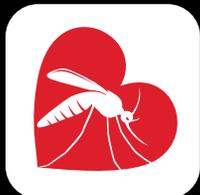


Linee guida per la
la prevenzione,
diagnosi e trattamento
della filariosi
cardiopulmonare
(*Dirofilaria immitis*) nel gatto



AMERICAN
HEARTWORM
SOCIETY
EST. 1974



Grazie ai nostri generosi Sponsor:



Bayer HealthCare

ElancoTM



zoetis



HESKA

IDEXX
LABORATORIES



Stampato con una borsa di studio offerta da IDEXX Laboratories. Fotomicrografie fornite per gentile concessione di Bayer HealthCare.
© 2014 American Heartworm Society | PO Box 8266 | Wilmington, DE 19803-8266 | E-mail: info@heartwormsociety.org

Linee guida per la la prevenzione, diagnosi e trattamento della filariosi cardiopulmonare (*Dirofilaria immitis*) nel gatto

(revisione ottobre 2014)



Realizzato e approvato dal Comitato Esecutivo dell'
American Heartworm Society

(**Dr. Stephen Jones**, Presidente; **Dr. Wallace Graham**, Past President; **Dr. Cristiano von Simson**, Vice Presidente; **Dr. Robert Stannard**, Tesoriere; **Dr. Doug Carithers**, supervisore **Dr. Patricia Payne**, **Dr. Chris Rehm**, **Dr. Charles Thomas Nelson**, **Dr. Martha Smith-Blackmore**, **Dr. Elizabeth Clyde** e **Dr. Bianca Zaffarano** Membri del Comitato; **Dr. Matthew Miller**, Presidente del Simposio; **Dr. Clarke Atkins**, Co-Presidente del Simposio; **Dr. John McCall**, Supervisore Aggiunto; **Dr. Mike Loenser** e **Dr. Tony Rumschlag**, Membri di Diritto). **Premessa**

Queste linee guida sostituiscono la precedente edizione e si basano sulle informazioni presentate al Simposio Triennale dell'American Heartworm Society del 2013 e su studi recenti. Le raccomandazioni per la prevenzione, diagnosi e trattamento della filariosi cardiopolmonare del cane sono reperibili al sito <http://heartwormsociety.org/veterinary-resources/canine-guidelines.html>.

EPIDEMIOLOGIA

La filariosi cardiopolmonare è stata diagnosticata in tutto il mondo, compresi i 50 Stati degli USA. Negli Stati Uniti, la filariosi cardiopolmonare è considerata, almeno a livello regionale, endemica in 48 stati contigui, nelle isole Hawaii, Porto Rico, Isole Vergini Statunitensi e Guam. La trasmissione dell'infezione non è stata documentata in Alaska, anche se in alcune regioni centrali vi siano zanzare vettrici e condizioni climatiche che permettono la trasmissione della filariosi per brevi periodi. Inoltre l'introduzione di cani o di canidi selvatici microfilaremici potrebbe costituire un fattore idoneo alla trasmissione locale del parassita. Da notare che il movimento di cani

domestici e di canidi selvatici microfilaremici sono fattori che contribuiscono alla diffusione della filariosi in diverse zone degli Stati Uniti. Altro fattore determinante è la presenza ubiquitaria di specie di zanzare vettrici competenti che rende possibile la trasmissione in tutte le aree dove vi siano condizioni climatiche idonee e un serbatoio attivo di infezione. Variazione di uno qualsiasi di questi fattori può avere un effetto significativo sul potenziale di trasmissione in un'area geografica specifica.

I cambiamenti climatico/ambientali, sia naturali, sia creati dall'uomo, e il movimento degli animali hanno accresciuto il potenziale infettivo della filariosi cardiopolmonare. Lo sviluppo commerciale e residenziale di aree non endemiche e di aree a bassa incidenza ha portato alla diffusione e conseguente aumento della prevalenza della filariosi cardiopolmonare a causa del modificato drenaggio di terreni non edificati e la fornitura di acqua in nuovi siti residenziali. Negli Stati Uniti occidentali, l'irrigazione e la piantumazione hanno ampliato l'habitat di *Aedes sierrensis*, uno dei principali vettori della filariosi cardiopolmonare. *Aedes albopictus*, la così detta zanzara tigre, introdotta nel Porto di Houston nel 1985, si è ormai diffusa al nord, avvicinandosi al Canada, e sono state identificate colonie in aree degli stati occidentali. Questa zanzara, che colonizza le aree urbane, è in grado di riprodursi in piccoli contenitori, come i vasi di fiori. Inoltre, l'espansione urbana ha portato alla formazione di "isole di calore", quali edifici e parcheggi, che trattengono il calore durante il giorno (Figura 1) creando microclimi che consentono lo sviluppo delle larve di filaria nella zanzara durante i mesi più freddi, estendendo in tal modo la stagione di trasmissione.

Un prerequisito fondamentale per la trasmissione

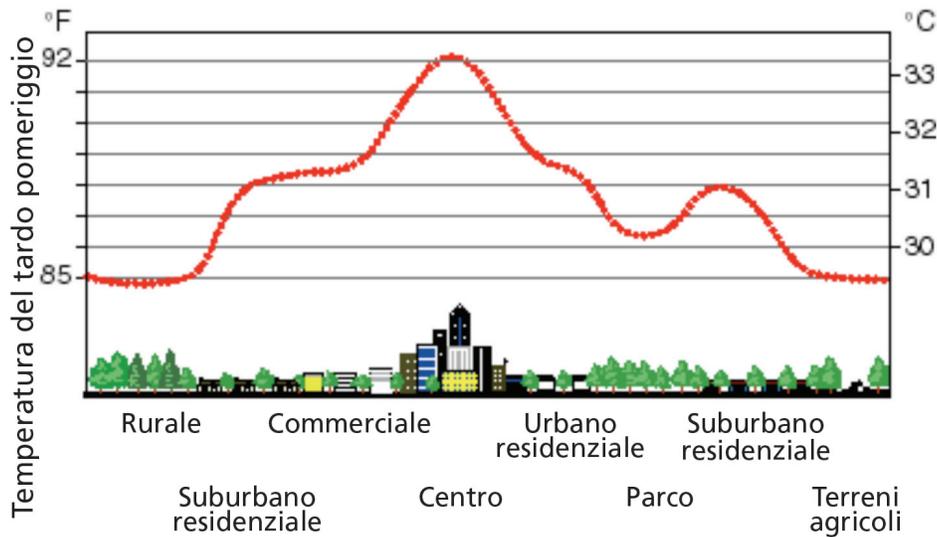


Figura 1. Schema di tipologia di isola di calore urbana. Da <http://eetd.lbl.gov/HeatIsland/HighTemps/>.

della filariosi cardiopolmonare è un clima che fornisca temperature e umidità adeguate al mantenimento in vita delle popolazioni di zanzare e fornisca il calore sufficiente per consentire la maturazione delle microfilarie ingerite a larve di terzo stadio, infettanti, all'interno dell'ospite intermedio. È stato dimostrato che la maturazione delle larve all'interno di tre specie di zanzara si arresta a temperature inferiori ai 14°C. Anche se la trasmissione diminuisce nel corso dei mesi invernali, la presenza nelle zone urbane con microclimi favorevoli, suggerisce che il rischio di trasmissione non è mai pari a zero. Inoltre, alcune specie di zanzare svernano allo stadio adulto. Se lo sviluppo larvale del parassita nella zanzara può cessare con le basse temperature, lo sviluppo riprende rapidamente non appena la temperatura aumenta.

La durata della stagione di trasmissione nelle latitudini temperate dipende dall'accumulo di calore sufficiente ad incubare le larve nella zanzara fino allo stadio infettante. I mesi di maggior rischio di trasmissione nell'emisfero settentrionale sono in genere luglio e agosto. I modelli previsionali indicano che la trasmissione nel territorio continentale degli Stati Uniti è limitato a 6 mesi, o meno, al di sopra del 37° parallelo, all'incirca il confine tra Virginia e Carolina del Nord. Se le previsioni di trasmissione basate sui modelli che utilizzano dati climatici suscitano l'interesse degli studiosi, in genere non riescono a prendere in considerazione diversi fattori potenzialmente importanti, come ad esempio l'influenza del microclima, la biologia e l'adattamenti delle zanzare vettrici, variazioni nel tempo dello sviluppo larvale, l'aspettativa di vita della zanzara, le fluttuazioni di

temperatura da un anno all'altro e i cambiamenti climatici. Le mappe utilizzate per prevedere il rischio di trasmissione danno per scontato che le zanzare vivano solo un mese, mentre alcune specie sopravvivono e si riproducono per periodi molto più lunghi, incluse *Aedes albopictus* (3 mesi), *Aedes sticticus* (3 mesi), *Aedes trivittatus* (2 mesi), *Aedes vexans* (2 mesi), e *Aedes canadensis* (parecchi mesi). Vi sono inoltre casi documentati in cui *Aedes quadrimaculatus* ibernata sopravvive per 4-5 mesi. Quindi, le mappe utilizzate per prevedere il rischio solitamente riportano periodi di trasmissione più brevi di quelli effettivi.

Se un serbatoio di cani microfilarici, [domestici o selvatici], non venga sottoposto alle cure veterinarie, la presenza contemporanea di una o più specie di zanzare vettrici competenti rende possibile la trasmissione e l'eradicazione della malattia diventa improbabile.

BIOLOGIA DELLA FILARIOSI CARDIOPOLMONARE FELINA

Esistono differenze significative tra la filariosi cardiopolmonare felina e quella canina dovute all'adattamento del parassita al gatto. Sebbene i gatti siano ospiti suscettibili, essi sono più resistenti all'infezione da vermi adulti di quanto lo siano i cani. Quando a cani, non precedentemente esposti all'infezione, vengano inoculate 100 larve infettanti, mediamente si sviluppano 60 vermi adulti in quasi il 100% dei soggetti. Nei gatti, invece, da 3 a 10 vermi adulti si sviluppano in circa il 75% dei gatti. Nel gatto le larve L3, infettanti, si sviluppano a L4 e in adulti immaturi, ma quando le forme giovanili

raggiungono i polmoni, 3 o 4 mesi dopo l'infezione, la maggior parte di queste vanno incontro a fenomeni mortali. Infatti, la maggioranza delle infezioni nei gatti è caratterizzata da una bassa intensità e generalmente sono presenti meno di sei vermi adulti. Sebbene occasionalmente si possano verificare infezioni molto più elevate, solitamente solo uno o due vermi sono presenti e circa un terzo di essi è composto da vermi dello stesso sesso. Tuttavia, a causa delle dimensioni corporee relativamente piccole, gatti con pochi vermi sono considerati gravemente infetti in termini di biomassa parassitaria. Alcuni studi clinici in gatti infettati sperimentalmente hanno dimostrato una leggera preponderanza di infezione nei gatti maschi, ma non è stato stabilito in maniera definitiva che i gatti maschi siano maggiormente a rischio. Inoltre, nessuna differenza è stata osservata in relazione alla sieroprevalenza anticorpale nell'ambito di popolazioni di gatti naturalmente esposti, né una preferenza da parte delle zanzare vettrici per l'uno o per l'altro sesso, sebbene alcuni dati suggeriscano una tendenza verso i gatti di sesso femminile.

La preferenza di ospite da parte dei vettori più abbondanti favorisce il cane e può contribuire alla minore prevalenza dell'infezione nei gatti. La zanzara *Culex* spp, la specie più comune in numerose aree urbane, punge gatti e cani senza alcuna preferenza.

La reale prevalenza della filariosi cardiopolmonare nei gatti è probabilmente sottovalutata a causa dei limiti diagnostici e per la tendenza dei gatti nel mostrare solo segni clinici transitori o di morire senza alcuna segno specifico. Indagini necroscopiche su gatti di gattile hanno dimostrato prevalenze [infezioni con vermi adulti] che si collocano tra il 5% e il 15% dei cani infetti, non sottoposti a profilassi e che vivono nella stessa area. Microfilarie circolanti sono raramente osservate nei gatti infetti. Quando le microfilarie si sviluppano nei gatti, compaiono circa una settimana più tardi che nei cani (non prima di 195 giorni post infezione) e raramente persistono oltre 228 giorni. Parassiti adulti trapiantati da gatti infetti sono in grado di riprendere la produzione di microfilarie nei cani; di conseguenza, sembra che le infezioni feline diventino occulte (assenza di microfilarie) a causa della razione immuno-

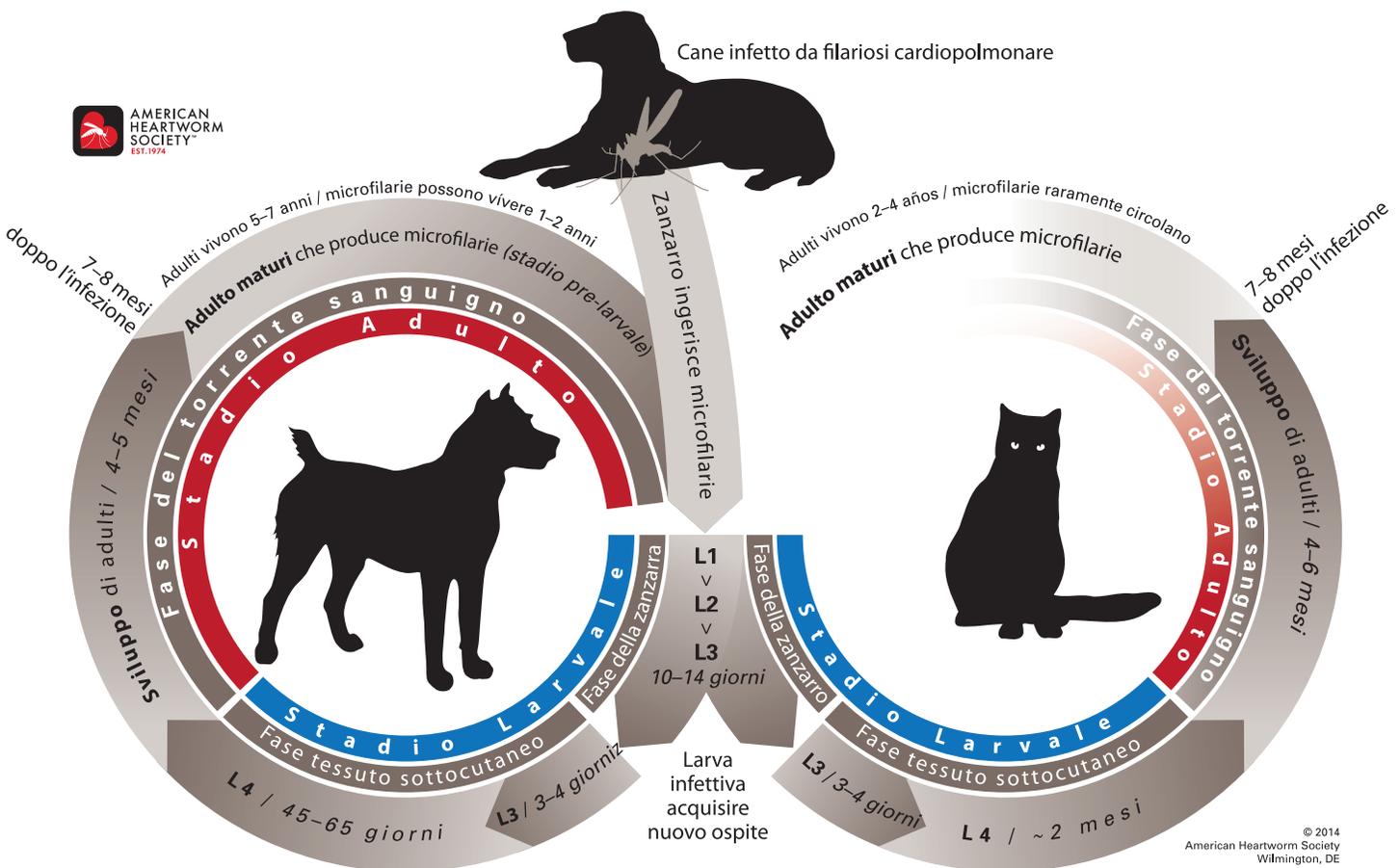


Figura 2. Ciclo di vita di *Dirofilaria immitis* nel gatto

mediata dell'ospite che causerebbe la soppressione reversibile della produzione di microfilarie.

Altri fattori indicano che il gatto è un ospite imperfetto per la filariosi. Migrazioni aberranti si verificano più spesso che nel cane e i parassiti sono stati trovati con relativa frequenza nelle cavità corporee, nelle arterie sistemiche e nel sistema nervoso centrale. Inoltre, la durata di vita del parassita nei gatti si ritiene essere da 2 a 4 anni, notevolmente più breve rispetto a quella osservata nei cani (Figura 2). Ciò nonostante, *Dirofilaria immitis* è in grado di causare una patologia grave nei gatti.

PATOFISIOLOGIA DELLA FILARIOSI CARDIOPOLMONARE FELINA

L'importanza clinica della filariosi cardiopolmonare è amplificata nei gatti e anche pochi vermi possono essere causa della morte improvvisa dell'animale. Sebbene i vermi adulti vivi presenti nelle arterie polmonari causino un'arterite locale, alcuni gatti non manifestano mai segni clinici. Quando i segni sono evidenti, si sviluppano solitamente nel corso di due fasi della malattia: 1) all'arrivo dei vermi nella rete vascolare polmonare e 2) alla morte dei vermi adulti.

La prima fase coincide con l'arrivo di vermi immaturi nelle arterie e arteriole circa 3-4 mesi dopo l'infezione. Questi segni precoci sono dovuti alla risposta infiammatoria vascolare e parenchimale acuta nei confronti dei parassiti e alla loro morte. Sul piano diagnostico, questa fase iniziale è spesso confusa con forme asmatiche o con la bronchite allergica, ma in realtà fa parte di una sindrome nota come HARD (heartworm-associated respiratory disease). I segni clinici associati a questa fase acuta diminuiscono man mano che i vermi maturano, ma

le lesioni istopatologiche sono evidenti anche nei gatti che eliminano spontaneamente l'infezione. La lesione microscopica più notevole è un'ipertrofia mediale occlusiva delle arteriole polmonari (Figura 3), ma altri cambiamenti si possono notare anche a livello di bronchi, bronchioli, alveoli (Figura 4) e arterie polmonari.

Una volta che si è stabilita l'infezione polmonare, i dati suggeriscono che i vermi vivi sono in grado di interferire con la risposta immunitaria. Ciò consente a molti gatti di tollerare l'infezione senza apparenti effetti negativi fino a quando i parassiti maturi non iniziano a morire, dando avvio alla seconda fase della patologia. I parassiti che degenerano causano infiammazione polmonare e tromboembolia, che spesso portano a una lesione polmonare acuta fatale. Nei gatti, tali reazioni si possono verificare anche in conseguenza della morte di un solo parassita.

Nei cani, la sindrome della vena cava (emoglobinuria da filariosi cardiopolmonare) deriva in parte dal trasferimento di un gran numero di vermi nella vena cava e nella giunzione atrioventricolare destra, interferendo con il funzionamento della valvola tricuspide. Nei gatti, la sindrome si verifica raramente perché le infezioni sono solitamente di bassa intensità. Nonostante ciò, anche uno o due vermi possono causare il rigurgito della tricuspide e il conseguente murmure cardiaco.

La proliferazione dell'intima delle arterie, simile a quella che si osserva nei cani infetti, si sviluppa anche nelle principali arterie lobari e polmonari periferiche dei gatti. Poiché le infezioni nei gatti sono solitamente caratterizzate da un basso numero di vermi e hanno una durata relativamente breve, le lesioni sono localizzate e in generale non

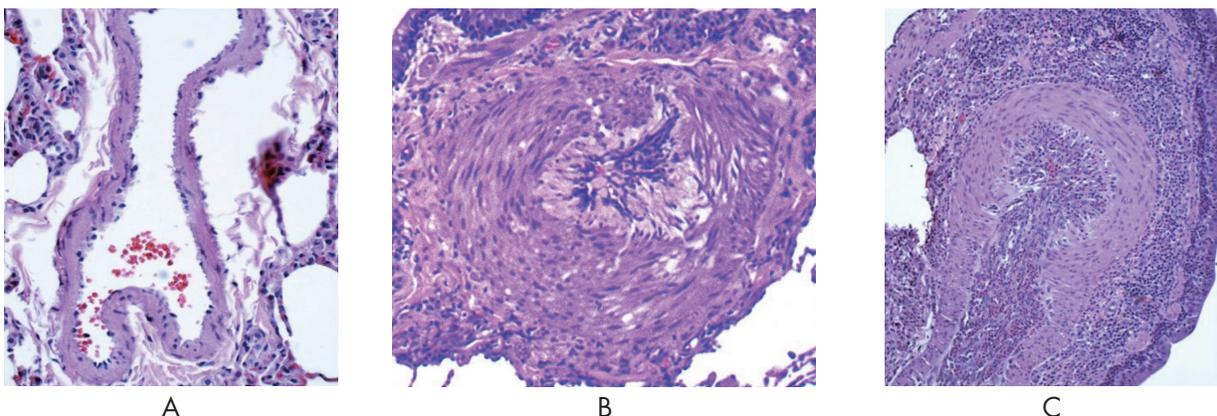


Figura 3. Arteriole polmonari. A, nessun verme adulto e test anticorpale negativo. B, nessun verme adulto e test anticorpale positivo. C, vermi adulti presenti e test anticorpale positivo.

sono in grado di causare un'ostruzione tale da produrre un'ipertensione polmonare clinicamente significativa. Di conseguenza, l'ipertrofia ventricolare destra e l'insufficienza cardiaca sono meno comuni nei gatti che nei cani. Anche quando il restringimento del lume è dovuto a una trombosi indotta da vermi, la circolazione broncopolmonare collaterale è solitamente adatta a impedire un infarto del polmone.

DIAGNOSI

Segni clinici

Numerosi gatti tollerano l'infezione senza alcun segno clinico o solo con segni transitori. Sintomi di sospetto possono essere uno stato di malessere, segni respiratori, gastrointestinali (ad es. emesi) oppure occasionalmente segni neurologici cronici o acuti. Sintomi respiratori cronici quali tachipnea persistente, tosse intermittente e un maggiore sforzo respiratorio sono i segni più comuni. Un murmure cardiaco sistolico può essere presente nei gatti quando i vermi si localizzano in prossimità della giunzione atrioventricolare destra, interferendo con il funzionamento della valvola tricuspide. In alcuni gatti si possono osservare anoressia e perdita di peso. Frequente può essere il vomito intermittente, non collegato all'assunzione di cibo, e nei soggetti che vivono in aree endemiche, il sintomo dovrebbe sempre portare al sospetto di filariosi cardiopolmonare. Altre anomalie segnalate nel gatto, sebbene rare, sono asciti, idrotorace, chilotorace, pneumotorace, atassia, epilessia e sincope. Una sindrome iperacuta, caratterizzata dalla combinazione di sintomi quali distress respiratorio, atassia, collasso, epilessia, emottisi e talvolta morte improvvisa, può insorgere senza alcun preavviso.

TEST DIAGNOSTICI

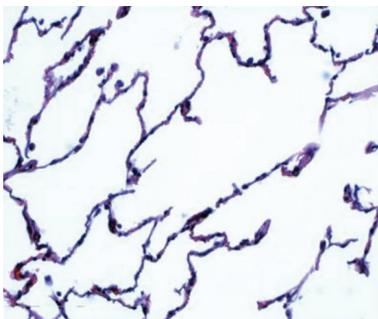
La diagnosi di filariosi cardiopolmonare nel gatto è più elusiva rispetto a quella nel cane e può facilmente sfuggire. Fondamentale è la consapevolezza da parte del veterinario che la malattia esiste e che il gatto può essere infetto. La conferma del sospetto clinico può talvolta richiedere l'uso di diversi test, talvolta ripetuti. I metodi di conferma clinica più utili sono la sierologia, la radiografia toracica e l'ecocardiografia.

Microfilarie

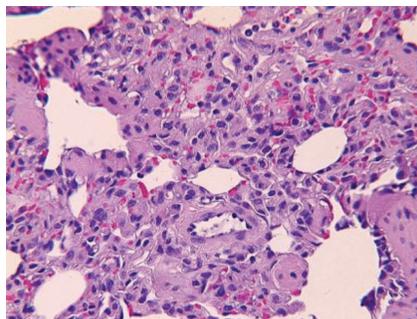
Quando esaminati, i gatti sono raramente microfilarémici. Nelle Americhe, solo le microfilarie di *Dirofilaria immitis* sono state reperite nei gatti, ma in Italia è possibile la presenza anche di microfilarie di *Dirofilaria repens*. Poiché solo poche microfilarie sono eventualmente presenti, le probabilità di trovarle aumentano utilizzando tecniche di concentrazione quali il test di Knott o di filtrazione.

Sierologia

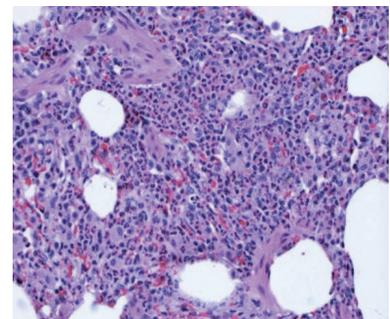
L'interpretazione dei risultati dei test sierologici per la ricerca di anticorpi e antigeni nel gatto è complessa e per poter utilizzare con sicurezza queste prove in ambito clinico occorre avere una conoscenza approfondita dei limiti di entrambi i test. Il test per la ricerca degli antigeni circolanti è il "gold standard" nella diagnostica della filariosi cardiopolmonare del cane, ma poiché infezioni monosessuali da soli vermi maschi o causate da vermi immaturi sono comuni nei gatti, nessun test per la ricerca degli antigeni attualmente disponibile è affidabile per la diagnosi nel gatto. L'attuale generazione di test antigenici, con specificità quasi del 100%, identifica le infezioni "occulte" (vermi adulti presenti ma assenza di microfilarie circolanti) causate da almeno



A



B



C

Figura 4. Alveolo, A, nessun verme adulto e test anticorpale negativo. B, nessun verme adulto e test anticorpale positivo. C, vermi adulti presenti.

un verme maturo femmina. Nel gatto, l'antigenemia si sviluppa dopo circa 5,5-8 mesi dall'infezione. I dati necroscopici su gatti di gattile indicano che una percentuale compresa tra il 50% e il 70% dei soggetti infetti ospitava almeno un verme femmina. Falsi negativi si verificano più comunemente quando le infezioni sono di bassa intensità, i vermi femmina sono immaturi, sono presenti solo vermi maschi, e/o quando le istruzioni del kit utilizzato non siano state seguite accuratamente. In alcuni casi la presenza di complessi antigene-anticorpo interferisce con il risultato del test antigenico, con conseguenti falsi negativi. Studi di laboratorio hanno dimostrato che il riscaldamento della siero campione a 104°C per 10 minuti rompe i complessi, rilascia l'antigene, e porta a risultati più accurati. Il riscaldamento di routine dei campioni di sangue NON È RACCOMANDATO, in quanto non previsto dalle istruzioni riportate in etichetta dei test in commercio e potrebbe interferire con i risultati dei test combinati che includono un test anticorpale per la rilevazione di altri agenti infettivi. A causa di questi problemi, i risultati dei test dovrebbero essere considerati validi solo in caso di risposta positiva e nel caso in cui l'antigene non sia stato rilevato, il risultato dovrebbe essere riferito non come "negativi", ma con la scritta "antigene non rilevato".

I test anticorpali hanno il vantaggio di individuare l'infezione sia da maschi, sia da femmine. Infatti le larve stimolano una risposta immunitaria rilevabile già dopo soli 2 mesi dall'infezione. Va comunque sottolineato che i test anticorpali non danno un'indicazione circa la presenza effettiva di un'infezione, ma semplicemente che un'infezione ha avuto luogo. Le prime ricerche hanno dimostrato che la sensibilità e la specificità dei test anticorpali è del 98% in gatti infettati sperimentalmente con vermi adulti. Tuttavia le necropsie condotte su gatti naturalmente infetti hanno indicato una minore sensibilità, compresa tra il 32% e l'89%. I diversi test anticorpali variano nella loro sensibilità in relazione alla fase dello sviluppo larvale e risultati discordanti tra test diversi possono essere frequenti. In un'indagine svolta tramite necropsia in cui erano valutati sei diversi test anticorpali, 21 su 31 gatti infetti sono risultati negativi ad almeno un test anticorpale. Gli esami erano stati effettuati su campioni postmortem, cosa che potrebbe aver influito sulla sensibilità. Nonostante ciò, in un altro studio su 10 gatti vivi, positivi alla filariosi cardiopolmonare, il 50% di essi è risultato negativo alla ricerca degli anticorpi. Un terzo studio su 50

casi clinici, condotto in un centro ospedaliero, la percentuale di falsi negativi agli anticorpi è risultata pari al 14%. Per comprendere le differenze di sensibilità osservate in questi studi è necessario esaminare la popolazione studiata e la tempistica del test. Nel primo studio, i gatti non erano mai venuti precedentemente in contatto con il parassita, sono stati infettati in via sperimentale con 50 - 100 L3 e l'esame condotto dopo 6 mesi. In questo caso la carica infettante era molto superiore rispetto a quanto accade in natura e non sono disponibili dati in merito all'eventuale riduzione del livello di anticorpi nel periodo atteso di vita di un verme adulto, da 2 a 4 anni, in un gatto infettato in via naturale. I due studi necroscopici rappresentano popolazioni di gatti più simili rispetto alle condizioni osservabili nella pratica clinica. Nell'ultimo studio condotto da un centro di riferimento universitario, il 72% dei gatti presentava segni clinici di sospetto. I dati ottenuti da questi studi suggeriscono che il livello di anticorpi nei gatti diminuisce con il tempo man mano che il parassita matura. Indicano inoltre che i gatti infetti da filariosi cardiopolmonare che presentano segni clinici hanno una maggiore probabilità di essere positivi agli anticorpi rispetto ai gatti asintomatici. Gli studi necroscopici indicano una chiara correlazione tra anticorpi e ipertrofia mediale occlusiva di un numero sostanziale di arteriole polmonari. Le lesioni patologiche sono presenti nel 79% delle infezioni da verme adulto, confermate alla necropsia, e nel 50% dei gatti negativi al verme adulto ma positivi agli anticorpi. I dati sono stati confermati in uno studio che impiegava un modello sperimentale e sono significativi in quanto indicano che la patologia polmonare si verifica anche nei gatti che non sviluppano infezioni con vermi adulti. Nel modello, i gatti sono stati infettati con 100 L3 e quindi trattati con ivermectina alla dose di 150 µg/kg ogni 2 settimane a partire dall'84° giorno dall'infezione per abbreviare l'infezione stessa. Lo studio ha rivelato che il 50% dei gatti era negativo agli anticorpi 8 mesi post-infezione. Nonostante ciò, i gatti hanno sviluppato segni radiografici e istopatologici indicativi di HARD. Un secondo gruppo di gatti sottoposti allo stesso protocollo ed esaminati in necropsia 16 mesi dopo l'infezione, è risultato negativo agli anticorpi anche se era ancora possibile evidenziare mutamenti radiografici e istopatologici. Ulteriori studi hanno dimostrato che le fasi precardiache di *D. immitis* provocano la patologia anche a livello delle arterie bronchiali, bronchiolari, alveolari-interstiziali e polmonari. È stato inoltre dimostrato che gatti trattati con farmaci

preventivi quali selamectina o moxidectina prima dell'infezione con L3, presentavano una quantità significativamente inferiore di lesioni.

La corretta interpretazione dei risultati dei test anticorpali richiede ulteriori informazioni e un'attenta analisi. In caso di infezione con vermi femmina adulti, i test degli antigeni sono più affidabili di quanto normalmente attribuito. Poiché sia i vermi pre-adulti, sia i vermi adulti sono in grado di causare la patologia clinica nel gatto, i test anticorpali e/o antigenici sono strumenti utili e, quando utilizzati insieme, possono aumentare la probabilità di assumere decisioni diagnostiche adeguate.

Radiografia toracica

Indipendentemente dai risultati dei test sierologici, l'esame radiografico può fornire una solida prova della presenza della filariosi cardiopolmonare ed è uno strumento prezioso per la valutazione della gravità della patologia e per monitorarne lo stato di avanzamento o di regressione. Le caratteristiche radiografiche più specifiche della filariosi cardiopolmonare nei gatti sono l'ingrossamento, talvolta non marcato, delle principali arterie lobari e polmonari periferiche, caratterizzato dalla perdita di rastremazione e talvolta tortuosità e troncamento a livello delle branche caudali lobari. Queste caratteristiche vascolari sono meglio visualizzabili nella proiezione antero-posteriore e possono essere osservabili solo a livello della arteria lobare caudale destra, in cui è più frequente trovare i parassiti. La morfologia tipica delle arterie polmonari dei gatti infetti, a differenza di quanto avviene nei cani, tende a normalizzarsi e può scomparire completamente, senza lasciare alcuna evidenza residua dell'infezione. L'ingrossamento del segmento principale dell'arteria polmonare può avvenire in gatti gravemente infetti, ma non è un segno distintivo affidabile in quanto la maggior parte dei gatti non sviluppa

ipertensione polmonare e l'arteria polmonare principale è oscurata dall'ombra cardiaca. L'ombra cardiaca stessa è raramente ingrossata. Un pattern polmonare broncointerstiziale che si può risolvere spontaneamente entro alcuni mesi è una caratteristica secondaria che può indicare, ma non in via esclusiva, l'infezione. Altri riscontri polmonari meno comuni comprendono iperinflazione polmonare con appiattimento del diaframma, radiodensità parenchimali focali, lobi polmonari consolidati, effusione pleurica e pneumotorace. In alcuni casi le radiografie toraciche non evidenziano alcuna evidenza di infezione.

Caratteristiche radiografiche che suggeriscono la malattia possono essere osservate in circa la metà dei gatti sospetti di essere infetti in base all'anamnesi o ai segni clinici. Inoltre, circa la metà dei gatti che presentano un ingrossamento dell'arteria polmonare sono positivi agli anticorpi. Differenze temporali nello sviluppo del parassita, risposte immunitarie dell'ospite e patologie organiche oltre alla regressione spontanea delle lesioni, sono responsabili delle discrepanze tra riscontri radiografici, clinici e sierologici.

Le infezioni da *Toxocara cati* e *Aelurostongylus vasorum* possono causare pattern radiografici simili e devono essere prese in considerazione nella diagnosi differenziale.

Ecocardiografia

Nel gatto, le camere del lato destro del cuore possono essere esplorate a fondo con ultrasuonografia bidimensionale. Si può inoltre ottenere un accesso limitato all'arteria polmonare principale e a un lungo segmento dell'arteria polmonare destra, nonché a una breve porzione dell'arteria polmonare sinistra. Sebbene i vermi si trovino più di frequente a livello del ramo



Figura 5. Diagnostica di filariosi cardiopolmonare felina.

Tavola 1. Interpretazione dei test e delle procedure diagnostiche per la filariosi cardiopolmonare felina

Test	Breve descrizione	Risultato	Interpretazione	Limiti
Test anticorpali	Individua gli anticorpi prodotti dal gatto in risposta alla presenza delle larve di filaria. È in grado di individuare infezioni ad appena 8 settimane dalla trasmissione da parte della zanzara	Negativo	Basso indice di sospetto	Gli anticorpi confermano l'infezione da larve ma non sono in grado di confermare la causa della patologia.
		Positivo	Indice di sospetto; il 50% o più dei gatti avrà una patologia arteriosa polmonare; conferma che il gatto è a rischio.	
Test antigenici	Individua l'antigene prodotto dalle femmine adulte, da femmine morenti, talvolta da maschi morenti (>5)	Negativo	Basso indice di sospetto	Infezioni da vermi immaturi o soli maschi sono raramente individuate. I complessi antigene-anticorpo possono ridurre la sensibilità del test.
		Positivo	Conferma la presenza di infezione da femmine adulte.	
		Normale	Basso indice di sospetto	
Radiografia toracica	Individua l'aumento del diametro delle arterie (infiammazione causata dalle larve pre-adulte e successiva ipertrofia), l'infiammazione del parenchima polmonare e l'edema [quest'ultimo solo in caso di sindrome da insufficienza respiratoria acuta, HARD]	Segni corrispondenti alla patologia da filariosi	Le arterie dilatate aumentano notevolmente l'indice di sospetto.	I segni radiografici sono soggettivi e influenzati dall'interpretazione clinica.
Ecocardiografia	Individua le pareti ecogene del verme pre-adulto o maturo localizzato nel lume dell'albero arterioso polmonare se entro la finestra esplorabile dagli ultrasuoni.	Nessun verme visualizzato	Nessuna conferma del sospetto	L'esperienza dell'ecografista nell'individuazione dei vermi influenza l'esito dell'esame.
		Vermi visualizzati	Conferma la presenza di vermi	

Nota bene: nel gatto nessun singolo test è in grado di individuare tutti i casi di filariosi cardiopolmonare. I test antigenici sono altamente specifici per l'individuazione dell'antigene del verme femmina adulto, ma non sono in grado di diagnosticare infezioni con soli vermi maschi. È consigliabile utilizzare sia test anticorpali, sia antigenici per la definitiva conferma del sospetto clinico.

principale e lobare destro dell'arteria polmonare, è necessario testare metodicamente tutte queste sedi in quanto i vermi, in un'infezione lieve, possono occupare solo una o due sedi e possono sfuggire alla osservazione. La parete del corpo dei vermi adulti è fortemente ecogena e produce immagini lineari, corte, segmentate e parallele dove la sezione dell'immagine passa attraverso il corpo del parassita, producendo i segni distintivi del verme vivo. Talvolta vermi morti possono essere riconosciuti per il collasso dei lati paralleli della parete del corpo. Una filaria adulta è relativamente lunga rispetto alla lunghezza delle arterie polmonari del gatto. Di conseguenza, rispetto al cane, è più probabile trovare i vermi che sporgano dai rami periferici verso i segmenti prossimali, dove possono essere visualizzati. Un sonografista esperto ha ottime probabilità di giungere a una diagnosi definitiva in un gatto infetto da vermi adulti, soprattutto quando siano presenti diversi vermi. In casi sospetti, l'elevata specificità di questo esame solitamente consente di confermare l'infezione a partire da vermi di 5 mesi. La quantificazione del numero di vermi è comunque difficile perché solitamente vengono visualizzati più segmenti del corpo del verme, fornendo più immagini ecografiche e potenzialmente sovrastimando il numero dei vermi.

Conferma necroscopica

Effettuare una diagnosi antemortem di filariosi cardiopolmonare nel gatto può essere difficile e quindi una conferma tramite necropsia dovrebbe essere effettuata in tutti i soggetti morti con sospetto di filariosi. L'esame deve essere condotto in modo attento esplorando la vena cava, dal lato destro del cuore e le arterie polmonari in quanto uno o due vermi possono facilmente sfuggire all'osservazione, soprattutto se immaturi, morti o frammentati. Particolare attenzione deve essere posta all'esame delle estremità distali delle arterie polmonari, tenuto conto che eventuali vermi morti o frammenti possono essere spinti e compressi dal flusso sanguigno verso le parti distali delle arteriole. Poiché i vermi sono talvolta presenti solo in sedi ectopiche, occorre inoltre esaminare attentamente le arterie sistemiche, le cavità corporee e, in caso di segni neurologici, il cervello e il canale rachideo.

La diagnosi di filariosi cardiopolmonare è illustrata nella Figura 5 e le procedure e i test diagnostici sono riassunti nella Tabella 1.

TRATTAMENTO

Opzioni terapeutiche

Se un gatto non mostra evidenti segni clinici nonostante l'evidenza radiografica di una patologia vascolare polmonare/interstiziale coerente con la filariosi cardiopolmonare può essere prudente lasciare il tempo necessario a una cura spontanea. Il corso dell'infezione in questi casi subclinici può essere monitorato periodicamente a intervalli di 6-12 mesi ripetendo i test anticorpale e antigenico e le radiografie toraciche. In questi soggetti in cui la guarigione è spesso spontanea, la regressione dei segni radiografici e in particolare la sieroconversione di un test antigenico da positivo a negativo forniscono la prova che il periodo di rischio è probabilmente superato.

Il prednisone in dosi ridotte è spesso un supporto medico efficace per i gatti infetti con segni radiografici di patologia polmonare, indipendentemente dalla presentazione clinica. Il trattamento con prednisone deve inoltre essere iniziato ogniqualvolta gatti positivi agli anticorpi e/o agli antigeni mostrino segni clinici. Il regime orale empirico è di 2 mg/kg/giorno, per poi ridursi gradualmente a 0,5 mg/kg a giorni alterni per 2 settimane, ed essere quindi interrotto per altre 2 settimane. A questo punto, gli effetti del trattamento devono essere nuovamente valutati in base alla risposta clinica e/o alla radiografia toracica. Questo trattamento può essere ripetuto in gatti che presentano segni clinici ricorrenti.

I gatti che si ammalano in via acuta devono essere prontamente stabilizzati con una terapia di supporto adeguata allo stato clinico. A seconda delle situazioni, l'approccio terapeutico può includere corticosteroidi intravenosi, soluzioni bilanciate di elettroliti, broncodilatatori e ossigeno tramite catetere intranasale o gabbia chiusa. I diuretici sono inadeguati anche per gatti infetti con gravi pattern interstiziali o alveolari. Aspirina e altri farmaci anti-infiammatori non steroidei non hanno prodotto benefici dimostrabili e possono esacerbare la patologia polmonare parenchimale.

L'utilizzo di un farmaco adulticida è considerato l'ultima risorsa per i gatti che continuano a manifestare segni clinici non controllati dalla terapia corticosteroidica. Attualmente i dati sull'utilizzo della melarsomina dicloridrato nel gatto sono insufficienti e il suo utilizzo non è consigliato. Inoltre i dati

preliminari suggeriscono che la melarsomina a dosi di 3,5 mg/kg è tossica per i gatti.

L'ivermectina somministrata alla dose mensile di 24 µg/kg per 2 anni sembra ridurre il numero di vermi del 65% rispetto ai gatti non trattati. Poiché la maggior parte dei gatti presenta un basso numero di vermi, non è tanto il numero di vermi a rendere problematico questo approccio ma il possibile instaurarsi di reazioni "anafilattiche" conseguenti alla morte del parassita, anche se la gravità della reazione non è nota.

A oggi, non vi sono studi che indichino che la terapia adulticida sia in grado di aumentare il tasso di sopravvivenza dei gatti infetti con vermi adulti.

Opzioni chirurgiche

In linea di principio, è preferibile rimuovere i vermi piuttosto che provocarne la morte in situ. Ciò può essere ottenuto introducendo stringhe a spazzola, cateteri a cestello o lacci ad ansa chiusa tramite venotomia della giugulare destra, oppure, in seguito a una toracotomia sinistra, inserendo una pinza a coccodrillo tramite un'incisione ventricolare destra. Prima di tentare qualsiasi approccio, i vermi devono essere identificati tramite ecografia nelle sedi dove possano essere raggiunti con questi strumenti non flessibili. I vermi devono essere presenti nella vena cava o nell'atrio destro perché è difficile accedere al ventricolo destro. Sia l'atrio, sia il ventricolo e l'arteria polmonare principale possono essere raggiunti tramite una ventriculotomia con una pinza a coccodrillo dritta.

Sebbene possa non essere possibile recuperare tutti i vermi, l'opzione chirurgica potrebbe essere un'alternativa ragionevole al trattamento di supporto sintomatico o adulticida nei gatti gravemente infetti e/o in condizioni critiche. La chirurgia è specificamente indicata in quei pochi casi che sviluppano la sindrome della vena cava superiore. Bisogna prestare attenzione a rimuovere i vermi intatti, in quanto la rottura traumatica parziale o completa di un verme può causare un collasso circolatorio acuto e la morte.

Ulteriori considerazioni per la terapia adulticida

Wolbachia

La maggior parte dei filaridi, tra cui *Dirofilaria immitis*, ospitano un simbiote batterico intracellulare obbligato, gram-negativo, appartenente al genere *Wolbachia* (Rickettsiales).

Nelle infezioni causate da filaridi, il trattamento con tetracicline nel primo mese di infezione è letale per alcune specie che albergano *Wolbachia* ed elimina la produzione di microfilarie. Tali effetti non sono presenti nelle specie che non ospitano *Wolbachia*. Studi simili sono stati condotti con *D. immitis* e hanno dimostrato che il trattamento con tetracicline causa l'infertilità dei vermi femmina. Questi batteri sono anche coinvolti nella patogenesi delle infezioni, probabilmente tramite l'azione delle endotossine batteriche. Recenti studi hanno dimostrato che una proteina di superficie di *Wolbachia* (WSP) induce una risposta IgG specifica negli ospiti infetti da *D. immitis*. Inoltre *Wolbachia* sembra contribuire all'infiammazione polmonare e renale tramite la sua proteina di superficie, indipendentemente dalla componente endotossinica. Studi volti a stabilire gli effetti della soppressione delle popolazioni di *Wolbachia* con doxiciclina prima di procedere alla terapia adulticida sono attualmente in corso per determinare l'utilità clinica di questo approccio terapeutico.

Sorveglianza dei gatti infetti

La ripetizione dei test sierologici a intervalli di 6-12 mesi allo scopo di monitorare lo stato della malattia è buona norma per tutti i gatti infetti, sia che presentino segni clinici e siano stati trattati empiricamente o meno, o che sia stata somministrata, o meno, una terapia medica/chirurgica adulticida. Una volta diagnosticata l'infezione, il monitoraggio sarà più informativo se verranno eseguiti sia i test anticorpali, sia antigenici. L'intervallo per la ripetizione dei test deve essere coerente con le circostanze cliniche. Per i gatti asintomatici può essere il caso di ripetere i test annualmente. L'eliminazione spontanea o indotta dell'infezione nei gatti positivi all'antigene comporta generalmente la scomparsa degli antigeni entro un periodo compreso tra i 4 e i 5 mesi. Una volta che il gatto è negativo all'antigene ed è clinicamente normale, ulteriori test degli anticorpi diventano opzionali in quanto gli anticorpi possono persistere per un periodo indefinito dopo la morte dei parassiti. Inoltre, se l'esposizione all'infezione permane, il test anticorpale risulterà positivo anche in caso che il soggetto sia trattato con farmaci preventivi. La radiografia e l'ultrasonografia possono a loro volta essere utili per il monitoraggio del corso dell'infezione e della patologia in quei gatti che presentano una patologia vascolare polmonare e/o parenchimale oppure nei quali i vermi siano stati identificati tramite ecocardiografia.

CHEMIOPROFILASSI

La chemioprolifassi mensile è una opzione sicura ed efficace per i gatti che vivono in aree considerate endemiche per la filariosi cardiopolmonare del cane e dove è possibile l'esposizione a zanzare infettive. Molti gatti vivono una vita più protetta rispetto a quella della maggior parte dei cani e sono spesso confinati all'interno delle abitazioni. A meno che l'ambiente domestico non fornisca una barriera efficace all'ingresso delle zanzare, anche questi soggetti possono essere a rischio. In uno studio retrospettivo, circa il 25% dei gatti infetti da filarie era composto da soggetti domestici. I veterinari devono essere consci del potenziale rischio di infezione rispetto ai siti e alle condizioni di vita del gatto. Quando viene scelta la chemioprolifassi mensile contro la filariosi cardiopolmonare, questa deve essere somministrata almeno entro 30 giorni dall'inizio stimato della stagione di trasmissione e continuata fino a 30 giorni dalla fine di tale periodo. Da notare che il trattamento preventivo per tutto l'anno ha il vantaggio: 1) di controllare efficacemente alcuni comuni parassiti intestinali e, nel caso della selamectina e moxidectina topica + imidacloprid, di essere attivo contro i parassiti esterni; 2) di una maggiore compliance e 3) di protezione per dosi inavvertitamente mancate tramite una "efficacia retroattiva". (Per spiegazioni più dettagliate, consultare le linee guida del cane sotto "Lattoni macrociclici".)

Farmaci

La chemioprolifassi della filariosi cardiopolmonare del gatto può essere effettuata tramite dosi mensili di ivermectina o di milbemicina ossima per via orale o moxidectina o selamectina per via topica. Il trattamento con farmaci preventivi dovrebbe iniziare a 8 settimane di età ed essere esteso per tutta la durata della stagione di trasmissione a tutti i gatti presenti in aree endemiche per la filariosi cardiopolmonare del cane. La dose efficace minima mensile è di 24 µg/kg nel caso dell'ivermectina, 2.0 mg/kg nel caso della milbemicina ossima, 1.0 mg/kg per la moxidectina e 6 mg/kg per la selamectina. La somministrazione di questi farmaci nei gatti non è preclusa in caso di sieropositività anticorpale o antigenica.

Test sierologici

I dati sieroepidemiologici per la maggior parte delle comunità feline sono attualmente scarsi, di conseguenza occorre che i veterinari familiarizzino

con il potenziale rischio locale testando i gatti prima di iniziare la chemioprolifassi contro la filariosi cardiopolmonare. Il dato può essere utile al veterinario nel caso si renda necessario ri-testare il gatto sottoposto a chemioprolifassi.

Sebbene sia consigliabile testare i gatti prima di avviare la chemioprolifassi, farlo è meno utile che nel caso dei cani. Questa apparente contraddizione riflette le differenze nei metodi e delle performances dei test nei due ospiti. Lo screening nei cani permette di ottenere indicazioni sulla presenza di antigeni e/o microfilarie circolanti, entrambi indicatori certi di infezione da vermi adulti, dato più significativo di quello che l'ospite possa diventare infetto. Molti, se non la maggior parte dei gatti positivi agli anticorpi sono, o sono stati, infettati da larve di quarto stadio. Il dato conferma l'esposizione del soggetto all'infezione larvale e conferma il potenziale rischio di sviluppare una patologia respiratoria associata alla filariosi cardiopolmonare (HARD), il che suggerisce l'opportunità di trattare il soggetto con farmaci preventivi. L'uso di un test antigenico per controllare gatti asintomatici è un'altra opzione possibile se si è consapevoli dei suoi limiti. (vedi Tabella 1 nella sezione relativa ai test anticorpali e antigenici). Va comunque notato che lo screening dovrebbe essere effettuato utilizzando entrambi i test antigenici e anticorpali.

Poiché la microfilaremia nei gatti è rara, transitoria e di bassa intensità, comunque a livelli di concentrazione inferiori a quelli che possono attivare una reazione avversa ai farmaci utilizzati per la chemioprolifassi, l'esecuzione pretrattamento dei test è inutile. Inoltre, ri-testare con test anticorpali i gatti in chemioprolifassi non fornisce alcuna garanzia di efficacia in quanto è possibile che i soggetti risultino positivi a causa di ripetute infezioni larvali abortite. Quindi, i principali motivi per testare i gatti per la filariosi cardiopolmonare sono:

1. Stabilire una diagnosi eziologica in quei soggetti che, basandosi su altre prove cliniche, si sospetta siano stati infettati;
2. Monitorare il corso clinico dei gatti cui sia già stata diagnosticata l'infezione;
3. Stabilire un riferimento di base prima di iniziare la chemioprolifassi.



AMERICAN
HEARTWORM
SOCIETY™
EST. 1974

Queste linee guida si basano sulle più recenti informazioni relative alla filariosi cardiopolmonare. Le linee guida sono continuamente aggiornate con l'obiettivo di incoraggiare l'adozione di procedure standardizzate per la diagnosi, il trattamento e la prevenzione della filariosi cardiopolmonare, in linea con gli obiettivi dell'American Heartworm Society.