

Anno 15

Numero 1

2011

Rassegna di Medicina Felina



Associazione

Italiana

Veterinari

PAtologia

FElina

In questo numero:

Cardiomiopatia aritmogena del
ventricolo destro nel gatto (ARVC):
una patologia sottostimata

Virus dell'immunodeficienza felina (FIV):
terapia antivirale

Cellule staminali tumorali: un innovativo
target farmacologico per il carcinoma
mammario felino e in oncologia comparata

RASSEGNA DI MEDICINA FELINA

Direttore Responsabile
Raffaella Bestonso
Direttore scientifico
Fausto Quintavalla
Progetto Grafico
Fabrizio Calzetti
Fotocomp. impaginazione
EDITION 2001
Stampa
Stamperia S.c.r.l.
Pubblicità
Fabrizio Calzetti
Tel. 0521/657969
Cell. 339/2373530

AIVPAFE

Associazione Italiana Veterinari Patologia
Felina

affiliata a:

AIVPA

Associazione Italiana Veterinari
Piccoli Animali

ISFM

International Society of Feline Medicine

Comitato scientifico:

Alfredo Buonaccorsi

Facoltà di Medicina Veterinaria di Pisa

Maurizio Del Bue

Facoltà di Medicina Veterinaria di Parma

Franco Guarda

Facoltà di Medicina Veterinaria di Torino

Lorenzo Masetti

Facoltà di Medicina Veterinaria di Bologna

Maria Grazia Pennisi

Facoltà di Medicina Veterinaria di Messina

Stefano Romagnoli

Facoltà di Medicina Veterinaria di Padova

Giuliano Zaghini

Facoltà di Medicina Veterinaria di Bologna

Giuseppe Zannetti

Facoltà di Medicina Veterinaria di Parma

*Tutti i diritti di proprietà letteraria e scientifica
sono riservati.*

*Manoscritti, fotografie ed elaborati originali,
anche se non pubblicati, non saranno restituiti.*

Editoriale

Cari colleghi

Sanna N.

Pag. 5

Lavori originali

Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro nel gatto (ARVC): una patologia sottostimata Pag. 7

Guccione J., Morgia R., Piantedosi D., Ciaramella P.

Virus dell'immunodeficienza felina (FIV): terapia antivirale Pag. 15

Gómez N. V.; Guidi G.; Pistello M.; Gómez-L. E., Domenech A.

Cellule staminali tumorali:
un innovativo target farmacologico per il carcinoma
mammario felino e in oncologia comparata Pag. 23

Würth R., Barbieri F., Gatti M., Campanella C., Vito G., Ratto A., Ferrari A., Florio T.

Dai nostri Congressi

Orecchio, naso e bocca:

un crocevia tra medicina e chirurgia nel gatto

Pag. 29

Sanna N.

Articoli tradotti dal sito FAB

L'anemia nei gatti

Pag. 35

Anemia Infettiva Felina

Pag. 37

Tradotti da Dott.ssa C. Bettini

Manifestazioni

L'ABC del pronto soccorso: il gatto in terapia intensiva.
03 aprile 2011 - Bologna

Pag. 45

Il gatto non beve e non mangia: approccio clinico,
diagnostico e terapeutico - 25 settembre - Mestre

Pag. 46

PRESIDENTE

Dott.ssa Natalia Sanna
tel/fax: 081 76 45 695
e-mail: n.sanna@aivpafe.it

VICE PRESIDENTE

Prof.ssa Grazia Guidi
tel: 050 22 16 799
fax: 050 22 16 813
e-mail: g.guidi@aivpafe.it

SEGRETARIO

Dott. Fabio Spina
tel/fax: 06 52 310 302
e-mail: f.spina@aivpafe.it

TESORIERE

Dr.ssa Margherita Calcara
Tel./0445.300 222

CONSIGLIERI

Dott.ssa Cristina Bettini
tel: 320 863 1472
e-mail: c.bettini@aivpafe.it

Prof.ssa Maria Grazia Pennisi

tel: 090 35 03 735
fax: 090 35 03 977
e-mail: mg.pennisi@aivpafe.it

Dr. Angelo Troi

tel/fax: 0421 31 22 44
e-mail: a.troi@aivpafe.it

Past President

Prof. Francesco Porciello
tel: 075 58 57 610
fax: 075 58 57 613
e-mail: f.porciello@aivpafe.it

Pubblicazione trimestrale

Registrazione presso il Tribunale di Parma
n. 20/95 del 30/05/1995.

Tiratura 2000 copie.

Abbonamento annuo: €. 30,00 + IVA

Copie arretrate, inclusa spedizione per l'Italia
€. 15,00 cad.

La Casa editrice ed il Comitato di Redazione della Rassegna di Medicina Felina non si assumono responsabilità per errori ed omissioni, né per opinioni espresse dagli autori dei testi, sui quali ricade ogni responsabilità di quanto affermato.

SEGRETERIA DELEGATA

MEDICINA VIVA

Servizio Congressi SpA

Via Marchesi 26 D

43126 Parma

tel 0521-290191

fax 0521-291314

aivpafe@mvcongressi.it

www.aivpafe.it



Cari colleghi,

mi fa piacere in questo editoriale ricordare "il Giuramento Professionale del Medico Veterinario", presentato nel Consiglio Nazionale F.N.O.V.I. dell'aprile 2008 a Napoli.

Parole semplici e chiare che ognuno di noi dovrebbe sempre tener conto nell'esercizio della professione:

Entrando a far parte della Professione e consapevole dell'importanza dell'atto che compio prometto solennemente di dedicare le mie competenze e le mie capacità alla protezione della salute dell'uomo, alla cura e al benessere degli animali, promuovendone il rispetto in quanto esseri senzienti; di impegnarmi nel mio continuo miglioramento, aggiornando le mie conoscenze all'evolvere della scienza; di svolgere la mia attività in piena libertà e indipendenza di giudizio, secondo scienza e coscienza, con dignità e decoro, conformemente ai principi etici e deontologici propri della Medicina Veterinaria.

Parole importanti come importante è il nostro lavoro, che devono far riflettere ogni Medico Veterinario giovane e non più giovane, appena laureato o prossimo alla pensione, dipendente o libero professionista. Poche e chiare parole che danno il giusto valore ai diversi ambiti e ai doveri della nostra professione offrendoci la consapevolezza di dover emergere dall'immaginario collettivo che ci relega a figure professionali ben più semplici.

Parole che vorrei far conoscere a tutti colleghi e non, ma soprattutto a quella moltitudine di giovani che ogni anno affronta l'esame di ammissione alle nostre facoltà.

CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA DEL VENTRICOLO DESTRO NEL GATTO (ARVC): UNA PATOLOGIA SOTTOSTIMATA

Guccione J., Morgia R., Piantedosi D., Ciaramella P.

Università degli Studi di Napoli "Federico II",
Dipartimento di Scienze Cliniche Veterinarie, Sezione di Clinica Medica.

La cardiomiopatia/displasia aritmogena del ventricolo destro (ARVC) è una rara miocardiopatia a carattere prevalentemente ereditario ad oggi descritta nel gatto, cane, cavallo^[1] ed uomo. Si tratta di una malattia primitiva del muscolo cardiaco caratterizzata dalla presenza di alterazioni strutturali e funzionali soprattutto a carico del ventricolo destro e da una condizione di instabilità elettrica con comparsa di aritmie ipercinetiche, generalmente ventricolari e rischio di morte improvvisa. Nei soggetti colpiti, si assiste alla comparsa di dilatazione e atrofia miocardica diffusa o regionale, soprattutto a carico del ventricolo destro, con sostituzione adiposa e fibroadiposa della componente muscolare; non infrequente è inoltre il coinvolgimento del ventricolo di sinistra per cui attualmente alcuni autori tendono a definire, più appropriatamente, la malattia, con il termine di Cardiomiopatia Aritmogena Ventricolare (fig.1).

In medicina umana il carattere ereditario di tale miocardiopatia è stato ipotizzato nel lontano 1736 da Giovanni Maria Lancisi nel trattato *De Motu Cordis et Aneurysmatibus*^[2], in cui furono descritti segni clinici riconducibili ad episodi di palpitazione ed insufficienza cardiaca, associati a dilatazione ed aneurismi del ventricolo destro in alcuni pazienti provenienti da quat-

tro differenti generazioni della stessa famiglia. Bisogna attendere quasi tre secoli prima che Marcus et coll. coniassero il termine di cardiomiopatia/displasia aritmogena del ventricolo destro^[3].

Nel nostro Paese, il particolare interesse per tale patologia è legato soprattutto alla presenza di linee genetiche a carattere familiare provenienti da alcune regioni del nord est, in cui è più alta l'incidenza di morte improvvisa dovuta ad anomalie del ventricolo di destra associate ad aritmie a carattere maligno.

In medicina veterinaria i primi studi sull'argomento risalgono al 2000, ad opera di Fox e collaboratori^[4] che, in un lavoro retrospettivo su 12 gatti provenienti dagli Stati Uniti, osservarono modificazioni cliniche ed istologiche molto simili a quelle riportate nell'uomo. Nel 2005 Harvey e collaboratori^[5] hanno descritto due casi di ARVC in Inghilterra, cui è seguita nel 2008, la prima segnalazione nel nostro Paese riferita ad un gatto europeo comune di 4 anni^[6].

Nel gatto la prevalenza della malattia non è nota sebbene all'Animal Medical Center di New York

City si aggiri intorno al 2% di tutte le cardiomiopatie primitive osservate (Fox 2010, comunicazione personale); in medicina umana invece la prevalenza varia da 1/1000 fino a 1/5000 soggetti nella popolazione generale^[7,8].

Scopo del presente lavoro è quello di descrivere gli aspetti eziopatogenetici, clinici, diagnostici, e terapeutici dell'ARVC felina con particolare riferimento a quelli comparativi con l'uomo, al fine di sensibilizzare i

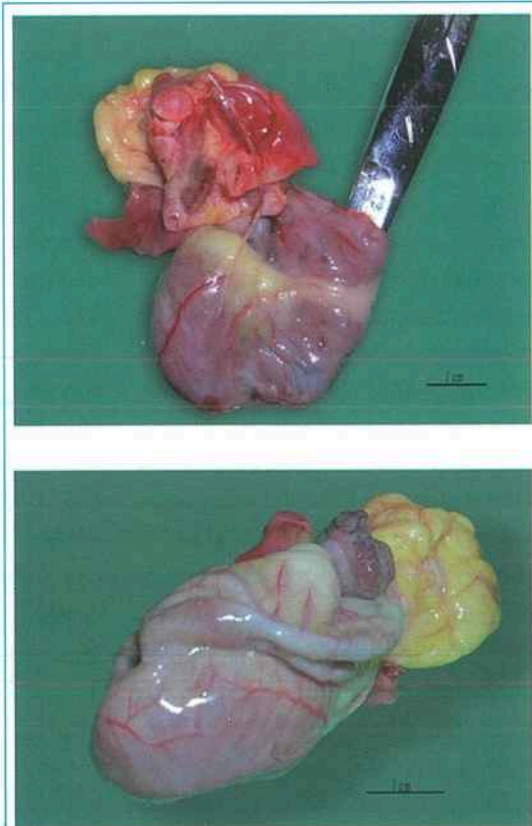


Figura n.1: reperto anatomico di cuore di gatto di anni 8 affetto da cardiomiopatia aritmogena del ventricolo DX. Si noti il particolare sfiancamento dell'atrio e ventricolo DX.



collegli che si occupano di cardiologia, su questa temibile ed ancora sottostimata cardiomiopatia primitiva.

EZIOPATOGENESI

L'eziopatogenesi della cardiomiopatia/displasia aritmogena del ventricolo destro è oggetto di numerose ricerche in campo umano, in quanto attualmente sono disponibili solo poche certezze che in Medicina Veterinaria sono pressoché del tutto assenti. Come già accennato, la patologia colpisce il gatto e il cane con particolare predilezione per la razza boxer, in cui è stata descritta, al pari dell'uomo, una forma ereditaria con pattern genetico purtroppo ancora non del tutto noto⁽⁹⁾; di particolare interesse è la recente segnalazione della malattia in due equini venuti a morte improvvisa, i cui rilievi anatomoistopatologici sono compatibili con le patognomiche lesioni dell'ARV⁽¹¹⁾.

Nell'uomo l'ARVC è una malattia ereditaria, autosomica dominante a penetranza incompleta. I notevoli progressi nella genetica molecolare hanno permesso, in questi ultimi anni, di dimostrarne l'eterogeneità genetica, con l'identificazione di differenti loci-malattia localizzati sui cromosomi 1,2,3,6,10,14 e 18⁽¹⁰⁾.

Il primo gene causa della malattia, detto *JUP*, fu identificato da McKoy e coll. nell'uomo, in pazienti affetti dalla malattia di Naxos, una variante autosomica recessiva dell'ARVC⁽³⁾. *JUP* era in grado di codificare una proteina desmosomiale la *placoglobina*, maggiore costituente dei desmosomi: strutture in grado di garantire l'adesione cellulare e mediare il segnale di traduzione intra ed extra-cellulare. La mutazione di tale gene era in grado di determinare anomalie nella giunzione intercellulare. Tutto ciò aprì la strada all'identificazione di altre mutazioni

genetiche legate alla codificazione di diverse proteine desmosomiali quali le *desmoplachine* (*DSP*), le *placofiline-2* (*PKP₂*), le *desmogline-2* (*DSG-2*), le *desmocolline-2* (*DSC-2*) e le *pacofiline-2*^(10,12).

Una alterazione geneticamente determinata dell'integrità desmosomiale sembra quindi essere un fattore chiave nella sviluppo della malattia. Si crede infatti, che la mancanza di tali proteine o l'incorporazione di altre mutanti, nei desmosomi cardiaci, possa provocare distacco dei miociti a livello dei dischi intercalari, specialmente in presenza di forti stress meccanici, con conseguente degenerazione cellulare, morte delle stesse e loro sostituzione con tessuto di natura fibro-adiposa⁽¹²⁾.

Alcuni studi hanno evidenziato inoltre che, la semplice perdita di desmoplachine nei desmosomi fosse sufficiente a causare una traslazione nucleare di pacoglobine, con incremento dell'espressione dei geni codificanti la produzione di tessuto adiposo e fibroso, con conseguente infiltrazione nel miocardio, innesco di aritmie ed infine dilatazione ventricolare⁽¹⁰⁾.

E' stato osservato, inoltre, come la malattia coinvolga le aree più sottili della parete del ventricolo destro e la porzione postero-laterale del ventricolo sinistro, zone maggiormente soggette a stress meccanici⁽¹¹⁾.

Una delle più comuni conseguenze del distacco delle cellule miocardiche, è stato visto essere una anomala attività elettrica nelle giunzioni comunicanti, con innesco di aritmie ventricolari potenzialmente letali in quanto esitano, frequentemente in tachicardie e fibrillazioni ventricolari tanto nel gatto quanto nel cane^(4,5,9,13).

Nonostante tutto, anche l'alterata espressione di materiale genetico non direttamente interessato nella codifica dei costituenti dei desmosomi, sembrerebbe essere un fat-

tore determinante nella patogenesi della ARVC. Ne sono un esempio, la minima espressione del gene codificante i recettori *ryanodine-2*, responsabili del rilascio di calcio dal reticolo sarcoplasmatico o l'alterata espressione del gene necessario alla produzione del TGF β -3, fattore in grado di modulare l'espressione dei geni codificanti le proteine desmosomiali, piuttosto che del gene *TMEM 43* fondamentale nel regolare la produzione di tessuto fibro-adiposo locale^(1,11).

In corso di ARVC si assiste ad una progressiva sostituzione del tessuto muscolare del ventricolo destro con tessuto fibro-adiposo che prende origine dall'epicardio ma può estendersi a tutta la parete. A tali fenomeni sovente può fare seguito un assottigliamento della parete stessa e la formazione di aneurismi localizzati di consueto nelle parte inferiore, apicale, infundibolare della parete, costituendo il così detto *triangolo della displasia* normalmente caratterizzante la patologia⁽¹²⁾.

Questo processo di sostituzione si rende responsabile di una anomala conduzione dell'impulso elettrico a livello cardiaco con conseguenti blocchi di branca destra e aritmie ventricolari spesso associate a fenomeni da rientro⁽¹²⁾.

Benché tali anomalie colpiscano prevalentemente il ventricolo destro, nel gatto e nell'uomo sono state osservate analoghe modificazioni strutturali, anche se meno eclatanti, anche in quello sinistro^(5,6,10), mentre nel cane il coinvolgimento del ventricolo sinistro normalmente è confinato alla porzione sub-epicardica posterolaterale⁽⁹⁾.

L'alterazione della dinamica cardiaca è tale da giustificare la morte improvvisa dei soggetti colpiti quando, le strutture anatomiche così modificate, vengono sottoposte ad eccessivi stress di tipo meccanico. La prognosi per i gatti affetti da ARVC

è infausta e la sopravvivenza media osservata dei soggetti colpiti è considerata variabile tra i 2 ed i 120 giorni⁽⁴⁾.

Le lesioni istopatologiche normalmente rilevabili in corso di ARVC felina sono simili a quelle riscontrate nell'uomo⁽⁴⁾.

Esami istologici condotti sul ventricolo destro infatti, hanno evidenziato, una severa atrofia del miocardio, sostituzione di quest'ultimo con tessuto fibro-adiposo e apoptosi dei cardiomiociti (fig. 2).

In generale, tutti i soggetti colpiti sembrano presentare un pattern istologico prevalentemente lipomatoso o fibromatoso. Il primo, accompagnato o meno da fibrosi, è caratterizzato dalla sostituzione parziale o totale del tessuto miocardico del ventricolo destro con tessuto adiposo, soprattutto a livello di apice e infundibulo cardiaco; il secondo invece, presenta vaste aree di sclerosi del miocardio, con o senza infiltrazione lipomatosa, localizzata, per lo più, a livello di parete caudale del ventricolo destro⁽⁹⁾.

L'apoptosi cellulare, in un'alta percentuale di casi di ARVC felina, è stata associata anche alla presenza di un infiltrato infiammatorio indica-

tivo di uno stato di miocardite⁽⁴⁾. Precisamente, allo stato flogistico, sembrerebbe fare seguito una apoptosi cellulare capace a sua volta di determinare severe aritmie ventricolari. Benché non sia del tutto chiaro il ruolo di questi due fenomeni, diversi studi ne hanno evidenziato un ruolo di primaria importanza nel modulare la morfologia e la progressione della malattia^(4,10).

Anche nel modello felino di ARVC si evidenzia una correlazione tra miocardite ventricolare e pattern fibro-adiposo⁽⁵⁾: alcune ricerche considerano la sostituzione del normale tessuto cardiaco con tessuto fibro-adiposo come stadio avanzato della malattia, mediato proprio dallo stato infiammatorio miocardico sottostante; altri, di contro, nella forme in cui prevale la produzione di tessuto adiposo, vedono tale alterazione come una condizione precoce volta alla mera riparazione del tessuto miocardico compromesso dalla miocardite stessa⁽¹⁰⁾.

Pare evidente, in ultima analisi, come l'improvviso exitus dei soggetti colpiti sia, in egual misura, conseguenza della perdita diffusa di cardiomiociti nel ventricolo destro, della loro sostituzione con tessuto adiposo

unitamente al processo infiammatorio locale⁽⁹⁾.

Come accennato, l'esame istologico, rivela la presenza di miociti integri interposti tra tessuto fibro-adiposo. Tale condizione, associata a processi degenerativi, permette di emettere diagnosi; di contro, l'infiltrazione di tessuto adiposo nel ventricolo non viene considerata, da sola, indicativa di ARVC, poiché una certa quantità di grasso intramiocardico è comunque presente nella regione antero-laterale ed apicale del ventricolo destro anche in soggetti sani, potendo addirittura aumentare con l'età o con l'incremento del peso corporeo⁽¹²⁾.

Nel gatto, diversamente da quanto avviene nel cane, le lesioni istopatologiche, non sembrano essere associate a segni clinici ben definiti poiché non sempre l'instabilità elettrica che si verifica con il palesarsi della patologia, determina gravi episodi di tachicardia ventricolare e sopraventricolare associati a morte improvvisa del soggetto⁽¹³⁾; ciò nonostante recenti studi hanno evidenziato come in tale specie animale, la perdita di tessuto miocardico di origine ventricolare, la sostituzione di quest'ultimo con tessuto fibroso, l'assottigliamento della parete e gli aneurismi del ventricolo destro, costituiscano un pattern morfologico predominante⁽⁹⁾, al pari di quanto riportato nell'uomo dove, purtroppo, la morte improvvisa è una evenienza tutt'altro che rara^(10,12).

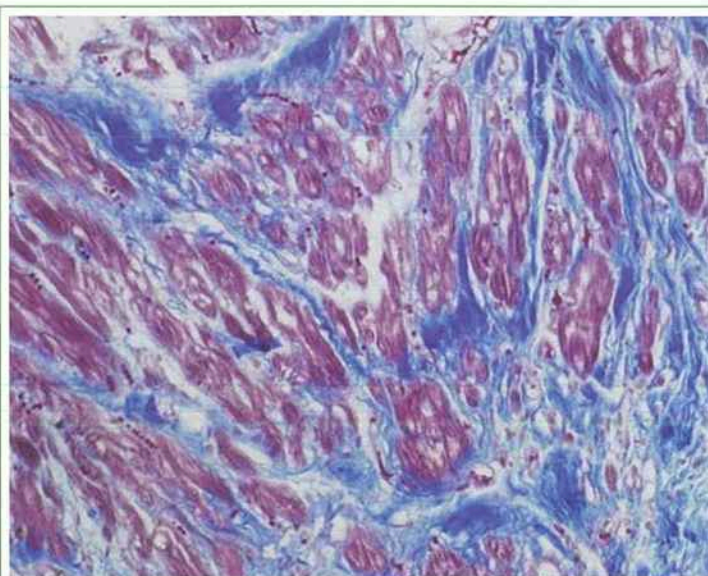


Figura n.2: reperto istologico del miocardio ventricolare DX in corso di ARVC. Si noti la presenza di tessuto fibroso (colorazione blu) e di alcuni adipociti (Trichrome Eidenhain Stain X100).

SINTOMATOLOGIA

Come già accennato, l'ARVC felina è stata descritta per la prima volta da Fox e collaboratori (2000) negli USA che, in uno studio retrospettivo, hanno riportato i rilievi anamnestici in 12 animali. In Europa l'incidenza di tale cardiomiopatia primitiva del gatto è sconosciuta, essendo stati descritti solo 3 casi (2 in Gran



Bretagna⁽⁵⁾ ed 1 in Italia⁽⁶⁾).

In letteratura veterinaria non è descritta alcuna predisposizione di razza e di sesso, mentre una maggiore incidenza della cardiopatia si riscontra in gatti adulti di età superiore agli 8 anni⁽⁶⁾.

La sintomatologia è riconducibile alla presenza di scompenso cardiaco destro, caratterizzato da stasi nel circolo di ritorno, con turgore delle vene giugulari e sviluppo di versamenti endocavitari. Gli animali affetti da ARVC mostrano alla visita clinica quasi costantemente dispnea mista con respiro frequente, superficiale e discordante. Nei casi più gravi è possibile anche osservare atteggiamento di fame d'aria, con testa estesa sul collo e respirazione a bocca aperta. Essi inoltre appaiono letargici, anoressici, disidratati e in scadente stato di nutrizione⁽⁶⁾.

Sebbene l'evoluzione della patologia presenti ancora degli aspetti da chiarire, è possibile che l'affezione possa decorrere in modo asintomatico per un periodo più o meno lungo di tempo ed indurre in alcuni casi la morte improvvisa in gatti apparentemente sani, analogamente a quanto avviene nell'uomo⁽⁴⁾.

La percussione del torace spesso è indicativa di versamento pleurico con presenza di sonorità ottusa nei quadranti medio-inferiori.

L'esame obiettivo particolare dell'apparato cardiovascolare evidenzia turgore e polso venoso giugulare, mentre il polso arterioso femorale risulta aritmico e debole; l'itto cardiaco appare ridotto, o addirittura assente, mentre all'auscultazione dell'aia cardiaca si apprezza un affievolimento dei toni, e in taluni casi è possibile apprezzare un soffio olo- o pansistolico, di intensità variabile, sul focolaio della valvola tricuspidale^(4,6).

Le aritmie rappresentano una costante del quadro clinico dell'ARVC felina, sebbene la frequenza e la

complessità appaiano variabili. Esse sono associate a deficit di polso e in taluni casi ad episodi sincopali. Fox e collaboratori, in uno studio retrospettivo (2000), hanno descritto la presenza di tachicardia ventricolare (4 gatti), fibrillazione atriale (4 gatti), tachicardia sopraventricolare (1 gatto), extrasistoli ventricolari di origine destra (6 gatti).

Ciaramella e collaboratori (2010), osservato oltre alla presenza di extrasistoli destre (tipo LBBB), anche il coinvolgimento del settore di sinistra con complessi prematuri tipo RBBB⁽⁶⁾. Infine, in letteratura è segnalata la presenza di bradiaritmie, quali blocchi di I° e III°⁽⁵⁾.

Nell'uomo la diagnosi di ARVC è basata su un insieme di criteri, che comprendono la storia familiare, la presenza alle indagini strumentali di marcato ingrandimento del ventricolo destro, il riscontro di aritmie sopraventricolari e/o ventricolari, ed i reperti istopatologici su campioni biotici del miocardio ventricolare destro⁽⁴⁾.

Nel gatto la diagnosi clinica di ARVC è piuttosto complessa, essendo i sintomi clinici comuni ad affe-

zioni respiratorie croniche, nonché ad altre cardiomiopatie feline primitive. Il piano diagnostico deve prevedere necessariamente l'impiego di indagini di laboratorio e strumentali, quali l'esame radiologico, l'elettrocardiografia e l'ecocardiografia. Il profilo biochimico spesso evidenzia alterazioni aspecifiche, quali ipoalbuminemia, aumento dell'attività sierica dell'alanina aminotransferasi (ALT) e dell'urea ematica, riconducibili in gran parte alla grave stasi nel circolo di ritorno⁽⁶⁾.

Importante è anche il ricorso a specifici test sierologici atti a differenziare eventuali malattie infettive tipiche di tale specie. L'esame radiologico fornisce la conferma nella maggior parte dei pazienti della presenza del versamento pleurico e consente di valutare l'entità dell'epatomegalia, dovuta al mancato scarico della vena cava caudale. Inoltre, dopo toracocentesi, è possibile evidenziare una modificazione del profilo di destra della silhouette cardiaca, nonché accertare una cardiomegalia attraverso l'utilizzo dell'indice cardio-vertebrale di Buchanan⁽⁴⁾.

L'esame elettrocardiografico eviden-



Figura n.3: le sei derivazioni standard elettrocardiografiche (I D, II D, III D, aVR, aVL, aVF). 25 mm/sec. - 20mm/1mV - Frequenza cardiaca: 214 bpm - Asse elettrico: 120°. Si noti l'ipovoltaggio dei complessi QRS ed i numerosi CVP multiformi. In seconda derivazione (II D - a) è presente bigeminismo ventricolare (quarto, sesto e ottavo complesso) seguito da una coppia di CVP di destra (tipo LBBB). CVP di sinistra (tipo RBBB) sono evidenziabili in II D (b) ID.

zia la presenza complessi ventricolari prematuri (CVP), tipo blocco di branca sinistro (LBBB) nonché stimoli ectopici provenienti dal ventricolo di sinistra (RBBB)⁽⁶⁾ (fig. 3).

L'esecuzione di un ECG dinamico 24 ore, o esame Holter, consente di valutare con precisione la frequenza e la complessità delle aritmie che complicano il quadro clinico, ai fini di una corretta formulazione della prognosi e impostazione della terapia^(6,14).

Il numero totale di CVP riportati variano da un minimo di 2250 and un massimo di circa 32.000 nelle 24 ore^(5,6).

In particolare l'impiego di tale metodica risulta di fondamentale importanza per identificare il tipo di anomalie provenienti dal ventricolo di sinistro che possono arrivare a rappresentare il 20% di tutte le aritmie ventricolari presenti. Non infrequente è inoltre la presenza di fenomeni indicativi di extrasistolia maligna quali: complessi polimorfi, fenomeni R/T, ecc. L'impiego di questo strumento diagnostico è altresì indispensabile in corso di terapia al fine di valutare l'efficacia clinica del trattamento antiaritmico impiegato⁽⁶⁾.

L'ecocardiografia insieme all'esame Holter, rappresenta l'indagine di elezione ai fini della diagnosi di ARVC felina. Sebbene i rilevati non possano considerarsi patognomonici, essi sono sufficientemente caratteristici da consentire la diagnosi differenziale nei confronti delle altre forme di cardiomiopatia primitiva felina, quali la ipertrofica, la restrittiva e la dilatativa. L'ecografia bidimensionale evidenzia una marcata dilatazione dell'atrio e del ventricolo destro (fig. 4/a-b).

La parete ventricolare destra appare sottile e ipocinetica, con presenza di aneurismi tipicamente localizzati a livello apicale e sub-tricuspidale. E' caratteristico, inoltre, il riscontro



Figura n.4/a: B-mode parasternale destra, asse lungo. La scansione mostra dilatazione parte destra del cuore. La parete libera del ventricolo destro appare sottile ed aneurismatica.

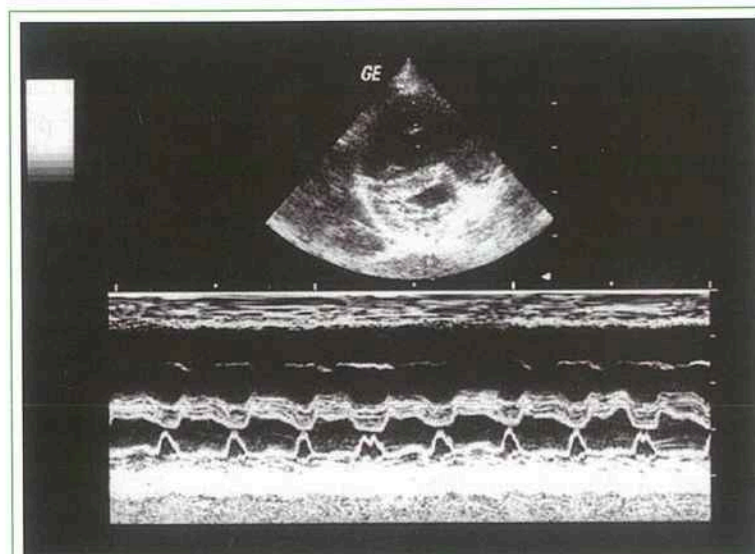


Figura n.4/b: M-mode parasternale destra, asse corto. La scansione a livello dei muscoli papillari mostra un movimento paradossale del setto.

dell'appiattimento telediastolico del setto interventricolare, espressione dell'incremento pressorio all'interno della camera ventricolare destra. Non si osservano, invece, evidenti modificazioni morfologiche a carico del comparto cardiaco sinistro. L'esame monodimensionale evidenzia movimento paradossale del setto interventricolare. Infine, l'esame doppler consente di valutare rigurgito tricuspidale, in genere modesto ed emodinamicamente non significativo, nonché riduzione della velocità di picco del flusso dell'arteria polmonare, dovuto alla compressa

capacità contrattile del ventricolo destro^(4,6,15).

Al contrario dei pazienti umani che vengono sottoposti a biopsia endomiocardica, nella specie felina la diagnosi istopatologica di sostituzione fibroadiposa del miocardio ventricolare destro è possibile unicamente post-mortem.

Inoltre, in medicina umana il recente impiego della Risonanza Magnetica Nucleare, che appare molto sensibile nel rilevare la presenza di tessuto fibro-adiposo nel contesto del miocardio ventricolare, si è rivelata di grande utilità nella diagnosi precoce



dell'ARVC, nonché nella valutazione della funzionalità del ventricolo destro^[4].

In medicina veterinaria la risonanza magnetica è stata utilizzata in 5 boxer affetti da ARVC confermando l'utilità di tale metodica strumentale non invasiva^[16]; comunque, sebbene tale metodica possa trovare utile applicazione diagnostica nella diagnosi dell'ARVC del gatto, soprattutto nei pazienti ancora asintomatici, o scarsamente sintomatici, non è ancora applicata di routine nel campo della medicina felina.

LINEE TERAPEUTICHE

Nel gatto la miocardiopatia aritmogena del ventricolo destro viene gestita da un punto di vista terapeutico mediante l'impiego di diversi farmaci. La stabilizzazione del quadro clinico prevede l'impiego di: diuretici (*furosemide* 2-4 mg/Kg/die, *spironolactone* 5-10 mg/Kg/die), ACE inibitori (2.5 mg/Kg/die) ed antiaritmici anche se con successo variabile^[14].

Il trattamento dei pazienti affetti da miocardiopatia aritmogena ventricolare destra è determinato dalla presenza o meno dei segni clinici, riscontri elettrocardiografici di aritmia ed evidenti segni di insufficienza cardiaca.

Nel trattamento dei soggetti con aritmie ventricolari, l'uso degli antiaritmici rappresenta la "prima fase" di intervento. L'impiego di lidocaina può rappresentare una buona scelta nella gestione delle tachicardie ventricolari sostenute, mentre antiaritmici di prima classe (procaïnamide, quinidine, tocainide) da soli o in associazione con quelli di classe seconda (propanolo ed atenololo) sono comunemente utilizzati nei trattamenti a lungo termine delle aritmie ventricolari severe soprattutto nel Boxer e nel Doberman. Gli antiaritmici di classe terza benché largamente

impiegati nell'uomo, nel cane, non trovano eguale applicazione nella clinica felina nella prevenzione delle tachicardie ventricolari ricorrenti^[14]. Il Sotalolo, β -adrenergico antagonista, dotato di effetti antiaritmici paragonabili a farmaci antiaritmici di classe terza è stato impiegato nella terapia di cani Boxer (10-20 mg PO ogni 12-24 ore) per ridurre la frequenza e della complessità delle aritmie^[14]. Il farmaco è stato impiegato anche nel gatto ad un dosaggio di 8 mg ogni 12 ore, con lieve miglioramento della sintomatologia clinica e della aritmia ventricolare presente.

CONCLUSIONI

In conclusione l'ARVC felina rappresenta una cardiomiopatia primitiva molto insidiosa e con prognosi infausta. Sarebbe buona norma, sottoporre tutti gli animali morti improvvisamente ad un espianto chirurgico del cuore e ad esame post-mortem, al fine di identificare linee genetiche su cui approntare idonee ricerche di natura clinica ed eziopatogenetica anche in considerazione dell'impiego del gatto quale modello sperimentale per la medicina umana.

BIBLIOGRAFIA

1. Freed km., Morison I. R., Thompson H., Else R. W.: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy as a cause of unexpected cardiac death in two horses. *Vet Rec.* (2010); Jun 5;166(23):718-21.
2. Lancisi G.M., De Motu Cordis et Aneurysmatibus Opus Posthumum In Duas Partes Divisum. Naples 1736.
3. Marcus F., Fontaine G., Guidaudon G. et al.: Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation* (1982);65:384-98.
4. Fox P.R., Maron B.J., Basso C., Si-Kwang Liu and Thiene G.: Spontaneously Occurring Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in the Domestic Cat: A New Animal Model Similar to the Human Disease. *Circulation* (2000); 102; 1863-1870.

5. Harvey A.M., Battersby I.A., Fae-na M., Fewes D, Darke P.G.G. and Ferasin L. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in two cats. *Journal of small Animal Practise* (2005); 46, 151-156.
6. Ciaramella P., Basso C., Di Loria A.: Piantedosi D. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy associated with severe left ventricular involvement in a cat. *Journal of Veterinary Cardiology* (2009); 11,41-45.
7. Nava A., Baucé B., Basso C., et al.: Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am coll Cardiol* (2000); 36: 2226-33.
8. Corrado D., Basso C., Pavei A., Micheli P., Schiavoa M., Thiene G.: Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA* (2006); 296: 1593-601.
9. Basso C., Fox P.R., Meurs K. M., Towbin J.A., Spier A.W., Calabrese F., Maron B.J. and Thiene G.: Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Causing Cardiac Death in boxer Dogs: A New Animal Model of Human Disease. *Circulation* (2004); 109, 1180-1185.
10. Domenico C., Basso C., Thiene G.: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an update. *Heart* (2009); 95,733-766.
11. Mckoy G., Protonotario N., Crosby A. et al.: Identification of a detection in Plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet* (2000); 355, 2119-24.
12. Basso C., Corrado D., Marcus F.I., Nova A., Thiene G.: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet* (2009); 373,1289-1300.
13. Santilli R.A., Bontempi L., Perego M., Fornai L., Basso C.: Outflow tract segmental arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in an English Bulldog. *Journal of Veterinary Cardiology* (2009); 11, 47-51.
14. Fernandez Del Palacio M.J., Bernal L.J., Bayon A., Bernabe A., Montes de Oca R. and Seva J.: Arrhythmogenic Right Ventricular Displasia/Cardiomyopathy in a Siberian Husky. *Journal of Small Ani-*

- mal Practice (2001); 42, 137-142.
15. Paige C.F., Abbott J.A., Elvinger F., Pyle R.L.:
Prevalence of Cardiomyopathy in apparently healthy cats. JAVMA (2009); Vol 234, No 11, June 1.
16. Baumwart R.D., Meurs K.M., Raman S.V.:
Magnetic resonance imaging in right ventricular morphology and function in boxer dogs with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Journal of Veterinary Internal Medicine (2009) Vol.3. 2: 271-274.

Di nuovo in equilibrio.



UN'ALTRA ESCLUSIVA
VETERINARIA DA
FIDAVET

La nuova gamma di probiotici/prebiotici
fidavet per l'equilibrio della microflora
intestinale

fidavet KAODYN®

Pasta appetibile che offre una rapida risposta per il sostegno dell'equilibrio della microflora intestinale

fidavet BENEDYN®

Capsule gelatinose ad elevata concentrazione che favoriscono il ripristino della microflora nelle forme intestinali croniche.

Possono essere associate ad antibiotici

fidavet FIBERDYN®

Alimento complementare pellettato contenente fibra solubile e insolubile per favorire la normale funzione digestiva. Indicato per: disturbi delle ghiandole perianali, gastroenteriti, cambiamenti alimentari, periodi di stress



DERMATOLOGIA



GASTROENTEROLOGIA



FERITE



ARTICOLAZIONI





HERPLESS – Una nuova arma per il controllo delle infezioni da Herpesvirus del gatto

Le infezioni da **Herpesvirus felino (FHV-1)** costituiscono una delle principali cause di URTD (Upper Respiratory Tract Disease) del gatto. L'infezione e la sintomatologia si possono manifestare anche nel soggetto correttamente vaccinato, e si caratterizzano anche per la costante evidenza di fenomeni di riattivazione virale a seguito di stress ambientali ed organici e conseguente riacutizzazione clinica, particolarmente a carico dell'occhio (cheratocongiuntivite erpetica). Tali fenomeni, tipici di tutte le infezioni da Herpesvirus, non vengono di norma efficacemente controllati dalle usuali terapie (antibiotici, antivirali, terapie di supporto per l'apparato respiratorio). L'Istituto Candioli mette oggi a disposizione della classe veterinaria italiana una nuova arma naturale, di comprovata efficacia e di assoluta tollerabilità, per controllare la replicazione:

HERPLESS.

HERPLESS contiene elevate quantità di **L-lisina**, un aminoacido particolarmente efficace nell'inibizione della replicazione dell'Herpesvirus Felino se somministrato in adeguata concentrazione (250-500 mg 2 volte al dì a seconda dell'età dei soggetti), grazie alla sua attività di inibizione competitiva nei confronti dell'arginina, aminoacido indispensabile alla sintesi delle proteine del capsido virale. L'attività di **HERPLESS** risulta di particolare utilità sia nei soggetti che provengono da comunità dove la pressione infettiva è elevata, sia per i soggetti che, pur conducendo vita domestica, sono affetti da episodi di riattivazione virale e riacutizzazione clinica.

HERPLESS è disponibile sotto forma di polvere appetibile, da miscelare comodamente ad una piccola quantità del consueto cibo umido del gatto, in barattolo da 30 g con comodo misurino dosatore.

VIRUS DELL'IMMUNODEFICIENZA FELINA (FIV): TERAPIA ANTIVIRALE

Gómez Nélida Virginia*; Guidi Grazia**; Pistello Mauro***; Gómez-Lucía Esperanza§, Domenech Ana§

* Facoltà di Scienze Veterinarie, Università di Buenos Aires (Argentina)

** Facoltà di Medicina Veterinaria, Università di Pisa (Italia)

*** Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Pisa (Italia)

§ Facoltà di Veterinaria, Università Complutense di Madrid (Spagna)

ABSTRACT

Feline immunodeficiency virus (FIV) is a lentivirus that infects domestic and feral cat populations worldwide. The cats exhibit similar disease patterns as HIV infected patients, developing immunosuppressive symptoms known as acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). The cat represents an excellent animal model to evaluate anti-HIV-1 drug modalities in vivo. The best results in human therapy were obtained by combining drugs that act in the critical points of viral replication cycle. The treatments combining different drugs, blocking viral critical points are called Highly Active retroviral Therapy.

In cats spontaneously infected many drugs have been used, but there are a few studies of combinations of drugs with the intention of establishing protocols, allowing to an efficient antiretroviral treatment and low toxicity.

The main objective of this study is to review the knowledge about the use of antiretroviral drugs in past few years, their side effects and effectiveness.

Key words: Felina immunodeficiency virus, antiretroviral drugs.

Parole chiave: Virus dell'Immunodeficienza felina, farmaci antiretrovirali.

I- INTRODUZIONE

Con la comparsa del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) si sono studiati diversi meccanismi con terapia antivirale per il controllo della malattia. Si sono ottenuti maggiori risultati nella combinazione di farmaci che agiscono a livello di punti critici del ciclo della replicazione virale. I farmaci, infatti, agiscono su diversi stadi del ciclo di replicazione, come l'entrata del virus nella cellula, la trascrizione inversa del suo genoma, l'integrazione del genoma virale al genoma cellulare e l'insieme delle proteine virali. I trattamenti dove si combinano diversi farmaci, bloccando vari punti critici, sono conosciuti come "terapia antiretrovirale di elevata efficienza" o HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) (1,4,10,38).

Il principale obiettivo di questo articolo è la disamina delle conoscenze di questi ultimi anni in relazione all'impiego di farmaci anti-virali nel gatto, i loro effetti avversi e le reali evidenze in questa specie.

II- CARATTERISTICHE MORFOLOGICHE DEL VIRUS

Il virus dell'Immunodeficienza felina (FIV) è un virus T- linfotropo isolato per la prima volta da Pedersen nel

1986. Appartiene alla famiglia *Retroviridae*, sottofamiglia *Lentivirinae* e presenta caratteristiche simili a quelle dei suoi membri (7,10).

Le particelle del FIV presentano un involucro lipoproteico esterno sferico, però anche pleomorfo di 80-100 nm di diametro che avvolge il nucleocapside conico che presenta un estremo tronco. Questo involucro si caratterizza per la presenza di proiezioni che danno alla superficie un aspetto rugoso con dentini di circa 8 nm di lunghezza.

Tra l'involucro e il nucleo capsidico si incontra una regione amorfa denominata tegumento o matrice che contiene proteine strutturali e regolatorie. Il nucleo capsidico circonda il genoma virale che consiste in una molecola lineare di RNA in doppia catena di circa 9,20 Kb (8).

Il virione possiede cinque proteine strutturali principali (formanti parte del virione) e quattro proteine non strutturali principali regolatorie (partecipano alla replicazione virale senza essere costituenti del virione) (Tabella 1).

Nel gruppo delle proteine strutturali si trovano la glucoproteina dell'involucro (SU), la glucoproteina transmembrana (TM), la proteina del capsidico (CA), la proteina della matrice (MA) e la proteina del nucleocapside (NC). Le proteine SU e TM sono codificate dall' *env* e CA,



Gene codificatore	Inizio di proteina	Nome-funzione	FIV	Caratteristiche
<i>env</i>	SU	Superficie	gp95 (ó gp120)	glucoproteina
	TM	Transmembrana	gp41	glucoproteina
<i>gag</i>	MA	Matrice	p15	no glucosilata
	CA	Capside	p24	no glucosilata
	NC	Nucleocapside	p10 (p7-11)	no glucosilata
<i>pro</i>	PR	Proteasi	p14	
<i>pol</i>	IN	Integrasi	p31	
	RT	Transcriptasi inversa	p65	
	dUTPasa		p14	

Tabella 1. Proteine codificate per il genoma di FIV

MA e NC sono codificate dal *gag* (Tabella1).

Nelle proteine non strutturali ci sono la transcriptasi reverse o inversa (RT) e la integrasi (IN), entrambe codificate dal gene *pol*, la proteasi (PR) codificata dal gene *pro* e la dUPTasi (DU) la cui funzione è sconosciuta⁽⁴⁶⁾. Il genoma della particella virale è formato da due molecole indipendenti di RNA con polarità positiva unite per ponti di idrogeno che formano dimeri. Il genoma è organizzato in quattro regioni principali che

codificano le proteine del virione nel seguente ordine: 5' *gag-pro-pol-env* 3'. All'estremità 3' c'è una coda poliadenilica (Poly A) e nel 5' una sequenza Cap. Quando infetta la cellula, il genoma RNA si trascrive in DNA bicatenario. Durante questo processo acquisisce sequenze terminali ripetute (LTR) agli estremi del DNA.^(6,7,10,46)

Una delle caratteristiche più costanti dei retrovirus a livello genomico è l'alto ritmo di mutazioni, particolarmente importante nei lentivirus,

come HIV e FIV. In quest'ultimo si è stimato che il grado di mutazioni nei geni *gag* e *pol* è meno di 10^{-4} sostituzioni nucleotidiche per anno, però del gene *env* è di $3,4 \times 10^{-3}$ sostituzioni nucleotidiche di base e per anno, simili ai valori trovati per HIV-1.

Questo elevato ritmo di mutazioni del gene *env* si stima che sia una conseguenza del virus alla risposta immune.

Si sono identificate regioni di SU che presentano una grande variabilità, denominate da V1 a V5, che appa-

rentemente si relazionano con il recettore cellulare. Sulla diversità genetica delle regioni V3 a V5 si sono stabiliti 5 sottotipi filogenetici di FIV (A,B, C, D e E), che sono sia puri che mescolati tra di loro. Oltre i geni *gag*, *pol* y *env*, il FIV possiede una serie di geni regolatori che modulano la loro infettività (Figura 1).

Solamente tre geni regolatori del virus della immunodeficienza felina sono stati studiati in profondità: *rev* (che esprime una proteina regolatrice a livello post.trascrizionale), *vif* (che codifica una proteina accessoria necessaria per la

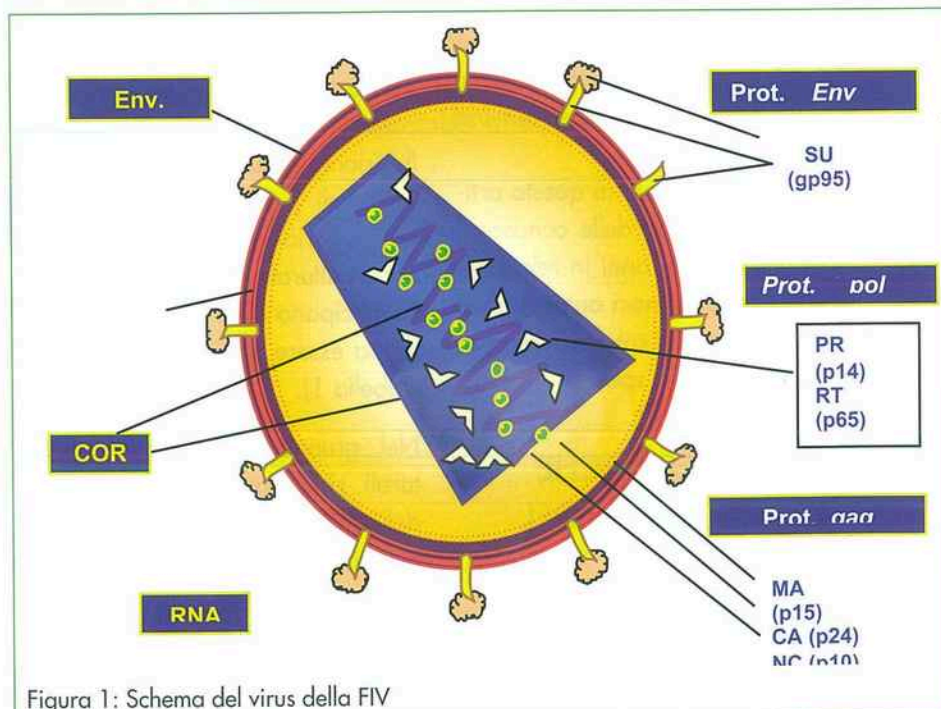


Figura 1: Schema del virus della FIV

infettività virale) e quello chiamato *orf-A* u *orf-2*.

III- CICLO DI REPLICAZIONE VIRALE.^(29,31,46)

Il ciclo di replicazione del FIV è simile a quello di altri retrovirus. Per l'assorbimento del virione sulla superficie della cellula bersaglio la proteina SU del FIV non è riconosciuta dai CD4, come accade nel caso dell'HIV⁽⁹⁵⁾, ma da una molecola che è stata identificata come CD134 (OX40). Questa molecola è un antigene di attivazione dei linfociti T, è co-stimolante e possiede la struttura del recettore del TNF α ⁽⁴⁶⁾. Curiosamente, SU si unisce solamente con CD134 felina, ma non umana, nonostante l'alto grado di omologia che esiste tra le due molecole. L'espressione del CD134 promuove la adesione del FIV. In forma analoga a molti ceppi di HIV, l'infezione dipende dal CXCR4, che funzionerebbe da co-recettore⁴⁶.

Il virus dell'immunodeficienza felina si replica nei linfociti T CD4+ e CD8+, linfociti B, così come nei monociti, macrofagi e altre cellule di questo tipo come gli astrociti e le cellule della microglia. Allo stesso modo come accade nell'HIV le cellule maggiormente infettate possono essere i linfociti o monociti/macrofagi (M/M), condizionando così le manifestazioni cliniche.

Durante la fase acuta dell'infezione i linfociti sembrano essere le cellule bersaglio principali del virus, dopo si infettano i macrofagi.

Dopo l'assorbimento la particella virale penetra nella cellula, si decapsula parzialmente e, grazie alla transcriptasi inversa, l'RNA si trascrive, inizialmente in una molecola ibrida RNA-DNA, nella quale l'RNA si degrada per l'attività di RNAasi-H di propria transcriptasi

inversa. La fibra di DNA serve da stampo perché si trascrive un'altra fibra complementare (per effetto della transcriptasi inversa). Il DNA bicitenario così formato attraversa la membrana nucleare e penetra nel nucleo. Una volta dentro il nucleo si integra in qualche cromosoma della cellula felina. In forma poco marcata si trascrive l'RNA a partire da DNA virale, RNA che sarà o tradotto a precursore di proteine virali o formerà parte dei nuovi virioni. Le proteine dell'envelope, una volta glicosilate, si inseriscono in zone concrete della membrana plasmatica, al di sotto della quale si accoppiano con il resto delle proteine precursori virali e con l'RNA recentemente sintetizzato, si formano virioni immaturi. La maturazione si realizza nello spazio extracellulare e consiste nella escissione da parte della proteasi virale dei precursori delle proteine nelle proteine definitive e la coalescenza della capsida.^(8,15,25,32,35,46)

IV- CARATTERISTICHE CLINICHE DELLA MALATTIA^(19,20,21,23,24,27)

Questa malattia virale, caratterizzata dalla sua cronicità si può classificare in tre stadi:

1- Fase acuta: dura da 4 a 6 settimane, può passare inosservata o presentarsi con i seguenti segni: ipertermia, linfadenopatia generalizzata, diarrea, depressione del sensorio, infezioni superficiali della pelle, infiammazioni oculari (uveiti) segni neurologici variabili e neutropenia

2- Fase di portatore asintomatico: dura da mesi ad anni. Non si rilevano segni clinici gravi, però si hanno alterazioni del sistema immunitario, con diminuzione del rapporto dei linfociti CD4/CD8 e ipergammaglu-

bulinemia. La fase dura da mesi ad anni. Persistono i segni vaghi, febbre ricorrente, leucopenia, linfadenopatia, anoressia, perdita di peso intermittente ecc.

3- Fase delle infezioni croniche non opportuniste: In questo stadio la deplezione dei linfociti è molto più marcata e si manifestano infezioni croniche non-opportuniste come gengiviti, malattie respiratorie, infezioni croniche della pelle, neurologiche, renali, oftalmiche, ecc. In seguito al continuo discendere del rapporto CD4/CD8 comincia a manifestarsi quello che si conosce come sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) nella quale si svelano infezioni opportuniste come la toxoplasmosi, la emobartonellosi, la calici virali, la leucemia felina, la rogna, criptococcosi, tubercolosi ecc.^(40,41).

Le anomalie immunologiche associate con le infezioni da FIV sono:
(2,4,19,17,18,22,24,26)

- Diminuzione dei linfociti CD4.
- Diminuzione della risposta nella blastogenesi dei linfociti ai fitogeni.
- Riduzione della capacità dei linfociti a produrre e rispondere alla interleukina -2.
- Riduzione della capacità di liberare la produzione di anticorpi, come risposta agli immunogeni, dipendenti dalle cellule.

Giova precisare che la cronicità di questa malattia richiede una profonda conoscenza della clinica medica, in generale i pazienti infettati sono da giovani a vecchi e possono presentare malattie che non sono state indotte da questo virus, ma che tuttavia possono aggravare la condizione del paziente. Per questo, non si deve cadere nella tentazione di considerare che la terapia antivirale determini la risoluzione di tutti i problemi del paziente, al contrario il gatto deve essere stabilizzato e trattato per le sue malattie preesistenti e



coesistenti a volte prima o contemporaneamente alla terapia specifica di questa malattia.

V- CLASSIFICAZIONE FARMACOLOGICA DEGLI ANTIVIRALI MAGGIORMENTE IMPIEGATI NELL'HIV^(10,16,26)

- AGENTI ANTIVIRALI

Attualmente esistono un grande numero di antivirali sviluppati come trattamento nei confronti dell'HIV, molti di questi potrebbero essere utili nel trattamento del FIV.

I farmaci antivirali si classificano in:

- a- Inibitori all'entrata del virus

Gli inibitori all'entrata prevengono l'ingresso del HIV nelle cellule immunologiche umane, evitano che il virus aderisca alla superficie della cellula.

b- Inibitori della transcriptasi inversa:⁽¹³⁾

b-1 Inibitori nucleosidi/nucleotidi (INTI) della transcriptasi inversa. Costituiscono il primo tipo di medicamento disponibile per trattare l'infezione da HIV. Gli INTI interferiscono con l'azione della transcriptasi inversa necessaria perché il virus si replichi. La maggior parte dei pool contiene almeno due di questi medicinali.

b-2 Inibitori non-nucleosidi della transcriptasi inversa (INNTI). Ugualmente agli INTI, gli INNTI (conosciuti anche come non nucleosidi) arrestano la duplicazione dell'HIV dentro la cellula inibendo la transcriptasi inversa.

c- Inibitori delle proteasi:^(6,42)

Gli inibitori delle proteasi, come indica il nome, inibiscono la proteasi, altra proteina coinvolta nel processo di replicazione virale.

d- Inibitori della integrasi.^(40,44)

Inibiscono l'enzima denominato integrasi, necessario al virus per inserire il suo materiale genetico nella cellula.

VI- AGENTI IMMUNOMODULANTI

E' stato suggerito che questi agenti potrebbero apportare un beneficio agli animali infettati perché potrebbero indurre un recupero del sistema immune e di conseguenza controllare la carica virale. Attualmente si postula l'impiego degli agenti immunomodulatori, non come unico trattamento ma in combinazione con altri farmaci. Tra quelli che si raccomandano più frequentemente si può ricordare: Interferone, acemannano, proteina A stafilococcica, *Propionibacterium acnes*.

VI- Quali sono i trattamenti possibili e quali sono stati quelli impiegati nel FIV?

Le alternative terapeutiche possibili nei confronti di felini infettati con il FIV sono varie. Negli ultimi anni si sono studiate delle combinazioni di farmaci, con l'intenzione di stabilire dei protocolli che assicurino un'adeguata efficienza antiretrovirale e bassa tossicità⁽¹⁴⁾.

Il gruppo di farmaci che utilizzano l'inibizione della transcriptasi inversa (INTI e INNTI) evitano la conversione dell'RNA virale in DNA virale. In questo modo, da una parte il ciclo virale si interrompe dall'inizio ma dall'altra la permanenza dell'RNA virale all'interno del citoplasma è suscettibile di degradazione^(17,120). Questo gruppo di farmaci è stato valutato contro il FIV^(3,19,36,38,41)

La Zidovudina (ZDV) è un INTI molto studiato nel gatto. Questo antivirale è il più utilizzato ed è quello che dimostra una maggior tolleranza in questa specie. Blocca l'allungamento della catena di DNA, inibendo

l'infezione di nuove cellule però non impedisce la replicazione nelle cellule già infettate. Con questo trattamento si consegue di ridurre il numero di copie virali nel plasma, migliorare lo stato clinico e la qualità di vita del paziente. I principali effetti secondari nel gatto sono: anemia, vomito e anoressia. L'anemia di solito appare utilizzando dosi superiori a 20 mg/Kg/die, anche se un'anemia transitoria può presentarsi con dosi inferiori^(19,38,41).

Le dosi orali sono da 5 -10 mg/kg ogni 12 ore in cicli di 4 settimane con riposo di 30 giorni⁽¹⁹⁾ o anche la somministrazione continua⁽⁴¹⁾.

Il 3TC o Lamivudina è un altro analogo nucleosidico con buona capacità di controllare le mutazioni indesiderate causate dalla ZDV. Associata con quest'ultima permette che l'attività antivirale di ZDV si mantenga per più tempo, agiscono in forma sinergica^(4,7).

Con gli studi sviluppati finora pare mostrare la sua attività in terapie preventive e non nelle infezioni croniche.

Si sono proposti nel gatto anche trattamenti combinando un analogo nucleosidico Abacavir con Zidovudina e con Lamivudina (3TC) riferendosi ai risultati che *in vitro* inibiscono sinergicamente la replicazione del FIV⁽⁴⁾.

Un altro farmaco che si utilizza nell'uomo infetto da HIV in cocktail è la Didanosina (Ddl). Esistono studi realizzati *in vitro* nei quali si è osservato un effetto sinergico antivirale nel combinarlo con ZDV, tuttavia la applicazione nei gatti ha dato effetti collaterali gravi e irreversibili, come la anemia, la trombocitopenia e alterazioni neurologiche⁽³⁰⁾.

Nei gatti infettati con il FIV sono stati provati altri inibitori della transcriptasi inversa: Stampidina (25 mg/kg, ogni 12 h, per via orale) e 3TC (Lamivudina) 50 mg/kg, per via orale, ogni 12 h. L'effetto antiretrovirale

di questi farmaci è minore rispetto a quello della zidovudina, tuttavia è stato provato che nell'uso combinato si ha un sinergismo^[3].

Studi veterinari in vivo e in vitro uniscono nel trattamento un inibitore di proteasi (IP) come il TL-3. Con l'uso precoce ed ininterrotto di questo farmaco, si osserva una efficiente inibizione della replicazione del virus della immunodeficienza umano, della scimmia e del gatto. Nel caso particolare dei gatti si osservano buoni risultati clinici e la prevenzione della comparsa dei segni neurologici^[4,39,40,43].

Lavori recenti segnalano che non ci sono evidenze che dimostrino che gli inibitori delle proteasi per HIV: Sequinavir (SQV), Indinavir (IDV), Ritonavir(RTV) e Nelfinavir(NFV), inibiscano la replicazione del FIV in cellule mononucleate^[42] né che potenzino l'effetto antivirale in forma effettiva nei pool di farmaci. Al contrario in uno studio realizzato con la finalità di comparare FIV e HIV in relazione all'effetto di inibizione del virus con gli inibitori delle proteasi di seconda generazione, è stato messo in evidenza che tanto il Lopinavir (LPV), Atazanavir e Tipranavir inibiscono effettivamente il FIV a dose dipendente e che, in particolare, quest'ultimo ha un'azione sinergica nella inibizione con il Ritonavir^[4].

Un altro gruppo farmacologico interessante è quello degli inibitori delle integrasi virali, studiati e sviluppati per l'uomo, e con risultati promettenti nei felini, così come dimostrato in vitro^[74,82]. Si arriva alla conclusione che la potenza antivirale di questi composti è alta e alcuni di questi farmaci si potrebbero usare sia nell'uomo che nel gatto infettati da retrovirus^[35,40].

Nella terapia del FIV è stato impiegato anche l'acido valproico un farmaco anticonvulsivante utilizzato negli uomini e nei gatti come trat-

tamento antiepilettico. È un inibitore dell'enzima nucleare istone deacetilasi, responsabile del fatto che il virus dell'HIV permanga nella fase di latenza. L'acido valproico attiva il provirus, che si trova sempre incorporato nel DNA cellulare, resistendo in questo modo al trattamento antiretrovirale. Inoltre è stato provato che aumenta la biodisponibilità orale della ZDV. Quando si inserisce l'acido valproico nel trattamento, il provirus, che rimane silente nel DNA cellulare e resistente alla terapia convenzionale, si attiva e può essere neutralizzato da altri farmaci^[16,28,38].

È necessario segnalare che alcuni studi compiuti sul gatto contraddicono questi risultati, così come osservato nell'uomo con AIDS^[38].

Come inibitori dell'entrata del virus si sono provati composti che si comportano come antagonisti selettivi del recettore CXCR4 e il blocco del CXCR4 conduce a una inibizione dell'entrata del FIV^[22].

Un'altra forma di trattamento di questa malattia virale felina è a base di immunomodulatori. Data la loro attività antivirale e i loro risultati clinici ottenuti con l'HIV, gli immunomodulatori furono proposti come un'alternativa per il trattamento delle retrovirusi feline. Ci sono delle ricerche favorevoli all'uso di questi composti ed altre che sconsigliano il loro impiego tanto nell'uomo quanto nel gatto. Quest'ultima posizione si basa sul fatto: di non aver riscontrato risultati favorevoli comparandoli con altre terapie, e sul fatto che non esistono evidenze in studi controllati che dimostrino con certezza che sono farmaci alternativi e che aumentano la sopravvivenza dei pazienti. Inoltre si sostiene che una stimolazione immunitaria non specifica in questi animali potrebbe essere controindicata, cioè potrebbe portare all'incremento della replicazione virale prodotta dall'attivazione dei linfociti e dei macrofagi

infettati. Per tutto questo, gli immunomodulatori con effetto non ben conosciuto devono essere evitati nei gatti infettati con FIV.

Attualmente esistono differenti protocolli descritti nel gatto, nei quali si usano due tipi di interferone, l'alfa interferone ricombinante umano (rHuIFN- α) e l'omega interferone ricombinante felino (rFelIFN). Inizialmente si prospettarono trattamenti con alte dosi (105-106 U/kg.) di rHuIFN- α , simili a quelli utilizzati nella terapia contro l'HIV. L'interferone rHuIFN- α ha effetti modulatori, però si comporta anche come antivirale. Si raccomandano due tipi di trattamento 10⁴-10⁶ UI/kg, ogni 24 h, per via sottocutanea o per via orale 1 a 50 UI/kg, ogni 24 h^[12].

Il rHuIFN- α ha dimostrato di essere efficace nella fase non neoplastica della FeLV, trattamento orale a basse dosi (30-60 UI/SID) per settimane alterne fino alla remissione dei sintomi. Questi trattamenti hanno permesso di migliorare lo stato generale e la sopravvivenza dei gatti infetti. In relazione ai gatti FIV positivi si sono descritti protocolli con basse dosi di rHuIFN- α che hanno migliorato lo stato clinico, la speranza e la qualità della vita^[11,12,37].

In rapporto al rFelIFN, Pedretti e coll. (2006) hanno ottenuto risultati positivi con due cicli di sei mesi, utilizzando dosi orali di 10 UI/kg/SID, con due mesi di riposo tra i due cicli. De Mari e coll. (2004) realizzarono uno studio con gatti infetti da FeLV e coinfectati da FeLV-FIV, che furono trattati con 1MU/kg/die di rFelIFN- α per 5 giorni. I gatti trattati presentarono un miglioramento nel riscontro della serie bianca e si ristabilirono i valori normali^[32,45].

VII- CONCLUSIONI

Come si può apprezzare da quanto esposto la maggior parte degli antivirali provati nel gatto risponde alla



ricerca di farmaci che possono dare risultati nell'uomo infettato da HIV. In molti casi si osservano differenze alla risposta del FIV a questi farmaci sia in studi in vivo che *in vitro*. Per estrapolare tutti i risultati ottenuti e ottenere conclusioni che apportino reali miglioramenti e sostegno nell'infezione virale del gatto sono necessari studi di campo in pazienti con questa malattia, utilizzando combinazioni di farmaci. Il trattamento antiretrovirale più conveniente sembra essere una combinazione di tre o più farmaci. L'associazione consigliata nei gatti che iniziano il trattamento consta di due INTI combinati con un INNTI o con un inibitore delle proteasi. Scegliere i farmaci da usare in combinazione risulta più facile adesso utilizzando come base tutto quello che ci hanno apportato i differenti ricercatori su questo tema e trasportare questo nella pratica è il ruolo della ricerca clinica.

Un'altra decisione importante da prendere è quando cominciare il trattamento antiretrovirale. Si devono tenere in conto molti fattori, inclusi i risultati dei vari esami. Gli esami più importanti sono il riscontro dei linfociti CD4 e la prova della carica virale. Sebbene esistano differenti posizioni circa ai benefici di cominciare prima o dopo il trattamento del FIV le linee guida raccomandano di non iniziare il trattamento antiretrovirale negli stadi avanzati di infezioni da FIV.

Dall'altra parte si deve ricordare l'importanza di diagnosticare e trattare correttamente le malattie coesistenti e preesistenti alla FIV, per stabilire una prognosi certa rispetto ai benefici che può apportare la terapia antivirale. Non è la stessa cosa trattare un gatto infetto da FIV o un altro in cui è contemporaneamente presente anche la FeLV oppure una colangioepatite o il diabete mellito. Tutti i risultati ottenuti finora indicano quali sono i farmaci che potrebbero

usarsi senza molti effetti collaterali e quali non sembrano efficaci nella FIV, anche se lo sono nell'HIV.

Da un lato è necessario ricordare che l'approccio terapeutico di un gatto infettato spontaneamente da FIV non è facile, per diversi fattori. E' necessario che in primis prendano coscienza di questo fatto i clinici per poterlo trasmettere ai proprietari degli animali infetti; secondariamente fare una terapia combinata richiede molti controlli, non solo clinici, ma anche per mezzo di tecniche come la carica virale e la determinazione dei CD4/CD8, con lo scopo di valutare la risposta o meno del paziente al trattamento. Queste tecniche non sono facilmente reperibili.

E' necessario anche una profonda conoscenza della medicina felina e dei possibili effetti collaterali dei farmaci e dei mezzi per contrastarli. Inoltre un'altra difficoltà è la presenza di infezioni opportuniste la cui diagnosi differenziale richiede laboratori specializzati. La somma di tutti questi fattori pone in evidenza la necessità che si creino centri di riferimento per il trattamento di questa malattia che potrebbero essere dotati di tutti i mezzi diagnostici e di personale formato per permettere un management adeguato del paziente.

VIII- BIBLIOGRAFIA

1. Antoniou T, Gough K, Yoong D., Arbess G.: Severe anemia secondary to a probable drug interaction between zidovudine and valproic acid. Clin Infect Dis. 2004, 38(5):38-40.
2. Avery P.R., Hoover E.A.: Gamma interferon/interleukin 10 balance in tissue lymphocytes correlates with down modulation of mucosal feline immunodeficiency virus infection. J. Virol 2004, 78(8):4011-9.
3. Arai M., Earl D.D., Yamamoto J.K.: Is AZT/3TC therapy effective against FIV infection or immunopathogenesis? Vet Immunol and Immunopathol. 2002, 85(3-4):189-204.
4. Bisset L.R., Lutz H, Boni J., Hofmann-Lehmann R., Luthy R, Schupbach J.: Combined effect of zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC) and abacavir (ABC) antiretroviral therapy in suppressing in vitro FIV replication. Antiviral Res. 2002, 53(1):35-45.
5. Blake D.J., Graham J, Poss M.: Quantification of Feline immunodeficiency virus (FIV_{pro}) in peripheral blood mononuclear cells, lymph nodes and plasma of naturally infected cougars. Am. Vet. Res 2000, 61(12):1609-1613.
6. Buhler B, Lin,Y, Morris G, Olson A, Wong C, Richman D; Elder j, Torbett; R: Viral Evolution in Response to the Broad-Based Retroviral Protease Inhibitor TL3. J.Virol, Oct. 2001, p. 9502-9508.
7. Burkhard M. J, Dean G. A.: Transmission and immunopathogenesis of FIV in cats as a model for HIV. Curr HIV Res. 2003, 1(1):15-29.
8. Camerini V.; Decimo D., Balvay L.; Pistello M., Bendinelli M.; Darlix J.L., Ohlmann T.: A dormant internal ribosome entry site controls translation of feline immunodeficiency virus. J Virol. 2008, 82(7):3574-3583.
9. Cammarota G, Da Prato L, Nicoletti E, Matteucci D, Bendinelli M, Pistello M: Quantitation of feline immunodeficiency proviruses in doubly infected cats using competitive PCR and a fluorescence-based RFLP. J of Virol Met. 1996, 62(1):21-31
10. Caney S.: Feline immunodeficiency virus: an update. In Pract. 2000, 22 (5): 255-260.
11. Collado V.M, Doménech A, Gómez-Lucía, Tejerizo G, Miró G.: Usos del interferón en la clínica de pequeños animales. Peq An. 2006, 63: 68-75.
12. De Mari K, Maynard L, Sanquer A, Lebreux B, Eun HM.: Therapeutic effects of recombinant feline interferon-omega on feline leukemia virus (FeLV)-infected and FeLV/feline immunodeficiency virus (FIV)- coinfected symptomatic cats. J Vet Intern Med 2004; 18: 477-482.
13. Di Cenzo R, Peterson D, Cruttenden K, Morse G, Riggs , Gelbard H, Schifitto G: Effects of Valproic Acid Coadministration on Plasma Efavirenz and Lopinavir Concentrations in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults. Antimicrob Agents Chemother. 2004, 48(11): 4328-4331.
14. Dunn B.M., Yamamoto J.K., Arai M. : Combination therapy for treatment

- of FIV infection. Patent US 6,85,773 B1. Apr. 5, 2005
15. Elder J.H., Sundstrom M., de Rozieres S., de Parseval A., Grant C.K., Lin Y.C.: Molecular mechanisms of FIV infection. *Vet Immunol Immunopathol.* 2008, 123(1-2):3-13.
16. Eickholt B.J.; Towers G.J.; Ryves W.J.; Eikel D.; Adley K.; Ylinen L.M.; Chaborn N.H.; Harwood A.J.; Nau H.; Williams R.S.: Effects of valproic acid derivatives on inositol triphosphate depletion, teratogenicity, glycogen synthase kinase-3 β inhibition, and viral replication: a screening approach for new bipolar disorder drugs derived from the valproic acid core structure. *Molecular Pharmacology.* 2005, 67(5):1426-33.
17. Freer G., Matteucci D., Mazzetti P.; Tarabella F., Ricci E., Bozzacco L.; Merico A.; Pistello M., Ceccherini Nelli L., Bendinelli M.: Immunotherapy with internally inactivated virus loaded dendritic cells boosts cellular immunity but does not affect feline immunodeficiency virus infection course. *Retrovirol.* 2008, 5(1):33.
18. Freer G., Matteucci D., Mazzetti P.; Tarabella F., Catalucci V., Ricci E., Merico A., Bozzacco L., Pistello M., Bendinelli M.: Evaluation of feline monocyte-derived dendritic cells loaded with internally inactivated virus as a vaccine against feline immunodeficiency virus. *Clin Vaccine Immunol.* 2008, 15(3):452-459.
19. Gomez N.; Gisbert M. A.; Jáuregui L.: Efecto terapéutico de la Zidovudina (AZT) en pacientes con retrovirus felinos. *Veterinaria Argentina.* 2002, XIX. (183): 224-236.
20. Gómez, N.; Gisbert, M. A.; Ramayo, L.; Bratanich, A.; Castillo, V.; Suraniti, A.: Virus de la Inmunodeficiencia Felina (VIF): Evaluación de las globulinas en pacientes infectados espontáneamente. *Revista INVT.* Vol 8 N° 1, 2006. Pag. 93-102.
21. Gomez N.V.: Feline immunodeficiency virus (FIV): advances in the diagnosis and treatment of feline AIDS. *Vet Arg.* 2000, 17 (166): 468-477.
22. Hartmann K, Stengel S, Klein D, Egberink H, Balzarini J.: Efficacy of the chemokine receptor inhibitor 1,1'-bis-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecan against Feline immunodeficiency virus infection. Abstract, 6th International Feline Retrovirus Research Symposium. Amelia Island, USA, 2002: 26.
23. Huitron-Resendiz S, De Rozieres S., Sanchez Alavez M, Buhler B, Lin Y.C., Lerner D.L, Henriksen N.W, Burudi M., Fox H.S, Torbett B.E, Henriksen S., Elder J.H: Resolution and prevention of feline immunodeficiency virus-induced neurological deficits by treatment with the protease inhibitor TL-3. *J Virol.* 2004, 78(9): 4525-4532.
24. Kanzaki L.I, Looney D.J: Feline immunodeficiency virus: a concise review. *Front Biosci.* 2004, 1 (9): 370-377.
25. Kolenda Roberts H.M., Kuhrt L.A., Jennings R.N., Mergia A., Gengozian N., Johnson C.M.: Immunopathogenesis of feline immunodeficiency virus infection in the fetal and neonatal cat. *Front Biosci.* 2007, 12:3668-3682.
26. LaCasse R.A, Remington K.M, North T.W: The mutation frequency of feline immunodeficiency virus enhanced by 3'-azido-3'-deoxythymidine. *Journal of Acquired Immune Deficits Syndrome Human Retrovirol.* 1996, 1;12(1):26-32.
27. Lawson-MH; Hosie-MJ: Follow up of feline immunodeficiency virus-infected cats. *Vet Rec.* 2001, 148 (14): 449-450.
28. Liedtke M.D.; Lockhart S.M., Rathburn R.C.: Anticonvulsant and antiretroviral interactions. *Ann Pharmacother.* 2004, 38(3):482-489.
29. Luttge B.G., Shehu-Xhilaga m.; Demirov D.G.; Adamson C.S.; Soheilian F.; Nagashima K.; Stephen A.G., Fisher R.J., Freed E.O.: Molecular characterization of feline immunodeficiency virus budding. *J Virol.* 2008, 82(5):2106-2119.
30. Medlin H.K, Zhu Y.Q, Remington K.M, Phillips T.R, North T.W: Selection and characterization of a mutant of feline immunodeficiency virus resistant to 2',3'-dideoxycytidine. *Antimicrobials Agents Chemother.* 1996, 40(4):953-957.
31. Novak J.M., Crawford P.C., Kolenda Roberts H.M., Johnson C.M., Mergia A.: Viral gene expression and provirus load of Orf-A defective FIV in lymphoid tissues and lymphocyte subpopulations of neonatal cats during acute and chronic infections. *Virus Res.* 2007, 130(1-2):110-120.
32. Pedersen NC, Torten M, Rideout B, Sparger E, Tonachini T, Luciw PA, Ackley C, Levy N, Yamamoto J.: Feline leukemia virus infection as a potentiating cofactor for the primary and secondary stages of experimentally induced feline immunodeficiency virus infection. *J Virol.* 1990 Feb;64(2):598-606
33. Pedretti E., Passeri B., Amadori M., Isola P., Di Pede P., Telera A., Vesco-vini R., Quintavalla F., Pistello M.: Low-dose interferon-alpha treatment for feline immunodeficiency virus infection. *Vet Immunol Immunopathol.* 2006, 15;109(3-4):245-254.
34. Pereira C.F., Rutten K., Stranska R., Huigen M.C., Aerts P.C., De Groot R.J., Egberink H.F., Shuurman R., Nottet H.S.: Spectrum of antiviral activity of α -(acetoxymethyl)hept-2-ynyl sulphide (APHS). *Int J Antimicrob Agents.* 2005, 25(5):419-426.
35. Phillips K., Arai M., Tanabe T., Raskin R., Volz M., Uhl E.W., Yamamoto J.K.: FIV-infected cats respond to short-term rHuG-CSF treatment which results in anti-G-CSF neutralizing antibody production that inactivates drug activity. *Vet Immunol Immunopath.* 2005, Aug 9.
36. Philpott M.S.; Ebner J.P.; Hoover E.A.: Evaluation of 9-[2-phosphonyl-methoxyethyl] adenine therapy for feline immunodeficiency virus using a quantitative polymerase chain reaction. *Vet Immunol Immunopathol.* 1992, 35 (1-2): 155-166.
37. Riondato F, Gianella P, Guglielmino R, Cagnasso A, Bo S: Effects of interferon alpha (INF-alpha) therapy on peripheral blood lymphocyte subsets from FIV and FeLV naturally infected cats. *Veterinary Research Communicate.* 2003, 27 Suppl 1:429-32.
38. Romanelli F.; Pomeroy C.: Concurrent use of antiretrovirals and anticonvulsants in human immunodeficiency virus (HIV) seropositive patients. *Current Pharm Des.* 2003, 9(18):1433-9.
- Rozières-S, Swan-C, Sheeter-D, Clinger-man-K, Ying-Chuan Lin, Huitron-Resendiz-S, Henriksen-S, Torbett-B, Elder-J: Assessment of FIV-C infection of cats as a function of treatment with the protease inhibitor, TL-3. *Retrovirology.* 2004, 1: 38.
39. Savarino A. Pistello M., D'Ostilio D., Zabogli E., Taglia F., Mancini F., Ferro S., Matteucci D., De Luca L., Barreca M.L. Ciervo A., Chimini A., Ciccozzi M. Bendinelli M.: Human immunodeficiency virus integrase inhibitors efficiently suppress feline immunodeficiency virus replication in vitro and provide a rationale to redesign antiretroviral treatment for feline AIDS. *Retrovirol.* 2007, 30(4): 79.



40. Smyth N.R; Bennett M.; Gaskell R.M; McCracken C.M; Hart C.A; Howe J. L:
Effect of 3'azido-2',3'-deoxythymidine (AZT) on experimental feline immunodeficiency virus infection in domestic cats. *Res Vet Sc.* 1994, 57 (2): 220-224.
41. Torbett B, Elder J, Swan C, Rozières S, Clingerman K, Hoover E:
The Effects of the Broad-Based Protease Inhibitor TL-3 in FIV-C Infected Cats. *Current Drug Targets - Infect Dis.* 2003, (3), 295-309.
42. Uckun F.M, Lin Chen C., Samuel P., Pendergrass S., Venkatachalam T.K, Waurzyniak B., Qazi S:
In Vivo Antiretroviral Activity of Stampidine in Chronically Feline Immunodeficiency Virus-Infected Cats. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003, 47(4): 1233-1240.
43. Van der Meer F.J., Schuurman N.M., Balzarini J., Egberink H.F.:
Comparative evaluation of the activity of antivirals towards feline immunodeficiency virus in different cell culture systems. *Antiviral Res.* 2007, 76(2): 198-201.
44. Weiss R. C, Cummins J. M, Richards A. B.:
Low-dose orally administered alpha interferon treatment for feline leukemia virus infection. *J Am Vet Med Assoc* 1991; 199: 1477-1481
45. Willet B.J., Hoisie M.J.:
Chemokine receptors and co-stimulatory molecules: Unravelling feline immunodeficiency virus infection. *Vet Immunol Immunopathol.* 2008, 123(1-2):56-60.

CELLULE STAMINALI TUMORALI: UN INNOVATIVO TARGET FARMACOLOGICO PER IL CARCINOMA MAMMARIO FELINO E IN ONCOLOGIA COMPARATA

Roberto Würth¹, Federica Barbieri¹, Monica Gatti¹, Chiara Campanella², Guendalina Vito², Alessandra Ratto², Angelo Ferrari² & Tullio Florio¹

¹Laboratorio di Farmacologia, Dipartimento di Oncologia, Biologia e Genetica Università di Genova;

²Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Piemonte, Liguria e Valle D'Aosta, Centro di Referenza Nazionale per l'Oncologia Veterinaria e Comparata (CEROVEC), Genova.

RIASSUNTO

La scoperta delle cellule staminali tumorali (CST) ha consentito lo sviluppo di una nuova teoria della cancerogenesi, determinando la necessità dello sviluppo di nuove strategie terapeutiche nei confronti delle patologie neoplastiche. Si ritiene infatti che una maggiore probabilità di guarigione e una minor incidenza di metastasi e recidive può essere ottenibile solo eliminando le CST dalla massa tumorale.

A tal fine la ricerca farmacologica sta studiando, soprattutto grazie alla target therapy, molecole in grado di avere elevata efficienza citotossica anche su questa sottopopolazione tumorale, che è in molti casi resistente ai farmaci tradizionali. In particolare, la disponibilità e la caratterizzazione in vitro di CST rappresenta uno strumento utile per lo sviluppo di nuovi farmaci più efficaci. A tal fine l'isolamento e lo studio di sensibilità farmacologica di CST derivate da carcinoma mammario felino rappresenta uno degli obiettivi principali dell'attuale ricerca farmacologica nel campo dell'oncologia comparata, nell'ottica di sviluppare nuove molecole per la terapia del carcinoma animale, potenzialmente

trasferibili all'uomo.

Parole chiave: carcinoma mammario felino, CST, oncologia comparata

SUMMARY

The identification of cancer stem cells (SCT) allowed the development of new cancerogenesis theory, that requires an improvement of classical therapeutical strategies for neoplastic diseases. It is now believed, indeed, that only killing all CST in a tumor, the likelihood to cure, preventing relapses and lowering the incidence of metastasis can be obtained.

For this purpose, the pharmacological research is looking for new target therapy molecules, which are able to offer high cytotoxic effectiveness also on CST subpopulation, which usually is refractory to traditional drugs.

In particular, the isolation and phenotypical characterization of CSTs, in vitro, represents a worthwhile mean to identify new and more effective compounds. For this purpose, the isolation and the study of pharmacological responsiveness of CSTs from feline mammary carcinomas represent one of the primary goal

of pharmacological research, in the comparative oncology field, to evaluate novel anticancer compounds for animal and human tumors.

Key words: feline mammary carcinoma, CST, comparative oncology.

INTRODUZIONE

"The genes on the cat chromosome and the human chromosome correspond to each other like two strings of beads made of different color Research on feline stem cells will blossom, along with gene therapy applications." (The New York Times, 15 febbraio 2005, dichiarazione estratta da un'intervista rilasciata dal Dr Stephen J. O'Brien, capo del laboratorio di Genomic Diversity del National Cancer Institute, all'inizio del primo sequenziamento del genoma di un gatto domestico).

Questo sguardo al recente passato aiuta a mettere in evidenza come la ricerca biomedica, nel campo dell'oncologia comparata, abbia un ruolo sempre più importante nello studio di possibili cure delle patologie neoplastiche degli animali domestici, anche nell'ottica di un futuro trasferimento alla patologia



umana. Ricerche biomolecolari e cellulari traslazionali hanno aperto negli ultimi anni nuove strade per la comprensione della patogenesi del carcinoma mammario, consentendo l'identificazione di specifici bersagli farmacologici innovativi. In particolare, ricerche recenti hanno portato all'identificazione delle cellule staminali tumorali come potenziale approccio terapeutico per la cura del carcinoma mammario umano e felino.

Le cellule staminali

Le cellule staminali sono state identificate come cellule indifferenziate che possono dividersi teoricamente in maniera illimitata, generando ad ogni divisione una cellula figlia, dotata delle stesse proprietà biologiche (capacità definita come auto-rinnovamento o *self-renewal*), ed una cellula progenitrice con un potenziale proliferativo limitato, che va incontro ad un numero limitato di divisioni cellulari mantenendo la capacità di differenziare solo in base alle caratteristiche del tessuto di origine. L'auto-rinnovamento, così come la multipotenza (proprietà di differenziarsi in vari tipi cellulari) e la capacità di proliferare continuamente, rappresentano le caratteristiche principali che consentono la definizione funzionale di cellula staminale.

Le cellule staminali normali sono presenti nello stadio embrionale, quali cellule pluripotenti in grado di generare tutti i tipi di tessuto dell'organismo adulto; negli organi adulti le cellule staminali normali sono classificate come multipotenti (cellule staminali somatiche) e garantiscono un continuo ricambio di cellule differenziate specifiche del tessuto di origine (plasticità tissutale). Le cellule staminali normali adulte sono coinvolte nella rigenerazione di cellule sia in tessuti ad elevato turn-over, quali midollo osseo, colon

ed epidermide, che in tessuti a ridotta potenziale rigenerativo, quali polmone, mammella e cervello. La prolungata vita di queste cellule è dovuta a specifiche proprietà biologiche come la quiescenza, l'elevata capacità riparativa del DNA, la resistenza all'apoptosi e la sovraespressione di *ATP-binding cassette transporter*, una famiglia di proteine in grado di estrarre dal citoplasma molecole potenzialmente tossiche, garantendo così una resistenza elevata non solo nei confronti di composti tossici ambientali ma anche di un'ampia gamma di farmaci. Nei mammiferi le cellule staminali normali sono localizzate in specifiche aree denominate "nicchie", microambienti formati da cellule adiacenti di supporto e da capillari sanguigni adatti al sostegno e al mantenimento cellulare. Inizialmente scoperte nel midollo osseo, le nicchie sono state poi identificate anche nel sistema nervoso centrale, nell'epidermide, nell'intestino e nel testicolo. L'interazione della cellula staminale con la propria nicchia è cruciale per il mantenimento delle proprietà biologiche, in particolare nella scelta tra l'auto-rinnovamento e il differenziamento, equilibrio critico per la regolazione del numero cellulare e per il mantenimento dell'omeostasi tissutale^(1,2).

Il modello delle cellule staminali nella regolazione della plasticità e dello sviluppo del tessuto adulto ha aperto una nuova via di ricerca nello studio della genesi di svariate patologie, incluse le neoplasie. Il destino delle cellule staminali è strettamente regolato sia da fattori intrinseci, quali le mutazioni genetiche, che da fattori estrinseci, quali le alterazioni del micro-ambiente: l'alterazione di queste regolazioni può essere la causa scatenante sia di patologie degenerative che neoplastiche.

Dalle cellule staminali normali alle cellule staminali tumorali

Il cancro ha origine da una serie di mutazioni che avvengono in poche o singole cellule, che possono così acquisire un potenziale proliferativo illimitato e incontrollato⁽³⁾.

Questo fenomeno può essere spiegato da due modelli: a) il modello stocastico, che prevede che tutte le cellule di un tumore abbiano un potenziale tumorigenico simile, ma attivato in modo asincrono e a bassa frequenza in alcune cellule; b) il modello gerarchico, che presuppone che solo un raro sottogruppo di cellule nel tumore abbia una significativa capacità proliferativa e, soprattutto, l'abilità di generare il tumore, mentre le restanti cellule tumorali sono in fase di differenziamento o completamente differenziate e quindi con un potenziale proliferativo limitato nel tempo⁽⁴⁾.

In questi ultimi anni, la ricerca di base e pre-clinica ha ricevuto nuovo impulso dalla scoperta delle cellule staminali tumorali (CST), anche definite come *tumor initiating cells* (TIC), che supporta la nuova teoria della tumorigenesi, in accordo con il modello gerarchico.

Le CST, infatti, identificano un tipo cellulare in grado di iniziare e sostenere la crescita neoplastica, biologicamente distinto dalle altre cellule presenti nel tumore. Le CST possiedono proprietà comuni alle cellule staminali normali, quali una prolungata sopravvivenza, la capacità di autorinnovarsi e di differenziarsi, la resistenza ai chemioterapici e, infine, l'espressione di marcatori di staminalità specifici. Inoltre, l'illimitato potenziale di crescita delle CST (quiescenti e a crescita lenta) permette il mantenimento e l'espansione del tumore.

L'ipotesi ad oggi maggiormente accreditata sull'origine delle CST è quella che esse derivino da cellule staminali normali o progenitori normali, come risultato di alterazioni

genetiche e/o epigenetiche, sebbene sia stata anche considerata la possibilità che le CST si sviluppino attraverso un processo di redifferenziamento o dedifferenziamento dal progenitore tumorale o da cellule già differenziate. È comunque possibile che entrambi i meccanismi possano essere coinvolti nell'origine delle CST.

In particolare, il passaggio da cellule staminali normali (o cellule progenitrici) a CST è causato da mutazioni di specifici proto-oncogeni che, in seguito ad eventi oncogenetici successivi (alterazioni genetiche), possono deregolare la capacità di autorinnovamento e trasformare completamente le staminali normali in CST. Inoltre, è stato proposto che la crescita e la progressione della neoplasia dipenda da modificazioni del microambiente (nicchia) che circonda le cellule staminali, e perdita del controllo estrinseco della proliferazione delle cellule staminali o dei progenitori normali con conseguente sviluppo di CST (alterazioni epigenetiche).

In linea con questa ipotesi, è stato osservato che i tumori contengono una popolazione cellulare eterogenea per differenziamento, capacità e rapidità di proliferazione e tumorigenicità. Infatti, non tutte le cellule neoplastiche sono in grado, se trapiantate in opportuni modelli animali sperimentali, di dare origine e mantenere la crescita tumorale⁽²⁾.

Il modello cancerogenetico gerarchico, basato sulle CST, spiega anche alcune osservazioni cliniche riferite alla purtroppo frequente inefficacia delle terapie antitumorali attualmente in uso. La chemioterapia citotossica convenzionale, infatti, per garantire un'azione selettiva sulle cellule cancerose, sono dirette contro cellule ad elevata attività proliferativa. Questo permette di ridurre la massa tumorale (l'azione citotossica è efficiente contro le cellule tumorali differenziate proliferanti) ma raramente

consente di evitare le recidive. Infatti, poiché i farmaci citotossici non sono efficaci sulle CST, e la massa tumorale apparentemente è ridotta o assente, queste rare cellule tumorali riescono a sopravvivere alla terapia e possono quindi provocare ricomparsa del tumore. Inoltre, la formazione di metastasi a distanza sarebbe completamente dipendente dalla migrazione di CST che, come tutte le cellule staminali (ad esempio durante lo sviluppo embrionale) sono particolarmente sensibili alle molecole che regolano la motilità cellulare, i fattori chemiotattici. L'annidamento delle CST negli organi bersaglio determinerebbe quindi la formazione di nuovi tumori in organi lontani dal sito neoplastico primario (metastasi). Quindi l'incremento aberrante della capacità di autorinnovamento, in combinazione con il potenziale di crescita illimitato nel tempo, intrinseco alle cellule staminali, spiega molte caratteristiche del fenotipo maligno tumorale. Sebbene negli ultimi anni l'isolamento e la caratterizzazione delle CST sia stato condotto con successo in molti tumori, animali ed umani, ad oggi non è stata ancora identificata in maniera definitiva una popolazione di CST di un determinato tumore con caratteristiche omogenee da un punto di vista fenotipico, cellulare o molecolare, e che esprima marcatori univocamente specifici.

La comprensione dei meccanismi molecolari che controllano la proliferazione e il differenziamento delle CST e l'identificazione di marcatori selettivi rappresentano quindi obiettivi significativi per lo studio di nuovi potenziali ber-

sagli terapeutici.

Numerosi geni e diverse vie di segnalazione intracellulare, implicati nel controllo della proliferazione nelle cellule embrionali e staminali normali, sono deregolati nei tumori. Ad esempio, la cascata dei segnali attivati dai fattori di crescita (EGF, FGF, PDGF e IGF), mediati da differenti recettori (Notch 1-5) o ligandi (Hedgehog, proteine morfogenetiche dell'osso BMP, Wnt, Sox2, nestina), coordinano svariate funzioni delle cellule staminali, inclusi i processi di auto-rinnovamento e la proliferazione⁽⁵⁾.

In varie neoplasie umane sono state descritte specifiche molecole, usate per separare e identificare fenotipicamente le CST (Tabella 1), sebbene non possano essere considerati marcatori definitivi ed univoci delle cellule staminali⁽⁶⁾.

CST come target terapeutico

Dal punto di vista terapeutico il concetto di staminale tumorale implica una completa revisione dei convenzionali approcci farmacologici antineoplastici. Gli agenti citotossici utilizzati in clinica hanno come bersaglio le cellule attivamente proliferanti. Nella maggioranza dei casi questo non è sufficiente per eliminare le CST che, grazie alla loro ridotta attività proliferativa e alla presenza di proteine in grado di estrudere i chemioterapici dalla cellula, non vengono colpite. La teoria delle cellule staminali tumorali può dunque

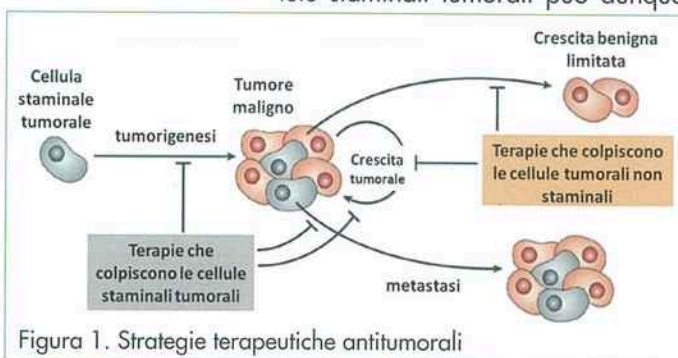


Figura 1. Strategie terapeutiche antitumorali



Tipo di tumore		Markers immunofenotipici	
Leucemia mieloide acuta		CD34 ⁺ /CD44 ⁺	CD38 ⁻ /Thy-1/IL-3R ⁺
Leucemia cronica	mieloide	CD34 ⁺ /CD44 ⁺	CD38 ⁻
Glioblastoma		CD133 ⁺ /Nestin ⁺	
Carcinoma mammella	della	CD24 ^{-low} /CD44 ⁺	
Carcinoma della prostata		CD44 ⁺	
Carcinoma del colon		EpCAM(high)/CD44 ⁺	
Adenocarcinoma del polmone		CCA ⁺ /SP-C ⁺	
Carcinoma del pancreas		CD44 ⁺ /CD24 ⁺ /ESA ⁺	
Melanoma		CD20 ⁺	

Tabella 1. Marcatori di staminalità in diversi isotipi tumorali

porre nuovi paradigmi in termini di cura delle neoplasie (Fig.1).

Potenziati approcci farmacologici diretti contro le CST, benché siano ancora nelle primissime fasi sperimentali, riguardano l'inibizione selettiva di vie biochimiche responsabili dell'autorinnovamento o, in maniera ancor più selettiva, sono basati sulla presenza di specifici marcatori di superficie sfruttati per veicolare gli agenti citotossici all'interno delle CST.

Sperimentalmente le CST sono state isolate da diversi tipi di tumori umani utilizzando tecniche di coltura messe a punto per l'isolamento e la crescita delle cellule staminali normali che consentono il mantenimento delle caratteristiche individuali del tumore di origine. Le CST rappresentano quindi il modello sperimentale ideale per valutare l'attività antiproliferativa di farmaci antineoplastici ci-

totossici o bersaglio-specifici (target therapy) (Fig.1).

CST nel carcinoma mammario

La ghiandola mammaria normale procede verso il differenziamento e la proliferazione in diversi tipi cellulari con lo sviluppo di unità strutturali/funzionali durante cicli fisiologici successivi (sviluppo, gravidanza, allattamento, involuzione), che richiedono una omeostasi tissutale guidata dalle cellule staminali somatiche. E' stato dimostrato che nella ghiandola mammaria del topo, un singolo precursore pluripotente può dare origine a tre distinti tipi cellulari epiteliali multipotenti: luminali, mioepiteliali e duttali⁽⁷⁾.

I tumori della mammella sono molto eterogenei per quanto riguarda la patologia, il profilo molecolare e il comportamento clinico, dal momento che sono costituiti da una grande

varietà di tipi cellulari con distinte morfologie e caratteristiche biologiche. I recettori per i fattori di crescita (ad esempio HER2/neu o ErbB2), e per gli ormoni steroidei (recettore per gli estrogeni, ER α , o per il progesterone, PR) sono importanti marcatori prognostici per il cancro della mammella, e sono espressi in modo variabile in diversi sottotipi di carcinoma. L'espressione di queste molecole di segnale è stata studiata in una popolazione cellulare mammaria di topo, arricchita in cellule staminali, osservando che queste cellule sono negative per ER α , PR e ErbB2 ma esprimono EGFR/ErbB1⁽⁸⁾. Le prime pubblicazioni che identificarono le cellule staminali tumorali nella mammella⁽⁹⁾, descrissero l'isolamento delle cellule tumorigeniche da neoplasie umane attraverso la classificazione cellulare dei fenotipi CD44⁺ e CD24⁻ (Tabella 1). L'espressione della proteina CD44 e la scarsa o assente espressione della proteina CD24, infatti, caratterizzano una sottopopolazione cellulare derivata da tumori mammari umani in grado di formare tumori in topi immunodeficienti, caratterizzati da un'eterogeneità fenotipica e morfologica simile a quella della neoplasia di origine.

In letteratura, attualmente, sono presenti diversi lavori che descrivono l'isolamento e la caratterizzazione delle CST derivanti da tumori mammari umani^(9,10). Le CST mammarie sono in grado di espandersi in coltura grazie allo stimolo di fattori di crescita appropriati. Tali condizioni hanno permesso di isolare questa popolazione cellulare e di studiarne le proprietà funzionali. Infatti, in terreno di coltura selettivo (contenente EGF e bFGF, in assenza di siero) le cellule maggiormente differenziate muoiono rapidamente, mentre le CST sono in grado di dividersi e di formare degli aggregati cellulari in sospensione nel mezzo

di coltura anziché adesi al supporto. Queste strutture cellulari sono chiamate mammosfere per la forma rotondeggiante che assumono, possono essere dissociate e poste nuovamente in coltura per generare sfere secondarie. In queste condizioni, le cellule mantengono uno stato indifferenziato con proprietà staminali (lenta e continua proliferazione, auto-rinnovamento, multipotenzialità e soprattutto tumorigenicità).

CST nel carcinoma mammario felino
Il carcinoma mammario felino (CMF), al terzo posto per incidenza delle neoplasie della specie, insorge spontaneamente e come quello umano è infiltrante, tende a recidivare, progredisce rapidamente e causa frequentemente metastasi polmonari. Dal punto di vista anatomicopatologico il carcinoma mammario del gatto presenta buona similarità con quello umano ed il sottotipo ormono-indipendente è considerato un modello di neoplasia mammaria ER-negativa della donna, la più aggressiva e resistente alla terapia.

Nel nostro laboratorio abbiamo definito un protocollo per ottenere colture primarie ed isolare CST da reperti chirurgici di carcinomi mammari canini⁽¹¹⁾ e felini⁽¹²⁾. Allo scopo di isolare ed arricchire in cellule staminali tumorali le colture primarie, le cellule sono coltivate nelle stesse condizioni selettive utilizzate per il mantenimento della staminalità delle colture umane (assenza di siero e presenza dei fattori di crescita EGF e bFGF). Si ottengono così cellule in grado di dare origine ad aggregati cellulari in sospensione paragonabili alle mammosfere prodotte dalle cellule staminali mammarie tumorali umane⁽⁹⁾ (Fig. 2A).

La sferogenesi è attualmente considerata un indice diretto della capacità di autorinnovamento. Una volta dissociate meccanicamente e poste in un terreno privo dei fattori di crescita e contenente siero, queste

cellule vanno incontro a differenziamento, con un radicale cambiamento dell'aspetto morfologico: in queste condizioni le cellule crescono adese al supporto, senza formare aggregati in sospensione (Fig.2B). Le cellule nelle mammosfere esprimono CD44, come le CST umane e mantengono la tumorigenicità quando trapiantate in topini nudi. In base a tutte queste caratteristiche possono essere identificate come vere e proprie CST feline.

La disponibilità di colture di CST di carcinoma mammario felino è uno degli obiettivi principali dell'attuale ricerca farmacologica nel campo dell'oncologica comparata. La standardizzazione delle metodiche, assieme alla valutazione dell'effettiva riproducibilità sperimentale con la controparte umana, è un passo cruciale per la conduzione della ricerca. La caratterizzazione biomolecolare delle CST, è quindi di estrema rilevanza per poter adottare questo approccio sperimentale come modello per l'identificazione di composti farmacologici innovativi per la cura del carcinoma mammario felino, con un elevato potenziale traslabionale per la patologia umana.

BIBLIOGRAFIA

1. Jones, D.L. and A.J. Wagers, No place like home: anatomy and function of the stem cell niche. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008. 9(1): p. 11-21.

2. Dalerba, P., R.W. Cho, and M.F. Clarke, Cancer stem cells: models and concepts. *Annu Rev Med*, 2007. 58: p. 267-84.
3. Hanahan, D. and R.A. Weinberg, The hallmarks of cancer. *Cell*, 2000. 100(1): p. 57-70.
4. Reya, T., et al., Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature*, 2001. 414(6859): p. 105-11.
5. Nguyen, N.P., et al., Molecular biology of breast cancer stem cells: potential clinical applications. *Cancer Treat Rev*, 2010. 36(6): p. 485-91.
6. Porcile C., Barbieri F., Bajetto A., Ratto A., et al., Stem cell properties of tumor cell subpopulations: role in tumorigenesis and therapeutic intervention. *Rom J Comp Oncol*, 2008. 14: p. 899-909.
7. Boulanger, C.A., et al., Interaction with the mammary microenvironment redirects spermatogenic cell fate in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007. 104(10): p. 3871-6.
8. Asselin-Labat, M.L., et al., Steroid hormone receptor status of mouse mammary stem cells. *J Natl Cancer Inst*, 2006. 98(14): p. 1011-4.
9. Al-Hajj, M., et al., Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003. 100(7): p. 3983-8.
10. Ponti, D., et al., Isolation and in vitro propagation of tumorigenic breast cancer cells with stem/progenitor cell properties. *Cancer Res*, 2005. 65(13): p. 5506-11.
11. Würth, R., Barbieri, F., Gatti, M., Pattarozzi, A., et al., Isolation of canine cancer stem-like cells and analysis of their pharmacological sensitivity to egfr tyrosine kinase inhibitors. *Rom J Onc Comp*, 2010.
12. Florio T. "Cellule staminali tumorali nel carcinoma mammario felino" Atti del Congresso Nazionale ALVPA: Veterinario e medico a confronto, uniti nella lotta contro il cancro, (Genova) p. 31 (2010).

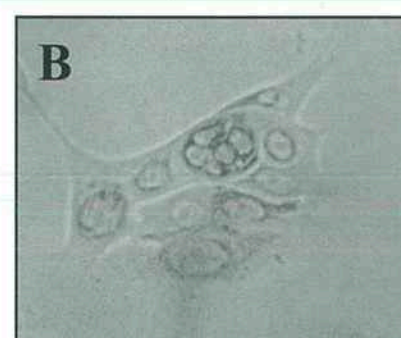


Figura 2. Formazione di mammosfere di cellule staminali di carcinoma felino coltivate in terreno selettivo: assenza di siero fetale, presenza di EGF e bFGF (A). Quando vengono rimossi dal terreno di coltura i fattori di crescita e viene aggiunto il siero, le CST differenziano originando una popolazione cellulare morfologicamente distinta (B)

LO STRESS NEL GATTO COME CAUSA DI MALATTIA

Natalia Sanna

Il 28 gennaio 2011 AIVPAFE (Associazione Italiana Veterinari Patologia Felina) ha organizzato una giornata di studio dal titolo "**Lo stress nel gatto come causa di malattia**" in collaborazione con la Facoltà di Medicina Veterinaria e la Scuola di specializzazione in Etologia applicata al Benessere animale di Napoli nell'aula dell'Orto Botanico, fondato il 28 dicembre 1807 con decreto di Giuseppe Bonaparte su un'estensione di 12 ettari con circa 9000 specie vegetali e quasi 25000 esemplari.

I lavori della giornata hanno avuto inizio con la relazione sugli **aspetti etologici-comportamentali dello stress nel gatto** della prof.ssa Danila D'Angelo, ricercatore confermato della Facoltà di Medicina veterinaria di Napoli. I compiti dell'Etologia applicata comprendono la valutazione delle pulsioni (appetENZE) cognitive e comportamentali, dei tempi di sviluppo (prenatali e postnatali), dei segnali elicitori (stimoli chiave, disposizione del bioritmo, ferormoni) e l'individuazione dell'etogramma della specie, delle fasi appetitiva, consumatoria e di gratificazione e delle modalità di realizzazione del corteggiamento, accoppiamento, cure parentali, fasi sviluppo, ecc.

La paura e lo stress sono risposte adattative essenziali per la sopravvivenza: la prima è un'emozione che induce una risposta nei confronti di situazioni che potrebbero essere pericolose, mentre la seconda è una risposta emotiva nei confronti di una situazione nella quale l'animale anticipa una conseguenza negativa.

Nello stress distinguiamo lo **stressor**, evento o situazione causa della risposta neuroendocrina allo stress e la **risposta allo stress**, reazione dell'organismo ad un evento che modifica la sua omeostasi.

L'**amigdala**, parte del sistema limbico situata nel mesencefalo, è l'organo chiave nella risposta alla paura e da cui originano le risposte cognitive, muscoloscheletriche e neuroendocrine.

L'output del sistema autonomo determina l'aumento dell'attività del simpatico con il rilascio di adrenalina e noradrenalina responsabili dell'aumento del ritmo cardiaco, della gittata cardiaca, della frequenza respiratoria e della vasodilatazione degli organi vitali e la diminuzione dell'attività del parasimpatico con riduzione dell'attività degli organi gastrointestinali e riproduttivi.

Altra risposta neuroendocrina alla paura è quella attraverso l'ipotalamo con il rilascio da parte della corteccia surrenale del cortisolo che determina l'aumento dei livelli di glucosio e stimola le risposte comportamentali, agendo direttamente sull'encefalo e che viene controllato da un sistema a feed-back negativo tra ipotalamo, ipofisi anteriore e surrene.

La risposta fisiologica prolungata e quindi il rilascio prolungato di cortisolo determinano effetti negativi come aumento della pressione sanguigna, diabete, infertilità, inibizione della crescita, calo della libido, alterazione della memoria, inibizione delle risposte infiammatorie e della funzione immunitaria.

A livello centrale in condizioni di stress vengono rilasciate le

β-endorfine, importanti per il controllo della percezione centrale del dolore nella risposta allo stress acuto.

Le risposte legate alla paura variano se l'animale è venuto a contatto con lo stimolo durante lo sviluppo, se in base all'esperienza individuale tale risposta è stata o no di successo, a seconda dei comportamenti specie-specifici e delle differenze individuali di reattività.

Allo stress il gatto risponde con reazioni di evitamento, nascondendosi, con una postura appiattita, aggredendo, con la vocalizzazione, eliminando urina e feci, con la posizione appiattita delle orecchie, le pupille dilatate, camminando velocemente, ricercando l'attenzione del proprietario, con l'esplorazione visiva, ansimando, arrampicandosi, riducendo i normali comportamenti come la durata del sonno, la quantità di cibo, il grooming, l'eliminazione.

In seguito ad uno stress incontrollato possiamo distinguere nel gatto vari tipi di comportamento come quello **compulsivo** (toelettatura eccessiva, masticare e strappare il pelo, girare intorno, rincorrersi la coda, miagolare, piangere), **consumatorio** (polidipsia, polifagia, pica) ed **allucinatorio** (guardare fisso, colpire l'aria, piombare sulla preda).

Nello sviluppo comportamentale del gatto è evidente l'importanza della manipolazione, infatti gattini siamesi manipolati fino ad un mese di vita, 2 volte al dì per 10 minuti, mostravano precoce apertura degli occhi, fuoriuscita dal nido, comparsa della colorazione scura del pelo, comparsa di attività sincronizzata nell'elettroencefalogramma.



Importante per lo sviluppo dell'individuo è anche il **gioco**, che può essere locomotorio effettuato nell'ambiente attraverso la corsa, il salto, il rotolamento, l'arrampicamento e con oggetti.

Quando il gioco del gattino dal 62° giorno in poi diventa eccessivo, la madre, che viene forzatamente coinvolta, può manifestare aggressività da nervosismo nei suoi confronti, così come gattini allontanati precocemente dalla madre possono essere particolarmente esuberanti nel gioco.

Inoltre quando l'alimentazione è insufficiente ci potrebbe essere una riduzione del gioco.

La dott.ssa Monica Antoni, medico veterinario comportamentista diplomato E.N.V.F. (Ecoles Nationales Vétérinaires Françaises), affronta la relazione tra **stress e malattia**, quest'ultima secondo l'approccio psicosomatico è la risultante del rapporto tra il sistema somatico, psichico, sociale e culturale di un individuo.

Nel 1971 Selye parlò di **sindrome di adattamento** caratterizzata da una fase d'allarme, di resistenza e di esaurimento e determinata dalla risposta difensiva ed adattativa dell'organismo agli agenti stressanti. La fase di allarme è caratterizzata dalle modificazioni biochimiche ormonali, la fase di resistenza è l'organizzazione funzionale difensiva dell'organismo e la fase di esaurimento con il crollo delle difese e l'incapacità di adattarsi ulteriormente. Moose sottolineò come gli stimoli esterni interagiscono con lo sfondo genetico e con le esperienze precoci infantili ed in tutte e tre le fasi c'è la presenza di sostanze prodotte a livello surrenale.

Per i disturbi di origine psicosomatica ci interessa il lobo limbico di cui fa parte il sistema limbico ed a completare il quadro delle connessioni tra psiche e soma ci sono i neuro-

peptidi che sono oltre 40 i conosciuti ed alcuni come endorfine ed enkefaline, CRF, neuropeptide Y, peptidi gastrointestinali ecc. sono molto sensibili agli stimoli emozionali ed alle situazioni stress, fungendo da modulatori delle funzioni nervose e metaboliche.

La **psiconeuroimmunologia** studia le relazioni tra neuropeptidi e loro recettori insieme al sistema nervoso, alle ghiandole ed al sistema immunitario che probabilmente rappresentano il substrato biochimico delle emozioni.

Persone che hanno subito un lutto sono immunodepresse, animali stressati si ammalano più facilmente perché producono meno anticorpi.

Per **malattia psicosomatica** si intende uno stato morboso in cui il fattore psichico è fondamentale per innescare un meccanismo patologico o lo determina insieme ad altre cause. Sarebbe però più corretto parlare di **approccio psicosomatico** e di **disturbo di origine psicosomatica**.

L'organo psicosomatico per eccellenza è la pelle, linea di confine con il mondo esterno, che rivela lo stato di salute dell'individuo.

Il prurito senza danno organico può essere riconducibile ad una serie di cause psicologiche come la ricerca di attenzione, la frustrazione, ecc.; gli animali affetti da dermatite atopica o da altre dermatosi infiammatorie croniche sono predisposti a sviluppare un più alto livello di reattività, ansia ed aggressività.

In un soggetto sottoposto a stress sociali o ambientali una ferita ad una zampa può trasformarsi in un granuloma da leccamento.

I fattori stressanti per l'animale possono essere:

- inadeguata stimolazione mentale
- inadeguato esercizio fisico
- inadeguata interazione con gli esseri umani e/o altri animali
- accesso limitato alle risorse essenziali

- conflitti relativi allo stato gerarchico
- conflitti relativi al territorio
- cambi nella routine quotidiana
- arrivo o perdita di elementi del gruppo sociale o nel territorio
- cambio di ambiente e/o variazioni ambientali

L'**iperglicemia nel gatto: come interpretarla** è stato l'argomento affrontato dalla prof.ssa Grazia Guidi, professore ordinario di Clinica medica che svolge la sua attività nell'Ospedale didattico "Mario Modenato" della Facoltà di Medicina veterinaria di Pisa.

Il comportamento alimentare è regolato dal centro della sazietà connesso con le vie serotoninergiche ed adrenergiche e dal centro della fame connesso con le vie dopaminergiche,

per cui il triptofano riduce la sensazione di fame mentre gli antiserotoninici aumentano l'appetito.

Il gatto è un carnivoro stretto cioè ha bisogno di un'elevata concentrazione di proteine perché necessita di arginina e taurina che non vengono sintetizzate, inoltre il catabolismo è sempre attivo per la produzione permanente di glucosio.

Presenta una resistenza insulinica post-prandiale con una riduzione dell'effetto insulinico e la sintesi epatica di glucosio non è inibita dopo il pasto.

A digiuno il glucosio viene prodotto solo dal fegato ma utilizzato da tutti gli organi, invece con il pasto si ha una maggiore o minore produzione d'insulina ad opera degli incrementi ormonali relazionati al pasto stesso. Distinguiamo ormoni ipoglicemizzanti quali l'insulina ed ormoni iperglicemizzanti quali cortisolo, catecolamine, tiroidei, GH, ecc.

Il gatto facilmente va incontro a diabete mellito non insulino-dipendente, riconoscendo due difetti fisiopatologici di base: una resistenza dell'insulina a livello degli organi bersaglio

ed una ridotta secrezione d'insulina da parte della cellula beta.

L'obesità determina un esaltato turnover degli acidi grassi con aumento della gluconeogenesi epatica, del glucosio ematico e di conseguenza dell'aumento della secrezione di insulina.

Nel gatto esiste una forma di diabete detto transitorio che si rende manifesto in determinate circostanze quali la presenza di una patologia o di un trattamento farmacologico con effetti antagonisti all'insulina.

In un gatto diabetico la glicemia supera quasi sempre i 300 mg/dl, mentre nell'iperglicemia da stress generalmente rimane intorno a 150-250 mg/dl.

Per escludere o confermare un'iperglicemia da stress è sempre consigliabile valutare proteine glicate, come la fruttosamina: se il suo valore è normale vuol dire che si tratta di iperglicemia da stress, viceversa se ha un valore alto si tratta di diabete. La dott.ssa Monica Antoni affronta la relazione **"Territorio e comportamento sociale: due punti critici nell'equilibrio psico-fisico del gatto"**.

I felidi durante la caccia non mettono in atto lunghi inseguimenti ed appena vicini piombano addosso alla preda afferrandola con le zampe anteriori. Sono strettamente carnivori, prendono piccole prede ed hanno una vita solitaria. Se si alimentano con la predazione fanno pasti più grossi e meno frequenti, se hanno il cibo a disposizione tendono a fare piccoli pasti, da 12 fino a 20 al giorno.

Bisogna distinguere tra l'attività di mangiare e quella di cacciare, quest'ultima è ridotta ma sempre presente nel gatto ben nutrito, mentre è accentuata nella gatta in allattamento.

Il **territorio** viene distinto in spazio personale, area centrale (area core) in cui il gatto riposa, prende il sole,

scova luoghi d'osservazione ed area familiare (home_range), che è condivisa con gatti estranei non nemici, in cui cacciano, corteggiano, perlustrano.

Inoltre il territorio del gatto viene considerato in termini spazio-temporali, in cui la componente spazio temporale prevale e quindi spazi in comune, utilizzo in momenti diversi. Per il gatto il territorio è di primaria importanza effettuandone il controllo tramite le **marcature ferormonali**. Il gatto preferisce una vita solitaria in territori poveri di risorse; in ambienti rurali si riuniscono in piccoli gruppi alimentandosi sia grazie all'uomo sia per l'attività predatoria; le colonie si formano in ambiente urbano dove le risorse alimentari sono abbondanti.

Quando l'unico sostentamento è rappresentato dalla predazione gli stessi individui che vivono in gruppo possono ritornare alla vita solitaria. Questo tipo di comportamento prende il nome di **plasticità comportamentale**.

L'organizzazione sociale del gatto si basa sul matriarcato per cui l'unità sociale è rappresentata dalla madre con le figlie che non vengono allontanate con la crescita, partoriscono nelle stesse aree delle madri, le sorelle si tollerano ed a volte collaborano per l'allevamento della prole.

Il gatto più forte non prevarica sugli altri e per l'accoppiamento non ha maggiori possibilità perché è sempre la femmina che sceglie il partner (**gerarchia sociale relativa**).

La **gerarchia sociale assoluta** si instaura quando gli animali vengono costretti a vivere in un'area chiusa in condizioni d'affollamento.

Infatti davanti alla ciotola del cibo il "dominante" mangia da solo e gli altri insieme ed in passaggi stretti o luoghi particolarmente ambiti al "dominante" viene data la precedenza.

La gerarchia assoluta e quella relati-

va coesistono.

Particolare attenzione deve essere fatta dai proprietari per il gatto che vive in appartamento: non bisogna lasciarlo molto tempo da solo; deve essere libero di frequentare tutti gli spazi che vuole; bisogna arricchire il suo ambiente con sacchetti di carta, scatoloni, scalette per salire sulle mensole, ceste sulle mensole, lasciare aperto un armadio o un vano di un mobile e poi bisogna interagire con il gatto attraverso il gioco.

I **disturbi legati al territorio ed al comportamento sociale** sono l'ansia da deterritorializzazione e l'ansia da coabitazione.

L'**ansia da deterritorializzazione** è da causata dalla scomparsa dal territorio delle marcature facciali di appagamento a causa di un trasloco, della pulizia o verniciatura della casa o del cambio del mobilio oppure dalla modificazione del territorio in seguito all'arrivo di persone o di animali nuovi. L'ansia è legata alla perdita di riferimenti territoriali per cui il gatto urina e griffa ovunque ed erroneamente secondo il proprietario lo fa per dispetto. Con la scomparsa del 70% delle marcature facciali compare la marcatura urinaria, il gatto può aggredire (ansia intermittente) oppure presentare un'ansia permanente o uno stato depressivo con attività di sostituzione. La terapia consiste nel ridurre lo spazio per permettere al gatto di riappropriarsi del territorio, applicare i diffusori con ferormoni, evitare punizioni a posteriori, togliere i substrati che hanno favorito le marcature, lavare le superfici marcate con bicarbonato di sodio e mettervi del cibo.

La prevenzione consiste nell'utilizzare i ferormoni per alcuni giorni prima di introdurre il gatto in caso di trasloco o ristrutturazioni, marcare con F4 un nuovo animale, mettere il gatto in una o due stanze e poi farlo accedere al resto della casa

gradualmente.

L'ansia da coabitazione si verifica con l'inserimento nell'ambiente di un nuovo gatto oppure uno dei due gatti presenta degli odori nuovi legati al veterinario, alla toelettatura, ad ascissi o al raggiungimento della maturità sessuale oppure uno dei due gatti ha provato paura in presenza dell'altro. Si definiscono tre fasi di gravità crescente:

Fase di distanziamento in cui i gatti si minacciano a distanza e cominciano a dividersi il territorio

Fase di scaramuccia in cui il gatto attivo aggredisce ed insegue l'altro gatto passivo facendolo rientrare nel suo territorio ed invadendo i suoi spazi

Fase di obnubilazione in cui il gatto attivo aspetta ed assale il gatto passivo che non si muove più dal suo territorio.

La terapia consiste nell'evitare interventi punitivi del proprietario; mettere i gatti a contatto prima olfattivo e poi visivo tramite zanzariere, trasportino; contatto visivo associato al cibo e lo scambio dei territori.

La prevenzione consiste nel caso dell'inserimento di un gatto nuovo nel separare i territori e metterli a contatto gradualmente, il gatto che ritorna da un intervento o dalla toelettatura tenerlo separato fino a che non acquisti il suo solito odore.

La prof.ssa Grazia Guidi ha trattato la **Cistite psicogena del gatto** sottolineando come il 55-69% delle cistiti è di natura idiopatica e recentemente l'ipotesi patogenetica più accreditata è quella di uno squilibrio neuronale, cioè un'alterazione dell'interazione tra sistema nervoso, vescica, glicosaminoglicani (GAG) e componenti delle urine.

Si osserva nei gatti maschi e femmine generalmente non nei gatti di età inferiore all'anno o superiori ai 10 anni e si presenta con pollachiuria, disuria, stranguria, ematuria (caratteristica di questa sindrome). La te-

rapia deve individuare i fattori che possono risultare stressanti per l'animale e costituire un fattore predisponente nella patogenesi della cistite.

La terapia consiste nella somministrazione di antispastici della muscolatura liscia come l'Acepromazina in dose di 0,05-0,2 mg/kg ev, im, sc o 1-3 mg/kg PO o il Prazosin in dose di 0,25 -1 mg/gatto PO ogni 8-12 h e della muscolatura striata come il Dantrolene in dose di 0,5-2 mg/kg PO ogni 8-12 h. Si possono utilizzare antidolorifici ed antinfiammatori come la Buprenorfina (10-30 µg/kg PO, sc, im, ev ogni 8-12 h), il Meloxicam (0,1 mg/kg PO ogni 24 h per 4 gg, quindi 0,05 mg/kg PO ogni 24 h) ed il Robenacoxib (1 mg/kg sid).

E' possibile l'integrazione di stimolanti la formazione dei GAG come N-acetilglucosamina (125 mg/gatto Po ogni 24 h).

Possono essere utilizzati anche antidepressivi triciclici come l'Amitriptilina (dose iniziale di 0,5 - 1 mg/kg PO ogni 24 h la sera per poi ridurre gradualmente la dose) e la Clomipramina (iniziando con una dose di 0,25-0,5 mg/kg PO ogni 24 h la sera riducendo gradualmente la dose).

Le **cause non organiche dei disturbi dell'eliminazione**, riferisce la dott.ssa Antoni, sono forme del comportamento eliminatorio che vengono considerate disturbi comportamentali come l'eliminazione inappropriata di urine o feci in luoghi impropri e la marcatura eccessiva con urine o feci.

L'eliminazione inappropriata di feci e/o urine in luoghi impropri può essere dovuta ad associazioni negative legate al posto dove è situata la cassetta, alla sua composizione, alla preferenza di un substrato diverso, alla lettiera sporca o troppo vicino al cibo.

La marcatura deve essere distinta dall'eliminazione inappropriata:

il gatto che marca lo fa in stazione quadrupedale, raramente accovacciato, lo spruzzo d'urina diretto verticalmente e con un tremolio dell'estremità della coda. La marcatura ha un effetto autorassicurante.

Il gatto marca in casa in caso di conflitto con altri gatti, per affrontare i cambiamenti ambientali, a scopo di comunicazione sessuale, come sintomo di una malattia ansiosa.

Negli autotraumatismi da stress, altro argomento affrontato dalla dott.ssa Antoni, rientrano le lesioni da leccamento/ grattamento (ansia permanente, depressione cronica), lesioni da leccamento/mordicchiamento/strappamento (ansia intermittente) e lesioni da attacco/morso con lacerazione (stato distimico).

Gli **stati ansiosi o depressivi** possono essere determinati da problemi di coabitazione con altri gatti, perdite affettive, elementi stressanti nell'ambiente, traslochi, ecc. e le lesioni dermatologiche in essi presenti sono spesso associate anche a disturbi del sonno, dell'eliminazione, dell'alimentazione, ecc.

Nell'**ansia intermittente** possiamo avere diarrea cronica o ricorrente, rolling skin, aumento delle marcature urinarie e graffiature, aggressività da irritazione/paura, fenomeni di iperestesia, ipervigilanza, iporessia/disoressia, iposonnia/dissonnia, leccamento violento, grattamento ed automutilazione.

Nell'**ansia permanente**, oltre le lesioni da leccamento/ grattamento, ci possono essere anche manifestazioni di inibizione, toelettatura assente o ridotta o eccessiva (attività di sostituzione), comportamento esplorativo ridotto o assente, iposonnia, iporessia/iperfagia (frequente bulimia).

Ad uno stato depressivo acuto o ad uno stato ansioso non trattato può derivare la **depressione cronica**, la cui causa più frequente è il disturbo del territorio con disoressia con fasi

bulimiche, disturbi del sonno, disturbi dell'eliminazione, mancanza di toelettatura o attività di sostituzione. Il sintomo "**prurito**" ha come suo effettivo mediatore un enzima proteolitico e le proteasi sono rilasciate da batteri, miceti e dalla degranulazione dei mastociti, che può avvenire anche in seguito a stimoli emozionali intensi. Quindi i trasmettitori del prurito risultano essere le prostaglandine, la sostanza P, l'istamina, la serotonina.

Si è constatato che il leccamento porta alla produzione di endorfine che tranquillizzano l'animale e così il **grooming** serve a scaricare la tensione. L' **attività di sostituzione** serve per dare sollievo all'animale e le principali attività di sostituzione che coinvolgono la pelle sono il leccamento ed il grattamento.

L'**alopecia estensiva felina** è di solito simmetrica, localizzata a fianchi, cosce, ventre, arti anteriori con totale mancanza di pelo o diradamento per l'azione meccanica del leccamento.

L'**alopecia circoscritta** è determinata da leccamento o suzione della pelle e si manifesta in una zona ben delimitata agli arti anteriori, ventre, coda, tartufo. La lesione dermatologica è il sintomo di un disturbo dello sviluppo comportamentale come l'ansia da privazione, reazione di tipo inibitorio ed il gatto tende a stare nascosto e leccarsi cercando di compensare il disagio per lo stare a contatto con stimoli di cui ha paura. Ci può essere pure al contrario una soppressione del comportamento di toelettatura e quindi l'animale ha il pelo sporco ed opaco.

Le **piaghe autoinflitte** sono causate dal grattamento, da morsi e graffi e sono localizzate a livello di collo, testa, zona interscapolare, coda, arti, fianco.

Le cause più frequenti sono l'ansia da privazione, stati ansiosi o depressivi in seguito a perdita di rife-

rimenti territoriali dovuti a traslochi, introduzione di nuovi gatti, frequenti cambi di abitazione, ecc.

Il gatto reagisce a tutto ciò con attività di sostituzione, stereotipie, aggressioni autodirette a seconda del prevalere un disturbo di tipo inibitorio o produttivo.

La terapia è basata sull'utilizzo di clomipramina, fluoxetina, selegilina, benzodiazepine e di diffusori di Ferormoni.

L'**iperestesia felina**, detta anche rolling skin sindrome, indica un aumento abnorme di un certo tipo di sensibilità, in questo caso si tratta d'ipersensibilità cutanea ed è l'espressione sia di un disturbo organico che comportamentale.

Il gatto presenta delle crisi di sera o nel primo mattino con miagolio intenso, corse e rolling skin (arrotolamento della pelle della regione lombare per contrazioni della muscolatura); poi si ferma, fissa il fianco, il bacino o la coda dove si avventa anche strappando e mordendo la pelle. Ci può essere anche orinazione e defecazione incontrollata.

La razza più colpita è il siamese ed i soggetti di età tra 1 e 5 anni.

Il trattamento è basato sul fenobarbitale, i triciclici o fluoxetina.



associazione
italiana
veterinari
patologia
felina

in collaborazione con

Eukanuba
IAMS

Annunciano l'assegnazione del

PREMIO "LA MIA TESI"

La partecipazione è riservata a **tutti i Neolaureati in Medicina Veterinaria** presso una Università Italiana, che abbiano conseguito la Laurea nell'anno accademico 2009/2010.

I lavori presentati potranno trattare qualsiasi aspetto della medicina veterinaria purché riguardante il gatto (es. Medicina Interna, Alimentazione, Chirurgia, etc.).

Gli interessati dovranno far pervenire, per raccomandata, **entro e non oltre il 31/03/2011** (farà fede il timbro postale) la seguente documentazione:

- 🐾 Fotocopia della carta d'identità;
- 🐾 Certificato di Laurea;
- 🐾 Sunto della tesi su CD-Rom (max 10 pagine comprese immagini) in formato Pdf o Word.
- 🐾 Copia completa della tesi su CD-Rom in formato Pdf o Word;
- 🐾 Recapiti dell'autore della tesi, liberatoria per pubblicazione del testo e consenso al trattamento dei dati.

Il materiale sopra indicato dovrà essere recapitato a:

AIVPAFE c/o Medicina Viva, Via Marchesi 26/D - 43126 Parma.

Tutti i lavori pervenuti saranno pubblicati su RASSEGNA DI MEDICINA FELINA Rivista Ufficiale AIVPAFE, in forma di riassunto con le modifiche editoriali che si dovessero ritenere necessarie.

L'autore della Tesi Vincitrice verrà informato con lettera raccomandata e potrà esporre (15 minuti) il proprio lavoro durante il Congresso Nazionale Aivpafe 2011 nell'ambito del quale riceverà il premio **"LA MIA TESI"**.

AIVPAFE offrirà al Presentatore della Tesi selezionata la quota d'iscrizione gratuita per l'anno 2012 all'Associazione, la possibilità di partecipare gratuitamente a tutti i Congressi promossi da AIVPAFE nell'anno 2012 oltre ad un interessante riconoscimento economico.



www.aivpafe.it
www.eukanuba.it

L'ANEMIA NEI GATTI

L'anemia è definita come la riduzione del numero dei globuli rossi (RBC) in circolo. I gatti sono particolarmente inclini allo sviluppo dell'anemia e di conseguenza vediamo spesso pazienti felini anemici. I globuli rossi felini hanno una vita più breve (70 giorni) rispetto a molte altre specie di mammiferi (ad esempio, da 110 a 120 giorni nel cane e nell'uomo), il che significa che l'anemia può svilupparsi molto rapidamente nei gatti.

TIPI DI ANEMIA

Le anemie solitamente possono essere suddivise in: rigenerativa o non rigenerativa (Tabella 1).

Le anemie rigenerative sono quelle in cui il midollo osseo risponde adeguatamente all'anemia con la produzione di nuovi globuli rossi. Queste possono insorgere in seguito a perdita di sangue (emorragia) o emolisi (quando i globuli rossi vengono distrutti all'interno del circolo sanguigno).



gatti gravemente anemici possono presentare mucose molto pallide

Tabella 1: Esempi di cause di anemia felina

Emorragia

Possono insorgere a causa di lesioni da incidenti stradali, emorragia interna dovuta a tumori, il parassitismo grave da pulci e pidocchi (soprattutto nei cuccioli), perdita di sangue dal tratto gastrointestinale o dalle vie urinarie a causa di malattie di questi apparati

Emolisi

- Le infezioni, ad esempio, FeLV, infezione da haemoplasma felino, FIP
- Secondaria a farmaci, tumori, concentrazioni ematiche molto basse di fosfato
- Da anemia emolitica con corpi di Heinz a causa di danno ossidativo ai globuli rossi felini (può essere visto con l'avvelenamento da cipolla da alimenti per l'infanzia con alti livelli di questa, tossicità da paracetamolo e stati patologici come la chetoacidosi diabetica, ipertiroidismo e linfomi)
- trasfusioni di sangue non compatibili
- Isoeritrolisi neonatale - si può verificare quando gattini di tipo A sono nati da madri di tipo B, e ingeriscono anticorpi nel colostro che distruggono i loro globuli rossi causando anemia, questa è una delle cause di morte dei gattini
- difetti ereditati (raro) - fragilità osmotica (riportati in Abissini e Somali), porfiria (in Siamese e DSH, causa anche alterazione del colore dei denti), deficit di piruvato chinasi (in Abissini e Somali)

anemie non rigenerative

- I disordini primitivi del midollo osseo sono malattie conosciute come aplasia eritroide pura, pancitopenia (che possono insorgere a causa di FeLV, FIV o infezione da parvovirus), la maturazione anomala della linea cellulare del midollo osseo e la leucemia
- Cause sistemiche di soppressione del midollo osseo, come l'insufficienza renale cronica (in cui i reni non riescono a produrre una quantità adeguata di eritropoietina, che stimola la produzione di globuli rossi nel midollo osseo), anemia da malattia cronica (molte malattie derivano una riduzione secondaria nella produzione di globuli rossi causando un lieve anemia) e FeLV o FIV-anemia associata non rigenerativa

Le anemie non rigenerative sono caratterizzate dall'assenza di produzione di nuovi globuli rossi nel midollo osseo e in genere riflettono

una sottostante malattia sistemica o anomalie del midollo osseo.

Nei gatti la maggior parte delle anemie sono di tipo non rigenerativo.

Inoltre più cause di anemia possono essere spesso presenti contemporaneamente nello stesso gatto, costituendo

una sfida diagnostica nelle indagini sull'anemia. Ad esempio, l'emolisi causata da specie Haemoplasma solitamente si traduce in un'anemia rigenerativa, ma la contemporanea infezione del virus dell'immunodeficienza felina (FIV) può inibire la risposta rigenerativa dei globuli rossi con conseguente anemia non rigenerativa.

SEGNI DI ANEMIA

Un segno comune di anemia nei gatti è il pallore delle mucose, ad esempio le gengive. I gatti affetti da grave anemia possono mostrare debolezza, aumento della frequenza cardiaca e aumento della frequenza respiratoria. I gatti anemici possono

Con il contributo di

FORTEKOR® Flavour
Prendi di più dalla vita



NOVARTIS

Novartis Animal Health S.p.A.

sviluppare pica (attrazione per cibi insoliti) che tipicamente si manifesta con il leccare l'intonaco, mangiare la lettiera o la terra. Occasionalmente, i gatti diventano itterici (colorazione gialla delle mucose) per una grave distruzione di globuli rossi (emolisi). I gatti possono anche mostrare i segni delle malattie che causano anemia, come l'insufficienza renale cronica o la peritonite infettiva felina (FIP). I gatti che hanno avuto un rapido decremento del numero dei globuli rossi sono più propensi a mostrare i segni clinici più gravi di anemia rispetto a quelli con un lento sviluppo di anemia cronica.

TEST DIAGNOSTICI NELL'ANEMIA

L'anemia viene rilevata dal ridotto numero di globuli rossi in un campione di sangue prelevato dal paziente. I gatti anemici hanno un ridotto numero di globuli rossi, concentrazione di emoglobina ridotta e un ridotto volume ematocrito (PCV - ottenuto mediante la centrifugazione di un piccolo campione di sangue in una provetta di vetro e osservando la percentuale di volume occupato dai globuli rossi centrifugati). Il prossimo passo nello studio dell'

anemia felina è quello di determinare se l'anemia è rigenerativa o no. Questo viene fatto attraverso la valutazione dei parametri ematologici del gatto, nonché con l'osservazione di uno striscio di sangue colorato. variazioni ematologiche che riflettono la rigenerazione comprendono la variazione delle dimensioni dei globuli rossi e la presenza di grandi globuli rossi immaturi. Il numero dei reticolociti (globuli rossi immaturi) presenti nel sangue indica se nel midollo osseo si sta verificando una attiva produzione di globuli rossi ed è utilizzato per stabilire definitivamente se l'anemia è rigenerativa (con parecchi reticolociti) o meno (pochi o nessun reticolocita). Poiché sia il virus della leucemia felina (FeLV) che FIV possono causare anemia, tutti i gatti anemici dovrebbero essere sottoposti ad accertamenti per questi virus. Altri test per le malattie infettive possono essere richiesti, a seconda dei segni clinici del paziente, come per il parvovirus felino o l'infezione da haemoplasma felino (anemia infettiva felina, precedentemente noto come *Haemobartonella felis*). Quando malattie sistemiche, come l'insufficienza renale cronica, sono ritenute essere la causa dell'anemia è richiesto un

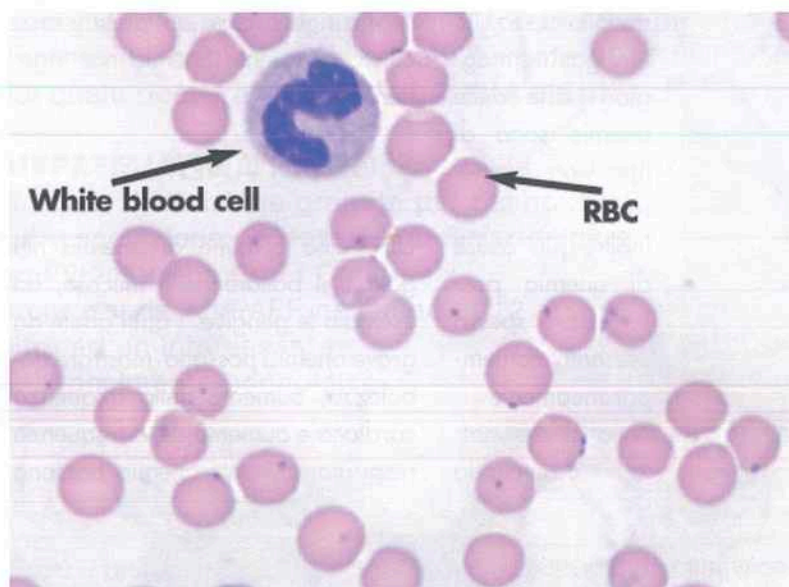
esame approfondito di un insieme di organi diversi. Ciò potrebbe includere test biochimici su campioni di sangue e urine, radiografia, ecografia ecc.

Quando si sospetta un problema al midollo osseo, può essere necessaria la raccolta di campioni di questo per stabilire una diagnosi. Questi campioni possono essere raccolti sia dalla zampa anteriore (spesso l'omero) o dalla coscia (dal femore). Per questa procedura, nel gatto è necessaria l'anestesia generale.

TRATTAMENTO

Il trattamento dell'anemia felina si basa in parte sull'affrontarne la causa; ad esempio, il trattamento antibiotico sarà indicato per alcune cause di anemia infettiva come l'infezione da haemoplasma felino. I gatti anemici a causa di emorragie potrebbero richiedere un trattamento di supporto per lo shock. A volte il sistema immunitario del gatto è coinvolto nella distruzione dei globuli rossi e il trattamento con corticosteroidi può essere indicato per sopprimere una risposta immunitaria inappropriata.

Le trasfusioni di sangue possono essere effettuate su pazienti felini, e possono essere una misura salvavita nei gatti con una grave anemia. Tuttavia, l'esistenza nei gatti di anticorpi nel sangue che possono distruggere i globuli rossi provenienti da un altro gatto, implica che le trasfusioni di sangue felino devono essere eseguite con cautela. Dev'essere sempre usato sangue dello stesso tipo. Nei gatti la tipizzazione dei gruppi sanguigni adesso può essere eseguita in modo affidabile e rapido con un piccolo campione di sangue e le carte per la tipizzazione del sangue.



L'esame dello striscio ematico può essere di grande aiuto nella diagnosi di anemia.

ANEMIA INFETTIVA FELINA (haemoplasma)

Anemia infettiva felina (FIA) è il termine usato per descrivere la malattia causata da un gruppo di batteri dei globuli rossi chiamati emoplasmi. Gli emoplasmi vivono sulla superficie dei globuli rossi. I danni strutturali che ne derivano possono causare anemia se i globuli rossi vengono distrutti. Il sistema immunitario del gatto può anche causare la morte dei globuli rossi nel tentativo di uccidere il parassita connesso ad essi. I segni clinici solitamente riflettono l'anemia sottostante. Gatti che sono stati infettati con emoplasmi possono rimanere portatori del parassita a vita.

SPECIE DI EMOPLASMA

Ci sono tre diverse specie di emoplasma riconosciute: *Mycoplasma haemofelis*, *Candidatus Mycoplasma haemominutum* e *Mycoplasma turicensis*. È importante essere consapevoli delle differenze tra queste specie in quanto hanno effetti diversi nei gatti. *M. haemofelis* (a volte chiamato il ceppo di grandi dimensioni) induce spesso una grave anemia nei gatti, mentre *Candidatus M. haemominutum* (talvolta chiamato il ceppo piccolo) spesso non si associa del tutto a segni clinici. L'importanza che riveste *M. turicensis* è attualmente sconosciuta.

CHI È A RISCHIO?

M. haemofelis sembra essere relativamente poco comune nei gatti nel Regno Unito (1.4% dei gatti in un recente studio), mentre l'infezione con *Candidatus M. haemominutum* è stato riscontrato in circa il 17% dei gatti. I gatti maschi anziani senza pedigree hanno più probabilità di essere infetti, e si crede che i combattimenti



Gengive pallide in un gatto con infezione da *Mycoplasma haemofelis*

siano uno dei modi in cui il parassita viene trasmesso tra di loro. I gatti infestati dalle pulci hanno un rischio più elevato perché queste possono trasmettere l'infezione. *M. haemofelis* può causare anemia nei gatti sani. *Candidatus M. haemominutum* può essere molto più di un patogeno opportunistico, causando malattia nei gatti che sono stressati o affetti da altre malattie, poiché è stato scoperto che i gatti infettati con il virus della leucemia felina (FeLV) o con il virus dell'immunodeficienza felina (FIV) possono sviluppare anemia a causa dell'infezione da parte del *Candidatus M. haemominutum*.

SEGN E SINTOMI

L'anemia infettiva felina, in particolare causata da *M. haemofelis*, provoca anemia, che può essere accompagnata da febbre nei primi stadi d'infezione. I segni clinici di anemia includono stanchezza, depressione, riduzione dell'appetito e gengive pallide. Si può verificare perdita di peso. Alcuni gatti mostrano anche sintomi respiratori. Tali segni clinici possono essere visti con una varietà di malattie che provocano anemia

e non sono specifici per l'anemia infettiva felina. Altri segni clinici possono includere aumento di volume di milza e linfonodi.

DIAGNOSI

Il miglior test diagnostico per l'emoplasma è una PCR (reazione polimerasica a catena), che è una tecnica molto sensibile, in quanto consente il rilevamento di piccole quantità di DNA appartenenti a

specifici organismi come l'emoplasma felino. La PCR permette anche una differenziazione tra le tre specie esistenti, in modo da poter determinare se un gatto è stato infettato da una o più specie di emoplasma felino. La PCR viene eseguita utilizzando un piccolo campione di sangue. Gli strisci di sangue specificamente colorati possono essere esaminati per cercare il microrganismo sulla superficie dei globuli rossi.

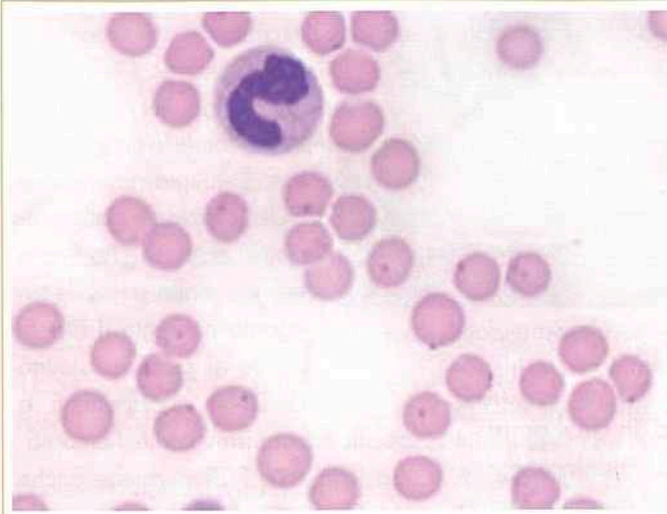


campione di sangue

Tuttavia, questo metodo è inaffidabile in quanto il parassita può non es-



sere sempre visibile su strisci di sangue di gatti infetti, in quanto appare in maniera ciclica nel sangue invece di essere sempre presente. Inoltre ci sono molti artefatti che possono essere erroneamente diagnosticati come microrganismi sugli strisci di sangue.



Strisci di sangue che mostrano globuli rossi infetti haemoplasma (piccoli punti su cellule)

L'anemia indotta dall'emoplasma felino è di solito di tipo rigenerativo. Ciò significa che il gatto è in grado di rispondere all'anemia con la produzione di nuovi globuli rossi che sono visibili in circolo. Tuttavia, alcuni gatti infettati non sono anemici perché sono portatori asintomatici, o perché sono infetti da *Candidatus M. haemominutum* che non sempre causa malattia. Dato che l'anemia infettiva felina (in particolare da *Candidatus M. haemominutum*) può essere un'infezione opportunistica, i gatti colpiti devono essere controllati per la presenza di patologie sottostanti, compresi FeLV e FIV, che possono aver causato un aggravamento della malattia.

TRATTAMENTO

Per trattare l'anemia infettiva felina vengono utilizzati gli antibiotici. La doxiciclina è stata l'antibiotico più comunemente utilizzato e viene data

per tre o quattro settimane. Questo farmaco è stato associato a problemi derivanti da irritazione esofagea, se la pillola non viene completamente inghiottita, ed è quindi essenziale dare con una siringa 3-5 ml di acqua in bocca al gatto, dopo aver dato la compressa oppure fare in modo che il gatto mangi subito dopo. Anche l'Enrofloxacin è stata utilizzata per il trattamento dell'aneia infettiva felina, tuttavia, non dovrebbe essere utilizzata in quanto può causare distacco di retina e cecità. I Corticosteroidi possono esse-

re utilizzati anche in combinazione con antibiotici, per sopprimere la distruzione immuno-mediata dei globuli rossi, se diviene imponente. La PCR può essere usata per monitorare l'efficacia del trattamento. Nei gatti con grave anemia possono essere richieste trasfusioni di sangue. Sono



Una trasfusione di sangue può essere richiesta nei casi gravi

altrettanto importanti la terapia di supporto per incoraggiare il gatto a mangiare e la terapia reidratante in caso di disidratazione.

I PORTATORI

E' stato dimostrato che, nonostante gli antibiotici possano essere efficaci nel trattamento dell'anemia, non sempre si riesce ad eliminare l'infezione e i gatti possono rimanere portatori cronici per lungo tempo. Tali portatori sani possono non mostrare segni clinici, ma occasionalmente nei momenti di stress si possono avere delle recidive.

DIFFUSIONE DELL'INFEZIONE

Non è ancora noto come gli emoplasmi felini si diffondano tra i gatti. I gattini molto giovani possono essere infetti, il che implica che l'infezione si sviluppa verticalmente dalla madre. Come accennato in precedenza, i combattimenti e le pulci sono stati implicati nella trasmissione dell'infezione tra i gatti. Saliva e urine si pensa non siano in grado di trasmettere la malattia poiché si sono avute scarse dimostrazioni di trasmissione fra gatti non infetti e infetti che hanno vissuto insieme per lunghi periodi. L'ingestione (per esempio con morsi di gatto) e l'iniezione di sangue infetto (ad esempio con una trasfusione di sangue da un donatore infetto) possono entrambe trasmettere l'infezione.

PREVENZIONE

Dal momento che le modalità di trasmissione di emoplasma felino non sono pienamente comprese, è difficile dare consigli sulla prevenzione delle infezioni. In considerazione dei fattori di rischio noti che esistono per l'infezione è bene prendere misure per prevenire infestazioni da pulci e ridurre l'aggressività tra i gatti. Gat-

ti infetti non devono essere utilizzati come donatori di sangue.

Questo materiale informativo è prodotto dal Feline Advisory Bureau. The Feline Advisory Bureau è la principale associazione no profit che si occupa di promuovere la salute ed il benessere dei gatti attraverso la diffusione delle informazioni e delle conoscenze sul mondo felino, per aiutare tutti noi a prenderci cura dei nostri gatti. Al momento stiamo aiutando ogni anno circa 4 milioni di gatti ed i loro rispettivi proprietari! Se i nostri consigli ti sono stati utili per prenderti cura meglio del tuo gatto, per favore aiutaci ad essere utile anche ad altri facendo una donazione. Per farlo puoi mandare un assegno intestato a "Feline Advisory Bureau" all'indirizzo qui di seguito:

FAB, Taeselbury, High Street, Tisbury, Wiltshire, UK, SP3 6LD

Tel: (0)870 742 2278

Fax: +44(0)1747 871 873

oppure visita il nostro sito www.fab-cats.org

British researcher William McEwan wins the ABCD & Merial Young Scientist Award 2010

The ABCD and Merial Young Scientist Award 2010 was presented to William McEwan BSc MRes PhD, now working at the MRC-Laboratory of Molecular Biology in Cambridge (UK), on 20 June in Amsterdam, on the occasion of the congress of the International Society of Feline Medicine.

William McEwan (27) received the award for his work on the replication and cross-species transmission of feline immunodeficiency virus infection in domestic cats and lions, and the restriction factors in these species in particular. *"Understanding the means by which host species are able to prevent viral replication gives us insight to the mechanisms of infection and may allow us to engineer therapy based on similar mechanisms or by enhancing immune responses*, he explained. FIV infections of the domestic cat and lion are examples of comparatively novel and ancient host-pathogen interactions respectively, and while domestic cats are permissive to a broad range of retroviruses, lions can potentially restrict replication.

The award was presented by Professor Marian C. Horzinek, Chair of the European Advisory Board on Cat Diseases (ABCD) and of the award jury, who congratulated the laureate. *"William McEwan presented a very original, high quality paper. His research has indicated the ability of hosts to potentially restrict retroviral replication – given sufficient evolutionary time. It has also highlighted felids as a taxon that is potentially highly prone to cross-species transmission of immunodeficiency viruses"*.

Dr Jean-Christophe Thibault, Merial's Technical Director for Biologicals (Europe, Middle East and Africa), added, *"As a leading animal health company which prides itself on innovation, Merial is proud to support comparative research projects such as William's work. This is of particular importance in the context of major human pathogens like HIV where veterinary research can provide major input, helping us to better understand the mechanisms by which host species are able to prevent viral replication"*.

The ABCD and Merial Young Scientist Award, created in 2008 and worth 1000 €, is funded by Merial and is presented to a young scientist in veterinary or biomedical science, who has made an original contribution in the field of feline infectious diseases and/or immunology. Applicants should have published their findings in a journal listed in *PubMed* or *Web of Science* or have had them accepted by another recognised assessing body.

Candidates should be based in Europe, have completed a veterinary or biomedical curriculum, and be under 35 years of age at the time of application. Applications for the 2011 award are now being invited (deadline 15 January 2011).

*Application forms and detailed rules can be downloaded from the ABCD web site (www.abcd-vets.org)
For further information, please contact Karin de Lange, ABCD secretary, karin.delange@abcd-vets.org*

Notes to Editors:

■ The European Advisory Board on Cat Diseases (ABCD) is an independent panel of 17 leading veterinarians from eleven European countries, with an expertise in immunology, vaccinology and/or feline medicine. The ABCD was set up to compile guidelines for the prevention and management of major feline infectious diseases in Europe, based on current scientific knowledge. For more information, please visit www.abcd-vets.org.

■ Merial is a world-leading, innovation-driven animal health company, providing a comprehensive range of products to enhance the health, well-being and performance of a wide range of animals. Merial employs approximately 5,400 people and operates in more than 150 countries worldwide. Its 2008 sales were over \$2.6 billion. Merial Limited is a joint venture between Merck & Co., Inc. and sanofi-aventis. For more information, please see www.merial.com.

ABCD & Merial invite applications for their Young Scientist Award 2011

(application deadline 15 January 2011)

The European Advisory Board on Cat Diseases (ABCD) invites applications for the **ABCD & Merial Young Scientist Award 2011**.

The ABCD and Merial Young Scientist Award, created in 2008 and worth €1000, is funded by Merial and is presented to a young scientist in veterinary or biomedical science.

Candidates should have made an original contribution to the field of feline infectious diseases and/or immunology, which has been published or accepted for publication in a referenced journal (PubMed, Web of Science, Web of Knowledge), or accepted by another assessing body (e.g. a Thesis Committee) in 2009 or later.

Candidates should be based in Europe (EU or EFTA country), have completed a veterinary or biomedical curriculum, and be 35 years of age or younger.

Applications should be made in English in an electronic format and include a short abstract (max. 500 words) of the work the applicant wishes to submit, as well as a short *curriculum vitae* and two personal references. Any relevant publications and/or dissertation on the topic should be included. The deadline for submission is **15 January 2011**.

The award of €1000 is funded by Merial and will be presented by the ABCD at the **congress of the International Society of Feline Medicine (ISFM)** to be held in Vienna (Austria) from **23 to 26 June 2011**. The award winner will receive a complimentary registration to this congress. Return travel expenses and accommodation will also be covered to allow the laureate to attend the event. The winner is expected to give a short presentation of his/her findings at this event.

The recipient of the ABCD & Merial Young Scientist Award 2010, presented at the ISFM congress on 20 June in Amsterdam, was Dr William McEwan (Cambridge, UK), for his work on the species-specificity of the feline immunodeficiency virus.

Application forms and detailed rules can be downloaded from the ABCD web site (www.abcd-vets.org)
For further information, please contact Karin de Lange, ABCD secretary, karin.delange@abcd-vets.org

Notes to Editors:

■ The European Advisory Board on Cat Diseases (ABCD) is an independent panel of 17 leading veterinarians from eleven European countries, with an expertise in immunology, vaccinology and/or feline medicine. The ABCD was set up to compile guidelines for the prevention and management of major feline infectious diseases in Europe, based on current scientific knowledge. For more information, please visit www.abcd-vets.org.

■ Merial is a world-leading, innovation-driven animal health company, providing a comprehensive range of products to enhance the health, well-being and performance of a wide range of animals. Merial employs approximately 5,700 people and operates in more than 150 countries worldwide. Its 2009 sales were \$2.6 billion. Merial is the Animal Health subsidiary of sanofi-aventis. For more information, please see www.merial.com.



ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

1. La Rivista scientifica "Rassegna di Medicina Felina" pubblica articoli originali, casi clinici e recensioni riguardanti la patologia felina.
2. La rivista pubblica lavori in lingua italiana. È necessario che i lavori siano scritti in una forma corretta e non devono essere stati pubblicati in precedenza. La redazione si riserva la facoltà di apportare modifiche formali al testo per poterlo adattare alle esigenze tipografiche. L'autore sarà contattato nel caso di modifiche di maggiore entità.
3. Il lavoro dovrà essere realizzato su materiale cartaceo, corredato del relativo C.D. con testi trattati in word e delle illustrazioni necessarie. Le didascalie delle illustrazioni dovranno essere inserite in un file a parte da quello contenente il lavoro. Il tutto dovrà essere inviato a mezzo posta al seguente indirizzo: Prof. Fausto Quintavalla Sez. Clinica Medica Veterinaria - Dipartimento di Salute Animale Via del Taglio 8 - 43100 Parma. Nel caso di materiale fotografico digitale, per poter garantire un buon risultato di stampa si raccomanda tassativamente di inviare le immagini in alta definizione con 300 punti per pollice, in formato JPG, o TIF con base minima 10x15. Per i grafici usare i seguenti programmi: excel per le tabelle e word per i testi. Tale materiale potrà essere inviato tramite posta elettronica al seguente indirizzo: fausto.quintavalla@unipr.it.
In questo caso si raccomanda la compressione dei files. Il materiale fotografico non sarà restituito.
4. I testi devono essere stampati in doppia spaziatura su una sola facciata di fogli di carta da lettere bianca di dimensioni convenzionali. Devono essere inviate tre copie del materiale illustrativo e del testo nella versione italiana.
5. Gli articoli originali devono comprendere introduzione, materiali e metodi, risultati, discussione e conclusioni. Ogni articolo deve inoltre essere corredato da un breve riassunto in italiano e in inglese oltre a 3-4 parole chiave (sempre in italiano e in inglese).
6. Bibliografia - Gli autori sono responsabili dell'accuratezza di ciascun riferimento bibliografico. Gli argomenti discussi nel testo devono fare riferimento a voci bibliografiche numerate. Fino a quattro autori vengono riportati tutti gli autori se sono di più, dopo i primi tre, si deve aggiungere et al..
I riferimenti alle riviste devono comprendere il loro titolo abbreviato secondo quanto previsto dall'Index Medicus.
7. Per ogni articolo sarà richiesto il giudizio di almeno due esperti di settore.
8. Lettere al direttore relative agli articoli della rivista o su argomenti pertinenti agli scopi culturali e scientifici della rivista stessa, di estensione non superiore a due pagine dattiloscritte, potranno essere pubblicate con relativa risposta.
9. Bozze di stampa verranno inviate all'autore per la revisione senza il manoscritto originale. Esse devono essere restituite alla segreteria.

Dai primi giorni di febbraio la **Teknofarma S.p.A.** ha messo in commercio **HERP**, un nuovo supplemento alimentare specifico per gatti e gattini che manifestano sintomi imputabili ad infezioni da Herpes Virus e/o da Calici Virus. L'Herp contiene: l-lisina cloridrato 250 mg/ml (pari a 200 mg di lisina base) e lattoferrina 60 mg/ml in soluzione acquosa.

La lisina è un aminoacido essenziale, che, quando presente in adeguata concentrazione, entra in competizione con l'arginina, aminoacido indispensabile per la replicazione dell'Herpes Virus.

L'Herpes Virus non ha facoltà di distinguere la lisina dall'arginina.

La sostituzione della lisina al posto dell'arginina, durante la sintesi delle proteine virali all'interno della cellula ospite, induce la formazione di peptidi virali non utilizzabili dal virus; il loro accumulo, all'interno della cellula ospite, porta al "blocco" della replicazione virale stessa.

Il secondo componente dell'Herp è la lattoferrina, proteina del gruppo delle transferrine, alla quale, l'ampia bibliografia esistente a partire dal 1960, riconosce azione batteriostatica, battericida, immunostimolante ed antivirale.

Quest'ultima azione si manifesta nei confronti dell'Herpes Virus e anche nei confronti del Calici Virus felino, ed è attribuibile al blocco, operato da parte della lattoferrina, sui recettori virali di adesione. Pertanto la lattoferrina impedisce il legame virus - cellula bersaglio e la successiva fase di internalizzazione del virus medesimo.

La lattoferrina è un componente determinante nei meccanismi di difesa aspecifici presenti nelle varie secrezioni esocrine, sulle superfici mucosali e nelle cellule infiammatorie.

Data la varietà e l'importanza delle attività antinfettive, antibatteriche e antivirali che la lattoferrina manifesta si può ben comprendere perché in natura la concentrazione massima di questa proteina sia presente nel latte colostrale dei mammiferi.

HERP, apportando lisina e lattoferrina, è un ottimo supplemento nutrizionale per gatti con infezione da Herpes Virus e/o Calici Virus sia in forma acuta che in forma cronica recidivante.

HERP risulta gradito ai gatti, la formulazione liquida e la pratica siringa dosatrice rendono la somministrazione particolarmente agevole anche in soggetti con problemi all'apparato boccale, dovuti alla malattia in atto, e/o con appetito scarso o assente.

Le quantità di Herp da somministrare sono 1 ml ogni 2 Kg di peso animale due volte al giorno per sette giorni; si prosegue successivamente supplementando 1 ml/2 Kg una sola volta al giorno per un periodo di almeno 30 giorni.

HERP è anche particolarmente economico, dato che supplementando un gatto adulto di 4 Kg di peso animale secondo lo schema sopraindicato, una confezione dura per oltre 50 giorni.

HERP Lisina Lattoferrina

Mangime complementare per gatti

Composizione:

Frazione proteica da latte bovino contenente il 95 % di Lattoferrina (pari a Lattoferrina 6 %)

Additivi: Lisina cloridrato 250 g/litro,

Conservanti: Umidità 61%

Componenti analitici: Proteina grezza 6 %,
Fibra grezza 0 %, Oli e grassi grezzi 0 %
Ceneri grezze 0,055 % Azoto amminico 3,8 %

Istruzioni per un uso corretto

1 ml ogni 2 Kg di peso del gatto due volte al giorno per i primi sette giorni; poi una volta al giorno

Confezione

Flacone da 120 ml con siringa dosatrice





da spedire a: MV Congressi SpA - Via Marchesi 26D - 43126 Parma fax 0521-29.13.14

☐ **NUOVO SOCIO** Anno _____ ☐ **RINNOVO** Anno/ Anni _____☐ **Neolaureato** (*ultimi 3 anni*) - allegare copia certificato € 37,00

Data..... Firma



Giornata di studio



L' ABC del pronto soccorso: il gatto in terapia intensiva Bologna, 3 aprile 2011, Zanhotel Europa

Con la collaborazione



Gruppo di Studio AIVPA di Medicina d'Urgenza e Terapia Intensiva

Con il Patrocinio

Facoltà di Medicina Veterinaria di Bologna

Facoltà di Medicina Veterinaria di Parma

Ordine dei Medici Veterinari di Bologna, Modena, Parma, Reggio Emilia

8.30 Registrazione dei partecipanti
9.00 Saluto Autorità

Moderatore: **Dott.ssa Natalia Sanna**

9.15 Visita e stabilizzazione del gatto dispnoico
10.00 Analgesia e anestesia nel gatto politraumatizzato
10.45 Intervallo
11.15 Gestione in acuto delle fratture esposte
12.00 Fratture di bacino e complicazioni neurologiche
12.45 L' ABC del pronto soccorso alimentare
13.15 Discussione
13.30 Pausa pranzo

S. MERLO
A. TOMASELLO

E. PANICHI
P. ZAGARELLA - E. PANICHI
P. SICA

Moderatore: **Dott. Angelo Troi**

14.30 Emogasanalisi in pronto soccorso
15.15 Tromboembolismo arterioso
16.00 Intervallo
16.30 Ostruzione uretrale
17.15 Trauma cranico felino, riconoscimento, stadiazione e stabilizzazione
18.00 Il trattamento del dolore perioperatorio: un'opportunità per il medico veterinario
18.15 Discussione
18.30 Verifica dell'apprendimento e chiusura lavori
19.00 Assemblea dei soci AIVPAFE

A. TOMASELLO
S. MERLO

S. MERLO
P. ZAGARELLA

M. BUGLIESI

INFORMAZIONI GENERALI

Sede: Zanhotel Europa – Via Cesare Boldrini 11 – 40121 Bologna – tel. 051 -42.11.348

Come arrivare: ubicato nel centro storico dispone di garage e parcheggio. Stazione ferroviaria a pochi passi. Aeroporto 15 minuti con taxi. Vicinissimo all'uscita n° 7 tangenziale.

ECM: è stato richiesto l'accreditamento al Ministero della Salute per la categoria Medico Veterinario.

È obbligatoria la frequenza al 100% delle lezioni.

Quote Iscrizione (iva inclusa):

- | | |
|--|---|
| • Soci AIVPAFE (in regola 2011) | Gratuito |
| • Iscritti all'Ordine di Bologna, Reggio Emilia | € 30,00 |
| • Iscritti all'Ordine di Modena, Parma | € 50,00 |
| • Soci AIVPA - CARDIEC - GISPEV - SITOV (in regola 2011) | € 50,00 |
| • Studenti 5° anno | Gratuito (numero limitato) |
| • Neolaureati (A.A. 2009/2010) | € 50,00 inclusa iscrizione AIVPAFE 2011 |
| • Soci del Club del Veterinario | € 100,00 |
| • Non appartenenti alle suddette categorie | € 120,00 |

Modalità iscrizione: per iscriversi inviare la scheda di iscrizione con copia del versamento a MV Congressi SpA, **entro il 20 marzo 2011.**

Rinunce e rimborsi: rinunce e/o disdette dovranno pervenire alla Segreteria quindici giorni prima della data di svolgimento, comporteranno una restituzione del 70% dell'importo versato, oltre tale data non potrà essere effettuato alcun rimborso.



Per informazioni: **MV CONGRESSI** - Via Marchesi 26 D 43126 Parma - tel. 0521-290191 fax 0521-291314 info@aivpafe.it www.aivpafe.it



IL GATTO NON BEVE E NON MANGIA: APPROCCIO CLINICO, DIAGNOSTICO E TERAPEUTICO

Mestre (VE), 25 Settembre 2011 , Hotel Holiday Inn

Con il Patrocinio

Ordine dei Medici Veterinari delle Province di Venezia, Vicenza, Padova

8.30 Registrazione dei partecipanti
9.00 Saluto delle Autorità

Moderatore: **Dott. Fabio Spina**

9.15 **Anoressia: causa o conseguenza di malattia**
10.30 Intervallo
11.00 **Approccio diagnostico al gatto anoressico**
12.00 **Il gatto disidratato: come intervenire e quali fluidi utilizzare**
12.45 **Il gatto: quanto beve e cosa mangia ?**
13.15 Discussione
13.30 Pausa pranzo

G. GUIDI

**N. GOMEZ
V. MARCHETTI
P. SICA**

Moderatore: **Prof.ssa Maria Grazia Pennisi**

14.30 **Quando, come e perché è necessario intervenire con l'alimentazione forzata** **V. MARCHETTI**
15.15 Presentazione della Tesi selezionata - Progetto "La mia tesi" AIVPAFE-IAMS
15.45 Intervallo
16.15 **Uso delle sonde per alimentazione forzata e tecniche di applicazione** **N. GOMEZ**
17.00 **Casi clinici** **N. GOMEZ ,G. GUIDI, V. MARCHETTI**
18.00 Discussione
18.30 Verifica dell'apprendimento e chiusura dei lavori

INFORMAZIONI GENERALI

Sede: Hotel Holiday Inn – Rotonda Romea 1/2 - 30175 Marghera (ve) – tel. 041 - 5092311

Come arrivare: consultare le indicazioni pubblicate sul sito www.aivpafe.it

ECM: è stato richiesto l'accreditamento al Ministero della Salute per la categoria Medico Veterinario.

È obbligatoria la frequenza al 100% delle lezioni.

Quote Iscrizione (iva inclusa):

- | | |
|--|---|
| • Soci AIVPAFE (in regola 2011) | Gratuito |
| • Iscritti all'Ordine di Venezia | Gratuito |
| • Iscritti all'Ordine di Padova, Vicenza | € 50,00 |
| • Soci AIVPA - CARDIEC - GISPEV - SITOV (in regola 2011) | € 50,00 |
| • Studenti 5° anno | Gratuito (numero limitato) |
| • Neolaureati (A.A. 2009/2010) | € 50,00 inclusa iscrizione AIVPAFE 2012 |
| • Soci del Club del Veterinario | € 100,00 |
| • Non appartenenti alle suddette categorie | € 120,00 |

Modalità iscrizione: per iscriversi inviare la scheda di iscrizione con copia del versamento a MV Congressi SpA, entro il 15 settembre 2011.

Rinunce e rimborsi: rinunce e/o disdette dovranno pervenire alla Segreteria quindici giorni prima della data di svolgimento, comporteranno una restituzione del 70% dell'importo versato, oltre tale data non potrà essere effettuato alcun rimborso.

Per informazioni:  - Via Marchesi 26 D 43126 Parma - tel. 0521-290191 fax 0521-291314 info@aivpafe.it www.aivpafe.it

SCHEDA ISCRIZIONE Attività Scientifica 2011

da rispedire ALLEGANDO copia del versamento a MV Congressi SpA – fax 0521 291314

Cognome _____ Nome _____
 Indirizzo _____
 CAP _____ Città _____ Prov. _____
 Codice fiscale _____ P. IVA _____
 Nato a _____ () il _____
 e-mail _____
 tel _____ fax _____

Tutte le quote indicate sono IVA INCLUSA.

Appartenenza	Giornata di Studio STRESS Cod. 1219	Giornata di Studio ABC del pronto Soccorso Cod. 1224	Congresso Nazionale Il Gatto non beve e non mangia Cod. 1220
Da inviare entro il	15.01.2011	20.03.2011	15.09.2011
Socio AIVPAFE	☐ Gratuito	☐ Gratuito	☐ Gratuito
Socio AIVPA	☐ € 50,00	☐ € 50,00	☐ € 50,00
Socio CARDIEC / GISPEV / SITOV	☐ € 50,00 € 30,00	☐ € 50,00 € 30,00	☐ € 50,00
Iscritto ODV della Provincia di	☐ Napoli ☐ Caserta € 50,00	☐ Bologna ☐ Reggio Emilia	Gratuito ☐ Venezia
Iscritto ODV della Provincia di	☐ Avellino ☐ Bari ☐ Benevento ☐ Latina ☐ Lecce ☐ Roma ☐ Salerno	€ 50,00 ☐ Modena - ☐ Parma	€ 50,00 ☐ Padova ☐ Vicenza
Studente 5° anno (in numero limitato)	☐ Gratuito	☐ Gratuito	☐ Gratuito
Neolaureato	☐ € 50,00 <i>inclusa iscrizione AIVPAFE 2011</i>	☐ € 50,00 <i>inclusa iscrizione AIVPAFE 2011</i>	☐ € 50,00 <i>inclusa iscrizione AIVPAFE 2012</i>
Socio Club del Veterinario	☐ € 100,00	☐ € 100,00	☐ € 100,00
Altre categorie	☐ € 120,00	☐ € 120,00	☐ € 120,00

Invio pertanto l'importo di € _____ (allegando copia della ricevuta del versamento) tramite:

- ☐ **Assegno bancario** ☐ **vaglia postale** da intestare o spedire a:
 MV Congressi SpA – Via Marchesi 26/D – 43126 Parma (*assegni: si consiglia tramite raccomandata*)
☐ **Bonifico bancario intestato a:** MV Congressi SpA - CARISBO Ag. Parco Ducale
 IBAN IT40 V 06385 12701 07401840369H Swift /Bic IBSPIT2B

Specificare nella causale del vaglia/bonifico: nome partecipante _____ / cod. _____

DATI PER LA FATTURAZIONE

Ragione sociale _____
 Indirizzo _____
 CAP _____ Città _____ Prov _____
 P.IVA _____ Codice fiscale _____
 E-mail _____ (la fattura verrà spedita in formato .pdf)

Ai sensi del D.lgs n. 196/03 si informa che i Suoi dati personali saranno trattati, con l'utilizzo anche di strumenti elettronici, per finalità connesse allo svolgimento dell'evento. Il conferimento dei dati è facoltativo ma necessario, la loro mancata indicazione comporta l'impossibilità di adempiere alle prestazioni richieste. I Suoi dati saranno trattati da personale incaricato (addetti di amministrazione e di segreteria), e potranno essere comunicati a soggetti ai quali la comunicazione risulti necessaria per legge, al Ministero della Salute ai fini ECM, a soggetti connessi allo svolgimento dei servizi relativi all'evento (es hotel, agenzie di viaggio etc, ed ad AIVPAFE. Previo consenso, i suddetti dati potranno essere utilizzati anche per l'informatica dei nostri futuri eventi. Le sono riconosciuti i diritti di cui all'art. 7 del D.lgs. 196/2003 in particolare, il diritto di accedere ai Suoi dati personali, chiederne rettifica, aggiornamento e/o cancellazione, rivolgendosi richiesta al responsabile per il riscontro all'interessato, Dott. Franco Aiello. Il titolare è MV Congressi SpA. Via Marchesi 26 D, 43126 Parma.

Consenso al trattamento dei dati personali
☐ acconsento ☐ non acconsento

Consenso all'invio tramite e-mail o fax di materiale informativo.
☐ acconsento ☐ non acconsento

Data _____

Firma _____

La nuova gamma Urinary.

URINARY

Alimenti dietetici per
un controllo sempre più
preciso delle urolitiasi.



S/O[®]
INDEX

Il meglio dell'esperienza Royal Canin per la gestione nutrizionale
delle affezioni delle basse vie urinarie.