differenziare il versamento da FIP da quello dovuto ad altre patologie come le forme settiche o neoplastiche. Se il versamento è scarso è possibile utilizzare la diagnostica per immagini (radiografia od ecografia) per confermarne la presenza e campionarlo.

Le alterazioni ematologiche non sono specifiche per la FIP, ma le anomalie comuni includono linfopenia, neutrofilia, a volte con spostamento a sinistra, e anemia normocromica normocitica da lieve a moderata.

ALTERAZIONI DI LABORATORIO: EMATOLOGICHE E BIOCHIMICHE

Le anomalie ematologiche e biochimiche sono frequenti nei gatti affetti da FIP, tuttavia, spesso risultano aspecifiche e comuni a molte altre patologie. Alcune alterazioni, però, si riscontrano con maggiore frequenza nei gatti con FIP, specialmente nella forma secca, e possono essere utili per completare il quadro diagnostico. Tra le anomalie più comuni si annoverano l'anemia (più frequentemente non rigenerativa normocromica normocitica, e in rari casi rigenerativa di tipo emolitica immuno-mediata), la linfopenia (principalmente nei gatti

con versamento), la neutrofilia e la trombocitopenia^{1,2,28,29,30,31}.

La linfopenia, osservata in circa il 50% dei gatti con FIP, può essere riscontrata più frequentemente nei gatti con versamento, mentre è riportata raramente nei gatti senza versamento.

La microcitosi è stata rilevata in più di un terzo dei gatti con FIP (35,1%; 66/188), ma oltre il 40% di questi gatti non era anemico (28/66; 42,4%)²⁹.

Alterazioni nel profilo biochimico sierico sono riscontrabili fino al 99% dei gatti affetti da FIP, secondo quanto riportato in letteratura^{1,2,28,29}. Tuttavia, la maggior parte di queste variazioni non è specifica. Fortemente suggestive possono risultare l'iperproteinemia e, in particolare, l'iperglobulinemia (che può manifestarsi anche in assenza di un aumento delle proteine sieriche totali). L'ipoalbuminemia è più comune nei gatti con versamento, mentre l'iperbilirubinemia si osserva maggiormente nei gatti con versamento⁸. Inoltre, a seconda del coinvolgimento degli organi, possono essere rilevati azotemia (più frequente nei gatti senza versamento) o innalzamenti delle attività degli enzimi epatici.

Il pattern elettroforetico da FIP è tipicamente caratterizzato da un aumento delle frazioni alfa α_2 - e γ -globuline, associato o meno ad ipoalbuminemia.

L'iperbilirubinemia è un parametro che dovrebbe far sospettare la FIP in assenza di emolisi e di un aumento dell'attività degli enzimi epatici, specialmente in presenza di segni clinici di malattia. L'aumento della bilirubina (>0,94 mg/dl) si verifica infatti nel 22-63% dei gatti affetti da FIP^{1,2,8,30,31,32,33}. In questi soggetti l'iperbilirubinemia è raramente il riflesso di una patologia epatica parenchimatosa causata dall'infiammazione epatica secondaria ai granulomi, casi nei quali si può osservare un concomitante aumento dei parametri epatici ALT, AST e ALP. Più frequentemente, essa è causata da una compromissione del metabolismo della bilirubina dovuta a elevati livelli di TNF-alfa, i quali riducono il trasporto e l'escrezione della bilirubina nel sistema biliare. Secondo una pubblicazione del 2016, i valori di ALT, AST e ALP erano normali rispettivamente nell'86%, 66% e 95% dei gatti con FIP⁸. Inoltre, è stato riscontrato che i livelli di bilirubina possono aumentare con il progredire della FIP e che tale aumento, insieme alla diminuzione della conta dei globuli rossi, rappresenta un segno prognostico sfavorevole³².

È importante evidenziare come l'assenza delle alterazioni elettroforetiche tipiche possa influenzare l'interpretazione dell'elettroforesi e la diagnosi di FIP.

ALTERAZIONI DELLE PROTEINE

L'elettroforesi delle proteine sieriche è un test indiretto utilizzato per supportare la diagnosi di peritonite infettiva felina. Uno dei risultati più comuni in corso di FIP è l'aumento della concentrazione totale di proteine nel siero (iperproteinemia), presente sia nella forma secca che umida. Tuttavia, questa variazione è osservata solo in circa il 50% dei gatti con FIP umida e nel 70% di quelli con FIP secca. Più utile per l'approccio diagnostico alla FIP è la rilevazione dell'aumento policlonale delle gammaglobuline, documentata in circa l'89%-95% dei gatti affetti. Inoltre, un aumento simultaneo di α_2 - e γ -globuline è considerato indicativo della FIP^{8,34,35,36,37,38}. L'aumento delle globuline è spesso accompagnato da ipoalbuminemia, che può essere attribuita sia al fatto che le albumine sono proteine di fase acuta negativa, sia alla conseguente iperglobulinemia che comporta una diminuzione compensatoria dei livelli di albumina. La combinazione di iperglobulinemia e ipoalbuminemia può portare a una mancata evidenza di iperproteinemia e a un basso rapporto albumina/globulina ($< 0,4$), parametro estremamente utile per valutare la probabilità di FIP nei singoli casi^{1,2}.

I valori di cut-off per il rapporto A:G nella diagnosi di FIP variano (il rapporto A:G normale è $> 1,0$), ma è stato suggerito che un rapporto A:G di $0,8$ rende la FIP molto improbabile. Sebbene questi valori di cut-off siano utili da considerare, molti autori non utilizzano un valore specifico ma esaminano il rapporto A:G insieme ad altri risultati diagnostici; più basso è il valore, maggiore diventa il sospetto di FIP, soprattutto se altri reperti sono coerenti con una diagnosi di FIP^{37,39,40,42}. Sebbene quindi il rapporto albumina/globulina (A:G) possa essere più utile della sola gammaglobulinemia o delle proteine totali, con cut-off potenzialmente utili per confermare ($< 0,4$) o escludere ($> 0,6-0,8$) la FIP^{1,2,37,38,39,40,42}, il suo valore dovrebbe essere interpretato insieme al segnalamento, anamnesi, altri parametri di laboratorio e metodi diagnostici molecolari^{1,2,42}.

Negli ultimi anni, è stato tuttavia osservato che un numero significativo di casi di FIP non presenta il tipico

modello elettroforetico descritto in letteratura. Molti gatti con FIP confermata tramite immunoistochimica hanno mostrato solo alcune delle alterazioni elettroforetiche tipiche della FIP o, in alcuni casi, nessuna alterazione³⁶. Uno studio ha dimostrato che l'iperproteinemia e l'ipergammaglobulinemia nei gatti con FIP sono meno evidenti, sia in termini di confronto statistico tra due intervalli temporali definiti sia rispetto agli intervalli di riferimento o all'analisi visiva. La ridotta frequenza della gammopatia osservata può quindi ridurre la sensibilità di questo test per la FIP. Una possibile spiegazione per questa riduzione delle alterazioni elettroforetiche potrebbe essere una variazione delle interazioni ospite-coronavirus, probabilmente dovuta a cambiamenti nell'immunogenicità virale e/o allo sviluppo di una diversa risposta immunitaria nella popolazione felina analizzata³⁶.

AGP-1: ALFA-1 GLICOPROTEINA ACIDA E LE PROTEINE DI FASE ACUTA

I gatti con FIP mostrano spesso livelli elevati di proteine di fase acuta (APP) nel siero^{43,44}, tuttavia, questi parametri da soli non sono patognomonicamente per la FIP. Livelli aumentati di Amiloide Sierica A (SAA) e aptoglobina (Hp) possono essere presenti anche in gatti con altre condizioni infiammatorie, neoplasie o in gatti sani infetti da FECV, rendendo questi APP poco utili per distinguere tra FIP e altre malattie simili, soprattutto in presenza di effusioni^{43,45,46}.

La glicoproteina acida alfa-1 sierica (AGP) è considerata uno dei marcatori infiammatori più rilevanti per la FIP. Come proteina di fase acuta, anche l'AGP può aumentare in qualsiasi condizione infiammatoria; tuttavia, i suoi incrementi sono più frequenti e significativi nel siero dei gatti affetti da FIP rispetto a quelli con altre patologie^{43,45,46,47,49}.

Nello specifico è l'entità dell'aumento ad essere utile per la diagnosi della malattia, con livelli elevati che migliorano l'indice di sospetto. Uno studio ha evidenziato che, quando la probabilità pre-test di FIP era alta (ossia, anamnesi e risultati clinici indicativi di FIP), già livelli moderati di AGP (1500-2000 mg/ml) riuscivano a discriminare i gatti con FIP da quelli senza FIP. Tuttavia, livelli sierici ancora più elevati di AGP (> 3000 mg/ml) possono supportare la diagnosi di FIP anche nei gatti con una bassa probabilità di malattia pre-test (ossia, anamnesi e risultati clinici non indicativi di FIP)⁴⁷.

Con l'eccezione di uno studio che ha utilizzato un metodo immunoturbidimetrico⁴⁷, la maggior parte dei lavori riguardanti il ruolo diagnostico dell'AGP per la diagnosi di FIP sono stati condotti utilizzando un kit di immunodiffusione radiale specifico per l'AGP felina, che però non è più disponibile da alcuni anni^{43,45}. Recente-

Un aumento marcato della concentrazione sierica di AGP è considerato uno strumento diagnostico per la FIP.

mente, sono stati sviluppati metodi ELISA per misurare l'AGP nel siero felino. Uno di questi metodi è stato validato per l'uso nel siero⁴⁸ ed ha dimostrato la sua importanza anche come predittore di guarigione dopo il trattamento antivirale.

Le caratteristiche principali da considerare in un versamento includono: aspetto, viscosità, peso specifico, contenuto proteico, conteggio cellulare e analisi microscopica.

VALUTAZIONE DEL FLUIDO NEI CASI DI VERSAMENTO NELLE CAVITÀ ORGANICHE

In presenza di versamento in una o più cavità organiche è di fondamentale importanza eseguire una valutazione accurata del fluido prelevato. Questo processo diagnostico non è solo rilevante per una accurata diagnosi di FIP, ma anche per la diagnosi di numerose patologie che includono come segno clinico la presenza di versamento addominale (es. peritonite settica, processi neoplastici, altre patologie infiammatorie e non infiammatorie). È quindi fondamentale la valutazione del versamento mediante esami di laboratorio complementari. L'ecografia è generalmente considerata più sensibile della radiografia per il rilevamento di piccoli volumi di liquido nel torace e nell'addome, ma ciò può dipendere da dove risiedono le sacche di liquido. Nei casi in cui si sospetti la FIP sulla base dei segni clinici generici si raccomanda un'ecografia ripetuta per identificare eventuali

versamenti di piccolo volume e, allo stesso modo, l'ecografia può essere utilizzata per guidare il campionamento di piccole sacche di liquido^{1,2,42}.

Il versamento va campionato ed esaminato il prima possibile, in particolare per quanto riguarda la componente cellulare. Il materiale prelevato va sempre suddiviso in almeno due provette: una da siero o senza preservanti, ed una con EDTA.

Già l'aspetto macroscopico del versamento indirizza verso la FIP nel caso l'essudato sia giallastro, viscoso, contenente fiocchi di fibrina, e sia batteriologicamente sterile (da confermare con batteriologico nei casi citologici dubbi). La viscosità del fluido è direttamente correlata alla quantità di proteine presenti. Per il medesimo motivo spesso il liquido si presenta molto schiumoso già durante il prelievo o se sottoposto ad agitazione (figura 14a) o forma coaguli parziali quando inserito in una provetta di siero. Il peso specifico è di solito superiore a 1025-1030.

Contenuto proteico: il contenuto proteico è elevato (tra 3 e 7 g/dL - > 35 g/L) e le proteine contenute sono rappresentate da proteine ad alto peso molecolare.

Tale contenuto può essere valutato con diverse metodiche:

- Il **test di Rivalta** è un esame semplice che può essere eseguito in ambulatorio. Si tratta essenzialmente di una valutazione grossolana del livello proteico del versamento. È poco probabile che si verifichino falsi negativi, ma più probabile che si verifichino falsi positivi (sensibilità 91,3%, specificità 65,5%). Questo test ha un elevato valore predittivo negativo, quindi un risultato negativo è utile e indica che è improbabile che il gatto abbia la FIP^{1,2,40}.

• Elettroforesi delle proteine del versamento

L'elettroforesi è un esame utile nella diagnosi di FIP anche quando eseguito sul fluido in quanto fornisce quadri quasi del tutto diagnostici. Il quadro tipicamente rilevabile in gatti con FIP è rappresentato da iperproteidemia, ipoalbuminemia ed iperglobulinemia con inversione del rapporto A/G ed aumento delle frazioni alfa 2 e gamma, come avviene nel siero. Solitamente il contenuto proteico del versamento è pari, o maggiore in molti casi, a quello del siero (figura 13c, d), significativamente maggiore rispetto ai gatti con altre malattie. Un contenuto proteico >35 g/litro è considerato il cut-off per una diagnosi di FIP⁴⁹.

I rapporti albumina/globulina superiori a 0,81 sono altamente predittivi per escludere una diagnosi di FIP (valore predittivo negativo (PV-) = 100%) mentre un rA/G < 0,4 ha un alto valore predittivo positivo. In alternativa, se l'albumina è superiore al 48% della proteina totale il PV- è stimato del 100%

Infine, se le gammaglobuline nel versamento costitui-

Procedura di esecuzione del test di Rivalta:

- porre 8-10 ml di acqua distillata in una provetta o in un contenitore di plastica.
- Aggiungere 2-3 gocce (20 µl) di aceto bianco all'acqua (se disponibile: Acido Acetico 90% da laboratorio)
- Deposare una goccia di versamento sulla parte superiore della soluzione.
- Osservare il comportamento della goccia.

Il test di Rivalta è considerato negativo se la goccia scompare. È positivo se la goccia rimane adesa alla superficie, mantiene la forma originale oppure precipita lentamente verso il fondo come in una nubecola di fumo.

test falsi positivi possono verificarsi in caso di peritonite batterica o di linfoma, ma l'abbinamento con la citologia è in grado di distinguere questi casi dalla FIP.

Nei gatti giovani (< 2 anni di età), dove la FIP è maggiormente prevalente, il test di Rivalta ha un valore predittivo positivo del 90%, dimostrando che un risultato positivo in questo sottogruppo di gatti, in particolare una volta esclusi linfoma e peritonite batterica, è utile ai fini diagnostici.

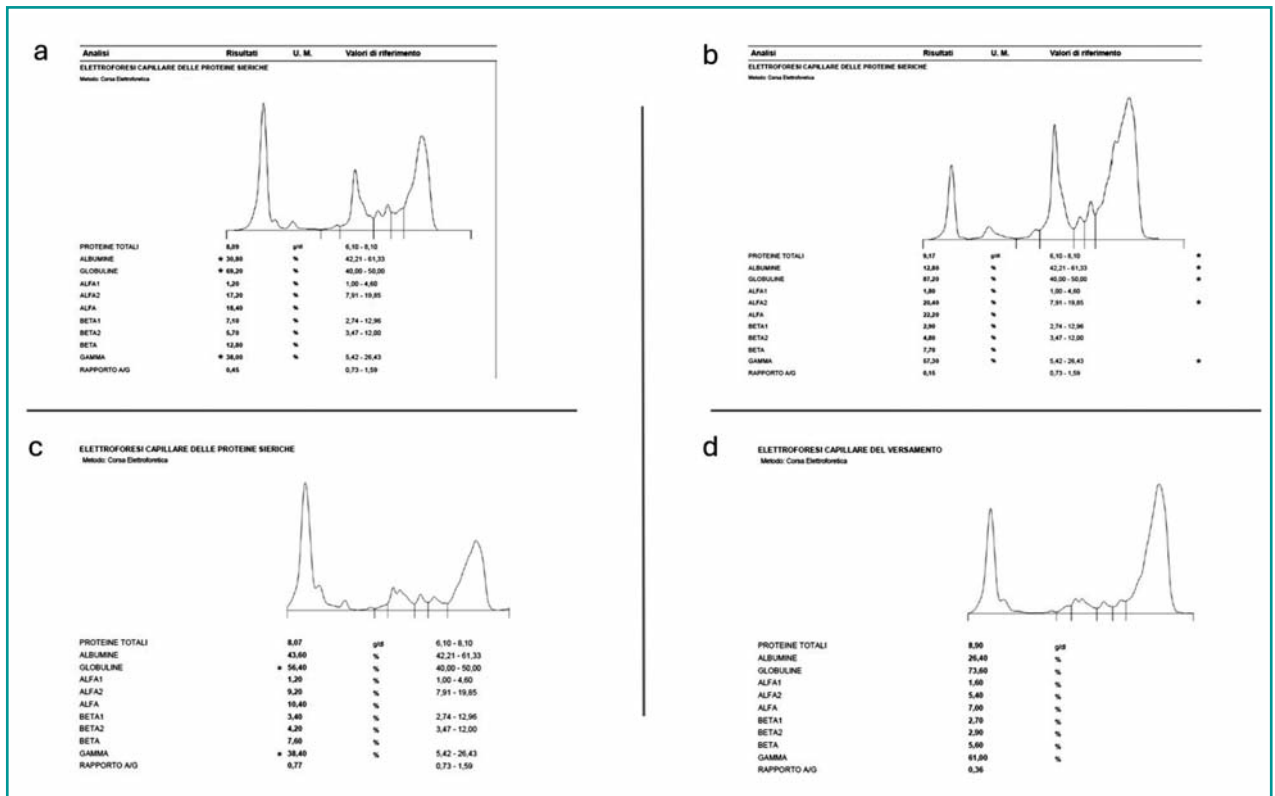


Figura 13a-b-c-d - a. Quadri elettroforetici in gatti con FIP.
a. Tipica elettroforesi sierica di un gatto con FIP, caratterizzata da un evidente picco in alfa2 e da un picco policlonale, ancora più evidente, in gamma.
b. QPE sierico con presenza di un elevato picco in alfa2 ed ipoalbuminemia
c. d. Elettroforesi su siero e su versamento. Gatto Maine Coon M 4 aa con FIP essudativa. Si notino le similitudini tra le due elettroforesi.

scono meno del 32%, c'è una probabilità del 96% che il versamento non sia dovuto alla FIP, mentre una gamma globulina superiore al 32% ha un PV+ del 100% indicando che il versamento è molto probabilmente dovuto alla FIP^{1,2,7,40,50}.

• **Esame citologico del versamento**^{1,2,49}

La citologia fornisce un quadro spesso aspecifico, ma che, in presenza di segni clinici compatibili, di altre alterazioni di laboratorio fortemente suggestive di FIP, e dell'aspetto macroscopico sopra citato, diventa quasi patognomonico per questa patologia. la conta cellulare dei versamenti dovuti a FIP è spesso relativamente bassa, di solito inferiore a $5 \times 10^9/L$, classificandoli come trasudati ad alto contenuto proteico od essudati non settici; tuttavia, seppur raramente, la conta cellulare può essere più alta, arrivando fino a circa $20 \times 10^9/L$ cellule. L'esame citologico deve essere sempre eseguito e aiuterà a differenziare da altre cause come il linfoma o altre infezioni (ad esempio, infezioni batteriche). il quadro citologico indica tipicamente una natura piogranulomatosa con macrofagi, neutrofilo non degenerati e pochi lin-

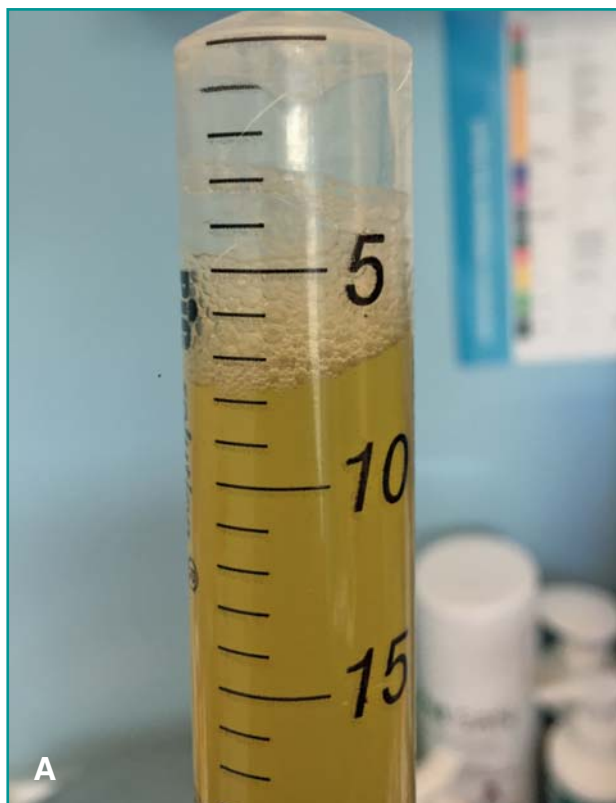
fociti, a cui si associa spesso l'evidenza di un fondo proteico eosinofilo zollato (rosato-rosso). Nelle fasi acute (iniziali) della malattia è possibile che le cellule presenti siano esclusivamente neutrofilo non degenerati, mentre in fasi più croniche, le cellule presenti possono essere principalmente macrofagi e piccoli linfociti, con un numero ridotto di neutrofilo (Figura 15).

L'esame citologico è un esame essenziale in corso di versamento. Esso consente di escludere altre cause: la neutrofilia, i neutrofilo tossici e i batteri intracellulari in un campione indicano una peritonite/pleurite batterica; mentre grandi linfoblasti con nucleoli prominenti indicano un linfoma.

Ulteriori analisi

• **Rapporto LDH/TNCC**⁵¹

Se gli esami eseguiti di routine sul versamento non chiariscono la diagnosi, un test utile è la misurazione del rapporto tra LDH e cellule nucleate nel versamento (LDH/TNCC). La lattato deidrogenasi (LDH) è tipicamente elevata (>300

**Figura 14ab**

a. Aspetto macroscopico di un versamento da FIP. Si nota il colore giallo carico, l'aspetto sublimpido, e l'abbondante schiuma già presente in siringa al momento del prelievo.

b. Aspetto macroscopico di un versamento fortemente corpuscolato di un gatto con piotorace.

UI/L) nei versamenti causati dalla FIP poiché viene rilasciata dalle cellule infiammatorie, analogamente ad altri tipi di versamenti. Tuttavia, la conta totale delle cellule nucleate (TNCC) del liquido è generalmente bassa in questa malattia. È stato ipotizzato e confermato che il rapporto LDH/TNCC sia più alto nei versamenti di gatti con FIP rispetto ad altri tipi di versamento. Un rapporto LDH/TNCC superiore a 0,72 ottimizza la diagnosi corretta della FIP, con una sensibilità e specificità del 79%. Un rapporto superiore a 7,54 indica una probabilità sei volte maggiore di FIP rispetto ad altre malattie. Soglie più basse (0,54 e 2,27) presentano una sensibilità e specificità più elevate (circa l'82%) e indicano una probabilità di avere FIP superiore a dieci volte quando vengono rilevate ulteriori alterazioni compatibili con la FIP nel sangue, nei tessuti o nel versamento⁵¹.

Il rapporto tra LDH e cellule nucleate nel versamento (LDH/TNCC) risulta molto elevato nei gatti con FIP rispetto a quelli con versamenti di altra natura.

• AGP nel versamento

La misurazione dell'AGP nei versamenti può essere utile per distinguere i gatti affetti da FIP da quelli con altre patologie. Alcuni autori suggeriscono, in caso di so-

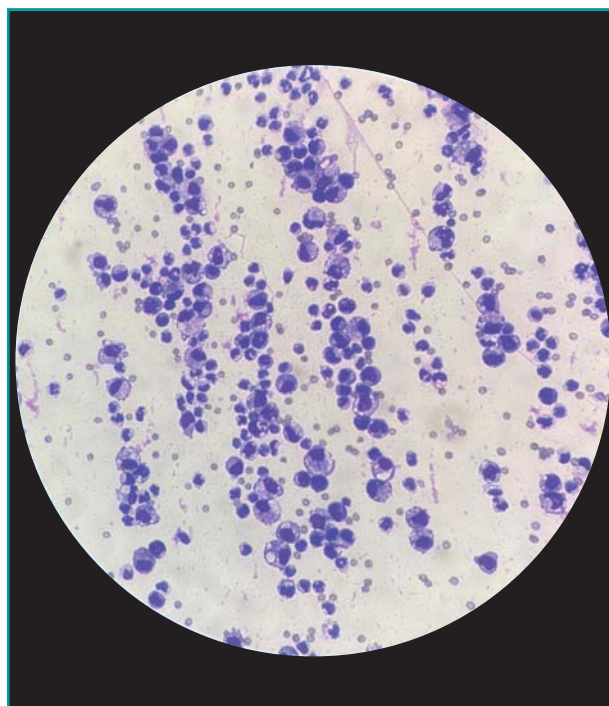


Figura 15 - Esame citologico di un versamento in corso di forma mista effusiva/non effusiva. Presenza di un fondo proteinaceo eosinofilo con molti macrofagi, neutrofili scarsamente degenerati e rarissimi piccoli linfociti.

spetta FIP effusiva, di misurare l'AGP nel versamento piuttosto che nel siero o, per ottenere informazioni diagnostiche più complete, misurare l'AGP sia nel siero che nei versamenti⁴⁸. In particolare, l'AGP può essere utilizzato come test di conferma quando sono presenti altri reperti coerenti con la FIP (ad esempio, fluido giallastro e appiccicoso, aspetto grossolano del fluido, alto contenuto proteico, alto rapporto LDH:TNCC e citologia infiammatoria non specifica) oppure può fungere da marcatore discriminante per la FIP quando sono presenti alcuni, ma non tutti, i risultati sopra elencati⁴⁸. Nel versamento, tuttavia, è necessaria particolare attenzione poiché le concentrazioni di AGP risultano essere inferiori rispetto ai sieri, probabilmente a causa della diluizione dovuta alle quantità aggiuntive di liquidi che fluiscono nelle cavità organiche durante il processo infiammatorio⁴⁸. Per questo motivo, alti valori di AGP nel versamento rafforzano il sospetto di FIP, in particolare dopo aver escluso, tramite citologia, processi settici e/o neoplastici.

• **Conta totale delle cellule nucleate**

Un altro test che si basa sull'abbondanza di proteine nei versamenti di gatti con FIP è la misurazione della differenza (delta) tra le conte di cellule nucleate (delta total nucleated cell count o Δ TNC) ottenute nei due canali di conta di alcuni analizzatori ematologici laser (es: Sysmex XT-2000iV, Sysmex XN-V). In presenza di elevate proteine, a contatto con il reagente utilizzato nel canale BASO, le cellule vengono intrappolate in coaguli di fibrina e quindi non vengono più contate dallo strumento e il numero di cellule risulta più ridotto rispetto a quelle misurate con l'altro reagente. Pertanto, il rapporto tra le conte effettuate nei due canali (Δ TNC) è più alto nei gatti con FIP rispetto ai sani gatti e la sua misurazione ha una buona accuratezza diagnostica^{52,53}

Un risultato positivo della FCoV RT-PCR non è conclusivo per la FIP, ma alti livelli di FCoV in gatti con sintomi coerenti con la FIP indicano una possibile diagnosi. Un risultato negativo non esclude la FIP poiché i livelli di FCoV possono essere troppo bassi o distribuiti in modo variabile nel campione esaminato.

SIEROLOGIA

Il problema principale dei test anticorpali risiede nel fatto che sia il FECV che il FIPV inducono una risposta anticorpale identica, rendendo impossibile distinguere tra anticorpi diretti contro l'uno o l'altro virus⁵⁴. Inoltre, gatti clinicamente sani esposti al FECV possono presentare titoli anticorpali compresi tra 1:100 e 1:400, va-

lori che possono essere rilevati anche in soggetti affetti da FIP. In genere, un titolo anticorpale elevato (pari o superiore a 1:400) è associato all'eliminazione fecale del FCoV⁵⁵.

Sono stati anche analizzati i valori predittivi positivi e negativi di queste tecniche. Uno studio di Hartmann et al.⁴⁰ ha valutato diversi test diagnostici per la FIP, riscontrando una prevalenza della malattia del 51% nella forma effusiva e del 28% in quella secca. La rilevazione di anticorpi anti-coronavirus ha mostrato un valore predittivo positivo di 0,44 e negativo di 0,90, mentre la presenza di titoli superiori a 1:1.600 ha aumentato i valori predittivi rispettivamente a 0,94 e 0,88. Pertanto, solo in caso di titoli anticorpali molto elevati (>1:1.600) può rendersi plausibile una diagnosi di FIP

REVERSE TRANSCRIPTASE POLYMERASE CHAIN REACTION (RT-PCR)

Questa tecnica permette di rilevare la presenza o l'assenza dell'acido nucleico virale in un determinato campione. È possibile utilizzare vari campioni per identificare il materiale genetico del FCoV, tra cui feci, sangue, versamenti, tessuti, umor acqueo e liquido cefalorachidiano.

L'interpretazione dei risultati ottenuti tramite indagini di biologia molecolare dipende sia dal tipo di campione analizzato che dalla metodica impiegata.

- **Sangue:** si possono analizzare sangue intero, siero, plasma o buffy coat, ma questo tipo di campione è poco indicato per diagnosticare la FIP, poiché la viremia causata da FIPV è spesso già conclusa al momento della comparsa dei sintomi. Inoltre, anche nei gatti clinicamente sani è possibile riscontrare viremia da FECV, limitando così l'affidabilità diagnostica della metodica⁵⁶.
- **Versamenti:** sebbene la maggior parte dei gatti con FIP presentino un versamento positivo, sono possibili falsi negativi⁵⁷. Anche i falsi positivi sono possibili, ad esempio in presenza di patologie neoplastiche³⁷. La specificità della RT-PCR su versamenti è elevata, ma bisogna considerare che anche minime quantità di RNA virale, eventualmente presenti per effetto dell'infiammazione, possono essere rilevate⁵. Pertanto, un risultato positivo tende a confermare la diagnosi di FIP, mentre un risultato negativo non la esclude.
- **Tessuti:** un recente studio ha indagato la presenza di RNA virale in tessuti prelevati post-mortem da gatti affetti e non affetti da FIP. Il 90,4% dei campioni dei gatti con FIP è risultato positivo alla qRT-PCR, contro il 7,8% dei gatti sani, i cui campioni mostravano cariche virali inferiori⁵⁹. L'aspirato linfonodale, soprattutto dai linfonodi mesenterici, è stato proposto come campione utile per la diagnosi ante-mortem della forma secca di FIP, con una sensibilità del 90% e una specificità del 96,1%⁶⁰.

- Liquido cefalorachidiano (LCR): la sensibilità e la specificità della RT-PCR su LCR variano in base alla presenza di sintomi neurologici. In generale, la specificità è del 100% e la sensibilità del 50%, ma in presenza di segni neurologici compatibili con FIP, la sensibilità sale all'85,7%⁶¹.
- Feci: il materiale fecale non è utile ai fini diagnostici, poiché molti gatti sani eliminano FCoV con le feci. Tuttavia, può servire a monitorare la circolazione del virus nell'ambiente⁵⁶.

Attualmente, le metodiche molecolari non sono in grado di discriminare tra FECV e FIPV, poiché non sono ancora stati identificati marker genetici associati in modo univoco alla virulenza. In passato, si è ipotizzato di diagnosticare la FIP attraverso la ricerca di specifiche mutazioni nel gene S, in particolare la sostituzione M1058L (metionina con leucina in posizione 1058) e, meno frequentemente, S1060A (serina con alanina in posizione 1060)⁶². Nel caso dei tessuti, l'identificazione della mutazione nel gene S migliora leggermente la specificità diagnostica (dal 92,6% al 94,4%), mentre nei versamenti la specificità resta invariata al 97,9%. Tuttavia, la sensibilità si riduce significativamente rispetto alla semplice ricerca di FCoV, sia nei tessuti (da 89,8% a 80,9%) che nei versamenti (da 78,4% a 60%), limitando così l'utilità di questa tecnica⁵⁹. Studi successivi hanno dimostrato che tale approccio non consente di distinguere efficacemente i gatti con FIP da quelli infettati da FCoV ma clinicamente sani, poiché la

mutazione è associata alla diffusione sistemica del virus, e non direttamente allo sviluppo della patologia⁶². Inoltre, di recente è stato identificato un nuovo ceppo di FCoV (FCoV-23) a Cipro⁶³, che rappresenta una variante emergente del coronavirus felino associata a gravi epidemie di FIP. Tuttavia, al momento esistono pochissimi studi scientifici su questo virus, e mancano completamente studi clinico-diagnostici validati. Pertanto, l'impiego di test specifici per la ricerca di FCoV-23 non è attualmente raccomandabile nella pratica clinica, in attesa di dati affidabili sulla sua reale diffusione, patogenicità e rilevanza clinica.

IMMUNOISTOCHEMICA

Attualmente, l'immunoistochimica (IHC) rappresenta il gold standard per la diagnosi della FIP. Questo esame consente di rilevare la presenza di antigeni virali nei tessuti, localizzati all'interno dei macrofagi presenti nelle lesioni di tipo granulomatoso. Ciò è reso possibile grazie all'impiego di anticorpi marcati capaci di legarsi agli antigeni del FCoV, legame che viene successivamente visualizzato tramite specifiche reazioni enzimatiche. Tuttavia, è importante considerare la possibilità di falsi negativi, dovuti a fattori come la scarsa qualità del campione, la distribuzione multifocale delle lesioni o la qualità dei reagenti impiegati⁵⁴. Queste criticità limitano l'affidabilità delle biopsie ottenute mediante tru-cut o ago aspirato per una diagnosi ante-mortem di FIP⁶⁴.

PUNTI CHIAVE

- Nonostante le molte ricerche sulla biologia del virus causale della malattia, il FCoV, la FIP rimane una malattia poco conosciuta e potenzialmente frustrante.
- La FIP colpisce tipicamente i gatti di <3 anni di età, con un secondo picco, molto meno frequente, di prevalenza nei gatti geriatrici; tuttavia, possono essere colpiti gatti di qualsiasi età.
- La FIP secca è causata da granulomi o depositi di immunocomplessi e può manifestarsi con disfunzione d'organo, uveite, segni neurologici, febbre, anemia e/o letargia. I gatti con FIP umida possono avere ascite o versamento pleurico oltre ai segni sopra menzionati. La presentazione clinica può variare da lieve a pericolosa per la vita e coinvolgere quasi tutti i sistemi di organi.
- Molti gatti con FIP sono febbrili, e la febbre ha tipicamente un andamento ondulante ed è persistente.
- Le alterazioni delle sieroproteine riportate in letteratura rendono l'elettroforesi utile per diagnosticare la FIP, ma la loro assenza non la esclude.
- Le concentrazioni della proteina della fase acuta (in particolare la α -1- glicoproteina acida) >3000 μ g/mL sono di supporto, ma non definitive, per la diagnosi.
- La FIP umida è spesso facilmente diagnosticata attraverso l'esame del versamento.
- L'istopatologia e la rilevazione immunoistochimica del coronavirus all'interno delle lesioni sono il gold standard per la diagnosi di FIP, ma la raccolta di campioni di tessuto è spesso impraticabile a causa della necessità di anestesia e chirurgia.

Feline Infectious Peritonitis: clinical signs and diagnosis

Summary

Feline infectious peritonitis (FIP) is a disease affecting wild and domestic cats, caused by the feline infectious peritonitis virus (FIPV). Found worldwide, FIP occurs when feline enteric coronavirus (FeCV) becomes virulent and infects macrophages, triggering an immune response. FIP has two main forms: effusive/wet and non-effusive/dry, with some cats transitioning between forms. Wet FIP is an acute disease developing 4-6 weeks after stress, progressing rapidly, characterized by hypersensitivity reactions and high viral replication. Dry FIP occurs after a partial immune response, with incubation varying from months to years. It involves delayed hypersensitivity reactions and low viral replication, causing granuloma formation in organs. FIP patients often present clinicians with diagnostic challenges due to the diverse clinical presentations for this disease, which often mimics other illnesses. Currently, definitive diagnosis of FIP requires consistent clinical signs and a positive result from many different tests

BIBLIOGRAFIA

1. Tasker S, Addie D, Egberink H, *et al.* Feline Infectious Peritonitis: European Advisory Board on Cat Diseases Guidelines. *Viruses* Aug 31;15(9):1847, 2023.
2. Thayer V, Gogolski S, Felten S, *et al.* 2022 AAEP/EveryCat Feline infectious peritonitis diagnosis guidelines. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 24(9): 905-933, 2022.
3. Poland AM, Vennema H, Foley JE, *et al.* Two related strains of feline infectious peritonitis virus isolated from immunocompromised cats infected with a feline enteric coronavirus. *Journal of Clinical Microbiology* 34, 3180-3184, 1996.
4. Pedersen, N.C. A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963-2008. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 11, 225-258, 2009.
- 4b. Pedersen NC. 2023 - Neurological Ocular FIP - Sock it to fip. 2023. <https://www.sockfip.org/2021-dr-pedersen-new-years-update-neurological-ocular-fip/23> - Neurological Ocular FIP - Sock it to fip.
5. Shiba N, Maeda K, Kato H, *et al.* Differentiation of feline coronavirus type I and II infections by virus neutralization test. *Veterinary Microbiology* 124, 348-352, 2007.
6. Addie DD, Jarrett O. Control of feline coronavirus infection in kittens. *Veterinary Record* 1990, 126, 164.
7. Hartmann K. Feline infectious peritonitis. *Veterinary clinics of North America. Small animal practice* 35: 39-79, 2005.
8. Riemer F, Kuehner KA, Ritz S, *et al.* Clinical and laboratory features of cats with feline infectious peritonitis - a retrospective study of 231 confirmed cases (2000-2010). *Journal of Feline Medicine & Surgery* 18: 348-356, 2016.
9. de Groot-Mijnes JD, van Dun JM, van der Most RG, *et al.* Natural history of a recurrent feline coronavirus infection and the role of cellular immunity in survival and disease. *Journal of Virology* 79, 1036-1044, 2005.
10. Giordano A, Paltrinieri S. Interferon-gamma in the serum and effusions of cats with feline coronavirus infection. *The Veterinary Journal* 180, 396-398, 2009.
11. Spencer SE, Knowles T, Ramsey IK, *et al.* Pyrexia in cats: Retrospective analysis of signalment, clinical investigations, diagnosis and influence of prior treatment in 106 referred cases. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 19, 1123-1130 2017.
12. Ritz S, Egberink H, Hartmann K, Effect of feline interferon-omega on the survival time and quality of life of cats with feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, 1193-1197, 2007.
13. Baek S, Jo J, Song K, *et al.* Recurrent pericardial effusion with feline infectious peritonitis in a cat. *Journal of Veterinary Clinics* 34, 437-440, 2017.
14. Harvey CJ, Lopez JW, Hendrick MJ. An uncommon intestinal manifestation of feline infectious peritonitis: 26 cases (1986-1993). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 209, 1117-1120, 1996.
15. Kipar A, Koehler K, Bellmann S, *et al.* Feline infectious peritonitis presenting as a tumour in the abdominal cavity. *Veterinary Record* 144, 118-122 1999.
16. Hugo TB, Heading KL. Prolonged survival of a cat diagnosed with feline infectious peritonitis by immunohistochemistry. *Canadian Veterinary Journal* 56: 53-58, 2015.
17. Cohen TM, Blois, S. Vince AR. Fatal extraintestinal toxoplasmosis in a young male cat with enlarged mesenteric lymph nodes. *Canadian Veterinary Journal* 57, 483-486, 2016.
18. O'Halloran C, Gunn-Moore D. Mycobacteria in cats: An update. *Practice* 39, 399-406, 2017.
19. Bo S, Merlo M, Serrao S, *et al.* Peritonite Infettiva Felina: un caso atipico con coinvolgimento intestinale. *Medicina felina, Anno 1, n. 2, 3-7, 2001.*
20. Rissi DR. A retrospective study of the neuropathology and diagnosis of naturally occurring feline infectious peritonitis. *The Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 30, 392-399, 2018.
21. Crawford AH, Stoll AL, Sanchez-Masian D, *et al.* Clinicopathologic Features and Magnetic Resonance Imaging Findings in 24 Cats With Histopathologically Confirmed Neurologic Feline Infectious Peritonitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 31, 1477-1486, 2017.
22. Grapes NJ, Taylor-Brown FE, Volk HA, *et al.* Clinical reasoning in feline vestibular syndrome: Which presenting features are the most important? *Journal of Feline Medicine & Surgery* 23, 669-678, 2021.
23. Jinks MR, English RV, Gilger BC. Causes of endogenous uveitis in cats presented to referral clinics in North Carolina. *Veterinary Ophthalmology* 19, 30-37. [CrossRef] [PubMed], 2016.
24. Wegg ML, Jeanes EC, Pollard D, *et al.* Multicenter retrospective study into endogenous causes of uveitis in cats in the United Kingdom: Ninety two cases. *Veterinary Ophthalmology* 24, 591-598, 2021.
25. Dubey JP, Cerqueira-Cézar CK, Murata FHA, *et al.* All about toxoplasmosis in cats: the last decade *Veterinary Parasitology*, Jul;283:109-145, 2020.
26. Pennisi MG, Hartmann K, Lloret A. Cryptococcosis in cats: ABCD guidelines on prevention and management, *Journal of Feline Medicine & Surgery* Jul;15(7):611-8, 2013.
27. Redford T, Al-Dissi AN. Feline infectious peritonitis in a cat presented because of papular skin lesions. *Canadian Veterinary Journal* 60: 183-185. 905_933, 2019.
28. Trotman TK, Mauldin E, Hoffmann V, *et al.* Skin fragility syndrome in a cat with feline infectious peritonitis and hepatic lipidosis. *Veterinary Dermatology* 18: 365-369, 2007.
29. Rota A, Paltrinieri S, Jussich S, *et al.* Priapism in a castrated cat associated with feline infectious peritonitis. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 10: 181-184, 2008.
30. Tasker S. Diagnosis of feline infectious peritonitis: Update on evidence supporting available tests. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 20(3), 228-243, 2018.
31. Sparkes AH, Gruffydd-Jones TJ, Harbour DA. Feline infectious peritonitis: A review of clinicopathological changes in 65 cases, and a critical assessment of their diagnostic value. *Veterinary Record* 129, 209-212. [CrossRef] 1991.
32. Sparkes AH, Gruffydd-Jones TJ, Harbour DA. An appraisal of the value of laboratory tests in the diagnosis of feline infectious peritonitis. *Journal of the American Animal Hospital Association* 30, 345-350, 1994.
33. Norris JM, Bosward KL, White JD, *et al.* Clinicopathological findings associated with feline infectious peritonitis in Sydney, Australia: 42 cases (1990-2002). *Aust. The Veterinary Journal* 83, 666-673, 2005.
34. Paltrinieri S, Comazzi S, Spagnolo V, *et al.* Laboratory changes consistent with feline infectious peritonitis in cats from multicat environments.

- Journal of veterinary medicine. A, Physiology, pathology, clinical medicine 49, 503-510, 2002.
35. Paltrinieri S, Grieco V, Comazzi S, *et al.* Laboratory profiles in cats with different pathological and immunohistochemical findings due to feline infectious peritonitis (fip). *Journal of Feline Medicine & Surgery* 3, 149-159, 2001.
 36. Stranieri A, Giordano A, Bo S, *et al.* Frequency of electrophoretic changes consistent with feline infectious peritonitis in two different time periods (2004-2009 vs 2013-2014). *Journal of Feline Medicine and Surgery* 1,1-8, 2016.
 49. Giori L, Giordano A, Giudice C, *et al.* Performances of different diagnostic tests for feline infectious peritonitis in challenging clinical cases. *Journal of Small Animal Practice* 52, 152-157. [CrossRef] [PubMed], 2011.
 37. Stranieri A, Giordano A, Paltrinieri S, *et al.* Comparison of the performance of laboratory tests in the diagnosis of feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 30, 459-463. [CrossRef] [PubMed] 1, 2018.
 38. Giordano A, Spagnolo V, Colombo A, *et al.* Changes in some acute phase protein and immunoglobulin concentrations in cats affected by feline infectious peritonitis or exposed to feline coronavirus infection. *The Veterinary Journal* 167, 38-44. [CrossRef], 2004.
 39. Jeffery U, Deitz K, Hostetter S. Positive predictive value of albumin: Globulin ratio for feline infectious peritonitis in a mid-western referral hospital population. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 14, 903-905, 2012.
 40. Hartmann K, Binder C, Hirschberger J, *et al.* Comparison of different tests to diagnose feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17, 781-790, 2003.
 41. Taylor SS, Tappin SW, Dodkin SJ, *et al.* Serum protein electrophoresis in 155 cats. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 12, 643-653. [CrossRef], 2010.
 42. Tasker S. Diagnosis of feline infectious peritonitis: Update on evidence supporting available tests. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 20, 228-243, 2018.
 43. Hazuchova K, Held S, Neiger R. Usefulness of acute phase proteins in differentiating between feline infectious peritonitis and other diseases in cats with body cavity effusions. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 19, 809-816, 2017.
 44. Felten S, Hartmann K. Diagnosis of feline infectious peritonitis: a review of the current literature. *Viruses* 11: 1068, 2019.
 45. Duthie S, Eckersall PD, Addie DD, *et al.* Value of alpha 1-acid glycoprotein in the diagnosis of feline infectious peritonitis. *Veterinary Record* 141, 299-303, 1997.
 46. Giordano A, Spagnolo V, Colombo A, *et al.* Changes in some acute phase protein and immunoglobulin concentrations in cats affected by feline infectious peritonitis or exposed to feline coronavirus infection. *The Veterinary Journal* 167, 38-44. [CrossRef] [PubMed], 2004.
 47. Paltrinieri S, Giordano A, Tranquillo V, *et al.* Critical assessment of the diagnostic value of feline alpha1-acid glycoprotein for feline infectious peritonitis using the likelihood ratios approach. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 19, 266-272, 2007.
 48. Romanelli P, Bertazzolo W, Prisciandaro A, *et al.* Measurement of Feline Alpha-1 Acid Glycoprotein in Serum and Effusion Using an ELISA Method: Analytical Validation and Diagnostic Role for Feline Infectious Peritonitis. *Pathogens* 13, 289, 2024.
 49. Paltrinieri S, Parodi MC, Cammarata G. In vivo diagnosis of feline infectious peritonitis by comparison of protein content, cytology, and direct immunofluorescence test on peritoneal and pleural effusions *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation: Official Publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians Inc.* 11(4): 358-361, 1999.
 50. Shelly SM, Scarlett-Kranz J, Blue JT. Protein electrophoresis on effusions from cats as a diagnostic test for feline infectious peritonitis. *Journal of the American Animal Hospital Association* 24, 495-500, 1998.
 51. Romanelli P, Paltrinieri S, Bonfanti U, *et al.* Utility of the Ratio between Lactate Dehydrogenase (LDH) Activity and Total Nucleated Cell Counts in Effusions (LDH/TNCC Ratio) for the Diagnosis of Feline Infectious Peritonitis (FIP). *Animals* Aug 31;12(17):2262, 2022.
 52. Giordano A, Stranieri A, Rossi G, Paltrinieri S. Diagnosing feline infectious peritonitis using the Sysmex XT-2000iV based on frozen supernatants from cavity effusions. *Vet Clin Pathol.* Jun;44(2):295-302, 2015
 53. Lopes R, Sampaio F, Lima de Carvalho H, *et al.* Feline Infectious Peritonitis Effusion Index: A Novel Diagnostic Method and Validation of Flow Cytometry-Based Delta Total Nucleated Cells Analysis on the Sysmex XN-1000V®. *Vet Sci Nov* 13;11(11):563, 2024
 54. Pedersen NC. An update on feline infectious peritonitis: diagnostics and therapeutics. *Veterinary Journal* 201(2), 133-141, 2014.
 55. Pedersen NC, Allen CE, Lyons LA. Pathogenesis of feline enteric coronavirus infection. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 10(6), 529-541, 2008.
 56. Fish EJ, Diniz P, Juan YC, *et al.* Cross-sectional quantitative RT-PCR study of feline coronavirus viremia and replication in peripheral blood of healthy shelter cats in Southern California. *Journal of feline medicine and surgery*, 20(4), 295-301, 2018.
 57. Longstaff L, Porter E, Crossley VJ, *et al.* Feline coronavirus quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction on effusion samples in cats with and without feline infectious peritonitis. *Journal of feline medicine and surgery* 19(2), 240-245, 2017.
 58. Addie DD, Paltrinieri S, Pedersen NC. Recommendations from workshops of the second international feline coronavirus/feline infectious peritonitis symposium. *Journal of feline medicine and surgery* 6(2), 125-130, 2004.
 59. Barker EN, Stranieri A, Helps CR, *et al.* Limitations of using feline coronavirus spike protein gene mutations to diagnose feline infectious peritonitis. *Veterinary Research* 48(1), 60, 2017.
 59. Dunbar D, Kwok W, Graham E, *et al.* Diagnosis of noneffusive feline infectious peritonitis by reverse transcriptase quantitative PCR from mesenteric lymph node fine-needle aspirates. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 21(10), 910-921, 2019.
 60. Doenges SJ, Weber K, Dorsch R, Fux R, Fischer A, *et al.* Detection of feline coronavirus in cerebrospinal fluid for diagnosis of feline infectious peritonitis in cats with and without neurological signs. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 18(2), 104-109, 2016.
 61. Chang HW, Egberink HF, Halpin R, *et al.* Spike protein fusion peptide and feline coronavirus virulence. *Emerging Infectious Diseases* 18(7), 1089-1095, 2012.
 62. Porter E, Tasker S, Day MJ, *et al.* Amino acid changes in the spike protein of feline coronavirus correlate with systemic spread of virus from the intestine and not with feline infectious peritonitis. *Veterinary research* 45(1), 49, 2014.
 63. Warr A, Attipa C, Gunn-Moore D, *et al.* FCoV-23 causing FIP in a cat imported to the UK from Cyprus. *The Veterinary record*, 193(10), 414-415, 2023.
 64. Giordano A, Paltrinieri S, Bertazzolo W, *et al.* Sensitivity of Tru-cut and fine needle aspiration biopsies of liver and kidney for diagnosis of feline infectious peritonitis. *Veterinary Clinical Pathology* 34(4), 368-374, 2005.