

Il caso-studio della pancitopenia felina nel Regno Unito



Photo by Paul Hanaoka on Unsplash

Rilevanza degli animali di affezione in chiave One Health” e “Community Science”

La popolazione di pets in Italia riveste importanti aspetti socio-economici, sanitari e assistenziali. L'ultimo rapporto ASSALCO - Zoomark 2021 stima la presenza di 62,1 milioni di pets: 29,9 pesci, 12,9 uccelli, 8,2 cani, 7,9 gatti, 1,8 piccoli mammiferi, 1,4 rettili. Un cane ed un gatto sono rispettivamente presenti nel 25% e nel 20% delle famiglie italiane (ASSALCO, 2021). La rilevanza della popolazione urbana di animali di affezione in contesti residenziali e urbani ai fini della One Health, così come il coinvolgimento attivo dei proprietari assistiti dai colleghi veterinari liberi professionisti, sotto la vigilanza dei responsabili ASL dell'Igiene Urbana Veterinaria, richiedono una maggiore attenzione e un appropriato approfondimento epidemiologico sulla base di un orientamento del rischio (WHO 2021). In chiave One Health, tale rilevanza viene oggi sottolineata dalla suscettibilità a Sars-CoV-2, segnalazioni dei casi di positività al Covid-19 nei pets (furetti, cani, gatti, criceti) (OIE, 2022), dal possibile uso improprio per automedicazione umana di farmaci veterinari nella profilassi/terapia di Covid-19 (idrossiclorochina, abamectine) (US FDA 2021) dall'inquinamento indoor e outdoor per utilizzo di insetticidi ad uso anti-ectoparassitario (Perkins et al., 2021) assieme alla suscettibilità dei pets ai cambiamenti climatici (quali, ondate di caldo ed esposizione ad ozono nelle grandi città) (Aboling et al., 2016; Sicard et al., 2020); non da ultimo, dalla vulnerabilità a contaminanti ambientali presenti nel petfood, quale probabile conseguenza di una non sufficiente definizione di criteri “end-of-waste” a tutela delle specie più vulnerabili, e di tracciabilità delle

materie prime, in un contesto di economia circolare (Brambilla, 2021).

È parso quindi opportuno illustrare quanto si è verificato nel Regno Unito in merito ai casi registrati di Pancitopenia Felina, per proporre nel modo più inclusivo possibile una prima attività di sondaggio sul tema specifico, laddove gli animali di affezione possono rappresentare eventi sentinella di più ampia portata per una società sostenibile, in un quadro inclusivo di “Scienza di Comunità” (Charles et al., 2020).

L'esperienza UK nella rilevazione di casi di Pancitopenia Felina

La clinica universitaria veterinaria del Royal Veterinary College (RVC) di Londra a partire da marzo 2021 e a seguire fino a Settembre 2021, ha progressivamente notato un aumento dell'incidenza di casi di pancitopenia felina presso i suoi ambulatori, casi non direttamente ascrivibili a malattie infettive.

Nel suo aggiornamento del 13 settembre 2021, il RVC riporta 565 gatti con pancitopenia selezionati tra i casi trattati nell'ospedale del College, sia dalle informazioni fornite da alcuni veterinari nel Regno Unito, con un 63% di mortalità (Fig. 1). Si ritiene come causa più plausibile la presenza di sostanze tossiche negli alimenti per gatti. In attesa della pubblicazione dei risultati delle analisi effettuate dal RVC sul cibo per gatti, alcune ditte di petfood hanno provveduto spontaneamente al richiamo di alcuni prodotti commerciali.

La tipologia di petfood volontariamente e temporaneamente sospesi dal mercato è riconducibile a mangimi

Stefano Adami¹, Chiara Agnoli², Gianfranco Brambilla³, Maria Grazia Cappai⁴, Francesca Debegnach³, Barbara De Santis³, Livia Malandrucchio⁵, Giovanni Manarolla⁶, Eugenia Natoli⁵, Cesarina Olivieri⁷, Paola Roncada⁸

- ¹ Unità Operativa Complessa di Igiene Urbana Animale, Dipartimento di Prevenzione ULSS 9 Scaligera, Verona
- ² Ospedale Veterinario Universitario - Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie - Università degli Studi di Bologna
- ³ Istituto Superiore di Sanità, Dipartimento di Sicurezza Alimentare, Nutrizione e Sanità Pubblica Veterinaria, Roma
- ⁴ Nutrition Desk dell'Ospedale Didattico Veterinario Universitario, Dipartimento di Medicina Veterinaria, Università degli Studi di Sassari
- ⁵ Canile Sovrazonale ASL Roma 3
- ⁶ Unità Organizzativa Veterinaria Regione Lombardia, Milano
- ⁷ Veterinaria Libera Professionista, Iseo (Brescia)
- ⁸ Farmacologia e Tossicologia Veterinaria - Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie - Università degli Studi di Bologna

secchi con proprietà nutrizionali destinati a condizioni cliniche particolari (ipo-allergenici, ipocalorici). Il sito della Food Standard Agency ha pubblicato e aggiornato ufficialmente la lista dei mangimi volontariamente ritirati dal mercato - ultimo aggiornamento 26 Agosto 2021 (<https://www.food.gov.uk/news-alerts/alert/fsa-prin-36-2021-update-1>). Testualmente: “I risultati di test approfonditi hanno identificato livelli più elevati

di micotossine in alcuni campioni di alimenti per gatti volontariamente ritirati dal mercato. Ciò include composti specifici noti come T2 e HT-2. Le micotossine si trovano in alcuni tipi di mangimi e alimenti e non indicano, di per sé, che siano la causa della pancitopenia felina. Non è stato stabilito alcun nesso causale tra pancitopenia e i prodotti alimentari per gatti ritirati dal mercato”.

L'attuale quadro comunitario (RACCOMANDAZIONE (UE) 2016/1319 DELLA COMMISSIONE del 29 luglio 2016) prevede un limite raccomandato di 50 ng/g per le tossine T2 e HT-2 da *Fusarium* nel petfood (12% di umidità).

EFSA, nei suoi pareri del 2011 e del 2017, identifica il gatto come specie estremamente vulnerabile alla esposizione di T2 e HT-2, tanto da non essere in grado di formulare un valore guida per valutare la presenza di questi contaminanti nei mangimi. Parimenti, stima in 0.04 - 0.15 microg/kg peso corporeo l'assunzione media di T2 e HT-2, che per un gatto del peso medio di 4 kg, alimentato con 50 g di petfood secco su base giornaliera, corrispondono ad una contaminazione nel mangime da 3.2 a 12 ng/g.

Il Piano Nazionale Alimentazione Animale 2021-3 attualmente non prevede un monitoraggio delle micotossine T2 e HT-2 nei mangimi per animali di affezione (https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2997_allegato.pdf).

Il RVC, d'altra parte, ha inteso promuovere presso i colleghi veterinari liberi professionisti un coinvolgimento attivo, attraverso la proposizione di un questionario per la rilevazione e segnalazione di casi di pancitopenia felina oltre a quelli diagnosticati presso la struttura universitaria veterinaria. Tale iniziativa ha tuttavia registrato una risposta “limitata”, cosa che fa supporre una sottostima del “tasso di incidenza” della malattia. Una seppure approssimativa dimensione del fenomeno e di quanto associato può essere desunta dal gruppo facebook “Pancytopenia in Cats Awareness UK (PCA)”, con 12.630 iscritti. In tale gruppo social sono circolati in tempo reale gli aggiornamenti sulle marche di petfood ritirate dal commercio, sui sintomi, sulle terapie e i decorsi clinici dei gatti, sulla solidarietà nelle donazioni di sangue per trasfusioni, sulle raccolte fondi per sostenere le spese veterinarie, e su alcuni indennizzi che società del Petfood hanno riconosciuto ad alcuni proprietari. I contributi al dibattito risultano interclassisti, corredati da foto di gatti che testimoniano il ruolo trasversale sociale e affettivo del pets, con interlocuzioni politiche per interrogazioni parlamentari.

I dati del RCV relativi a questi casi di pancitopenia felina sono attualmente in corso di pubblicazione su riviste scientifiche internazionali peer reviewed.

Nel frattempo, il Collegio Europeo dei Farmacologi e Tossicologi Veterinari (ECVPT), ha organizzato nel novembre 2021 un webinar sull'argomento, e si è fatto parte attiva su uno scambio di evidenze scientifiche sul ruolo delle micotossine nella determinazione di discrasie ematiche negli animali, e del loro inquadramento nell'attuale quadro legislativo, alla luce delle valutazioni sul rischio da parte di EFSA (EFSA 2011; 2017).

Di seguito una breve cronistoria, propedeutica all'inquadramento della pancitopenia felina in un contesto tossicologico. L'evento pancitopenia felina associabile al consumo di alcuni brand di petfood in UK può essere inquadrata in un contesto di più o meno recenti “incidenti” legati ad un generale difetto nella tracciabilità dei “feed materials”, come il caso della presenza di “melamina” nel 2007, fino ad arrivare al recente problema aflatossine, negli USA (Bischoff et al., 2018) (<https://www.alltech.com/blog/mycotoxins-pet-food-know-risks-dogs-and-cats>).

Negli USA nel 2021 sono stati erogati incentivi alla produzione del bio-etanolo dalla fermentazione del-

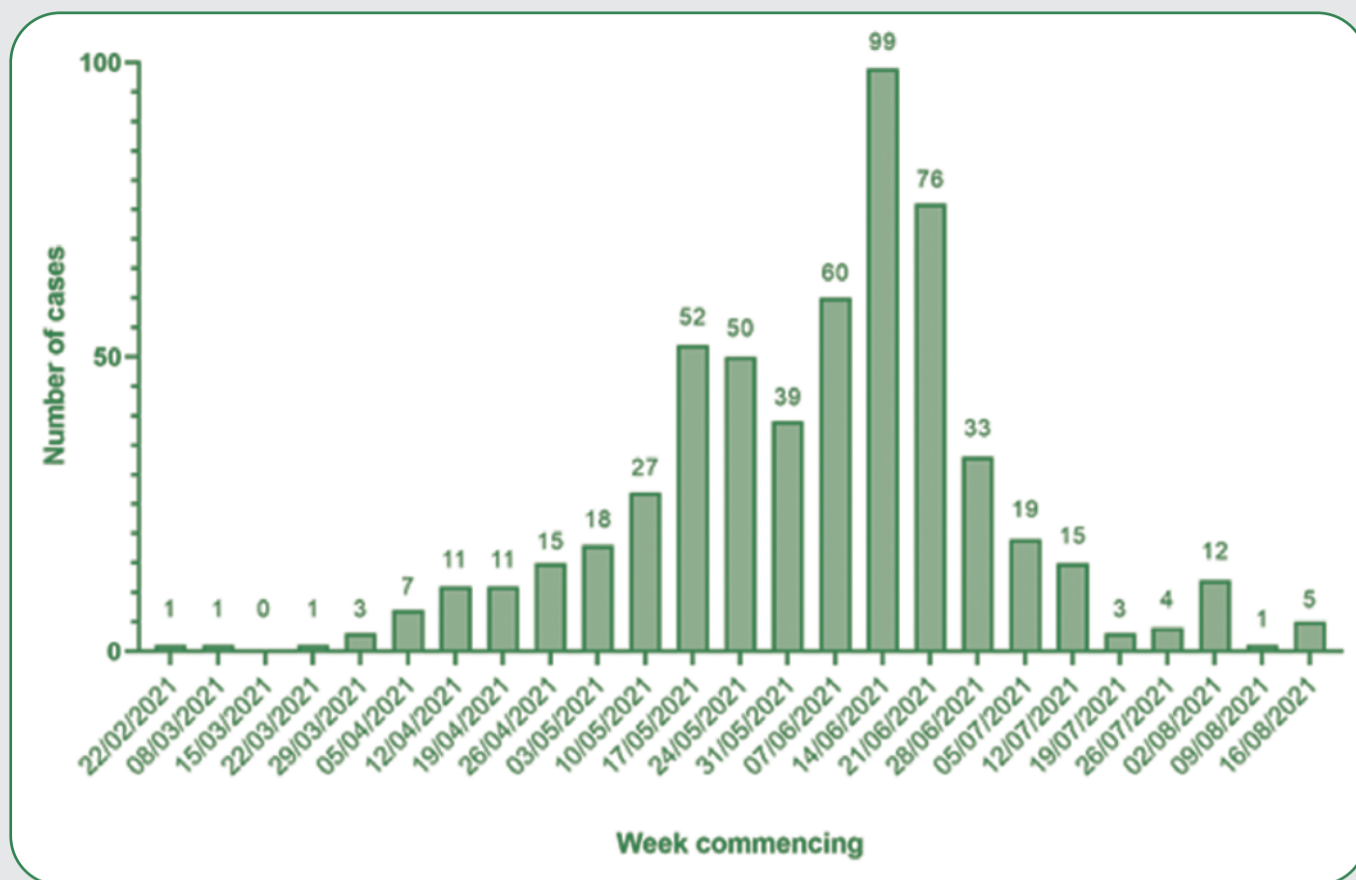
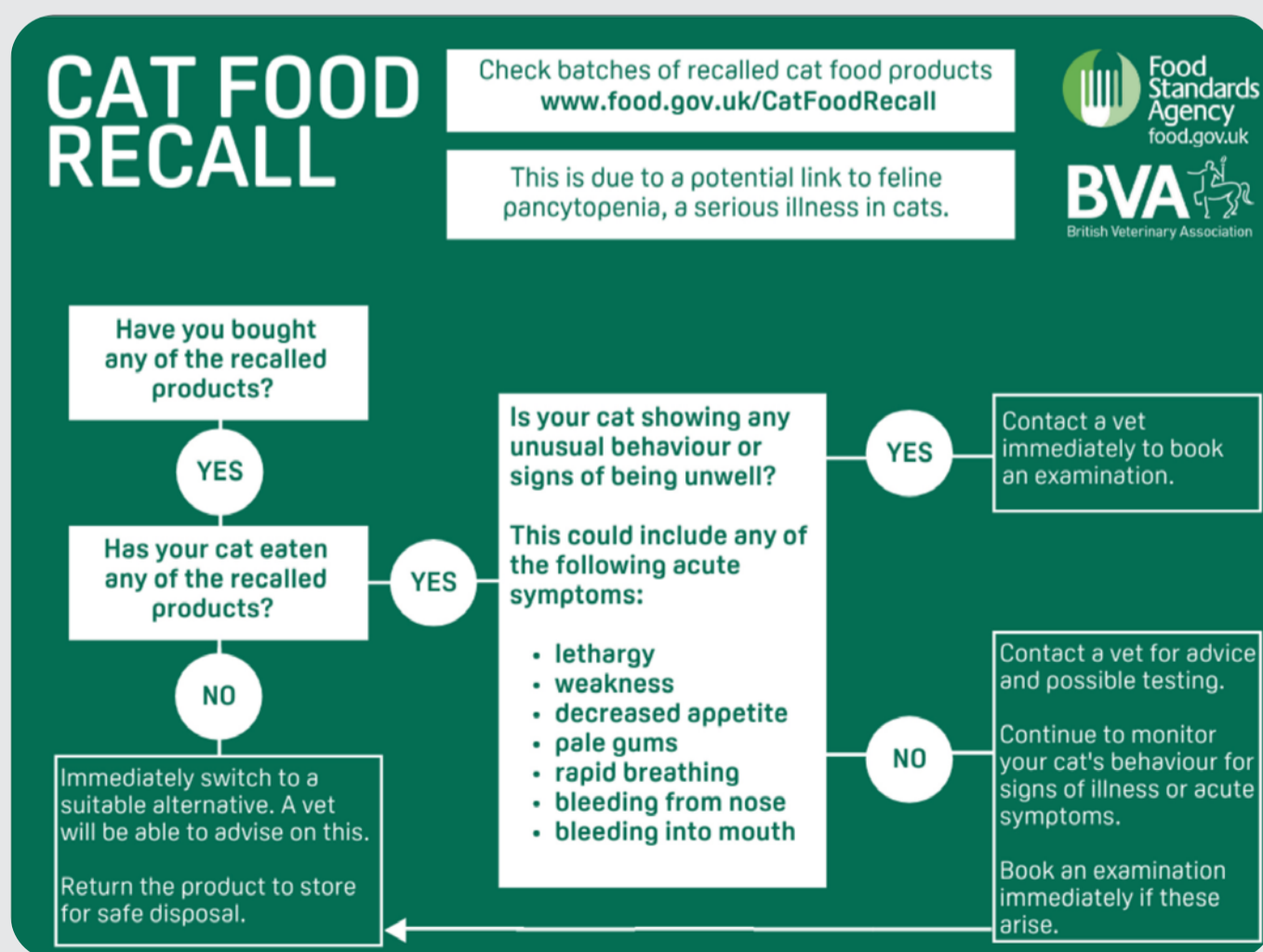


Figura 1 - Andamento dei casi di pancitopenia felina segnalati dal RVC di Londra. (<https://www.rvc.ac.uk/news-and-events/rvc-news/feline-pancytopenia-update>).

l'amido, processo da cui originano i Distillers Dried Grains and Solubles (DDGS), di corrente impiego nell'industria mangimistica. Storicamente, i DDGS sono sottoprodotti della produzione industriale della birra e delle distillerie, in uso nell'industria mangimistica degli animali in produzione zootecnica da decenni. I DDGS hanno trovato largo utilizzo nella preparazione di razioni per la dieta di suini, avicoli e ruminanti, perché ancora valide fonti di energia e proteine, nonché vitamine idrosolubili e minerali. Il crescente aumento dei prezzi

dei cereali ha indirizzato il settore mangimistico verso l'utilizzo dei loro sottoprodotti anche nella formulazione del petfood (<https://truthaboutpetfood.com/ethanol-leftovers-to-be-used-in-pet-food/>). Tuttavia, resta di fondamentale importanza definire la provenienza del sottoprodotto in relazione al processo di trasformazione industriale, soprattutto alla luce delle possibili conformità per l'impiego delle materie prime cui soggiacciono nel caso in cui sottoposte ad un processo di produzione di biodiesel oppure per la produzione di birre e/o distillati



Algoritmo pubblicato dalla Food Standard Agency, in collaborazione con la British Veterinary Association, per guidare i proprietari verso un sospetto di diagnosi di pancitopenia, associato ad una esposizione a determinati lotti di petfood, spontaneamente ritirati dal commercio da parte delle industrie.

(destinate al consumo umano) circa i quali appare necessaria la definizione del “end of waste”.

La presentazione clinica dei casi

La presentazione clinica dei pazienti segnalati in Regno Unito sembra essere caratterizzata prevalentemente dall'esordio acuto di sintomi in parte aspecifici (astenia e disoressia), in parte riferibili ad alterazioni dell'emostasi primaria (presenza di petecchie, ecchimosi e sanguinamenti mucosali). Dal punto di vista clinico/patologico tutti i pazienti descritti presentavano trombocitopenia, neutropenia e anemia (Glanemann&Humm, 2021).

L'analisi di elezione per questo tipo di problematica è rappresentata sicuramente dal prelievo di midollo (sia per allestimento di esame citologico, sia istologico), che in questi casi ha confermato la presenza di quadri di ipoplasia/aplasia midollare. Le diagnosi differenziali per una condizione come quella descritta sono generalmente riconducibili a eventi tossici o infettivi e, occasionalmente, a malattie immuno-mediate o più raramente quali condizioni secondarie a gravi deficit cronici (micronutrienti). Si riporta a seguire la descrizione della

casistica della Dr.ssa Cesarina Olivieri che per prima ha segnalato l'aumentata frequenza, nella popolazione felina italiana, di casi ematologici in parte sovrapponibili alla casistica britannica (<https://www.rvc.ac.uk/news-and-events/rvc-news/feline-pancytopenia-update>) dando il via a questo approfondimento.

Nel periodo maggio - settembre 2021 presso l'ambulatorio veterinario di competenza si sono registrati con una maggiore frequenza 4/5 casi al mese di pancitopenia felina.

I soggetti in esame spesso arrivano in ambulatorio con segni clinici gravi, comparsi in modo improvviso. Fino a uno o due giorni prima l'animale si alimentava volontariamente e si comportava in modo normale. Il quadro clinico evidenziato è risultato molto simile nei pazienti: forte abbattimento, apatia, debolezza, inappetenza e presenza di mucose pallide.

Si è proceduto immediatamente al prelievo ematico e all'ecografia addominale. Il quadro per quanto riguarda gli esami del sangue è sempre risultato molto simile nei diversi soggetti: anemia di grado grave non rigenerativa, con abbassamento degli eritrociti e di tutta la linea

rossa, piastrinopenia di grado grave, mentre i leucociti rientravano prevalentemente nell'intervallo di normalità, ad eccezione di pochi casi. I gatti sono stati tutti testati per FIV-FELV e sono risultati tutti negativi. Ecograficamente, si rilevava talvolta splenomegalia ed epatomegalia.

Tutti i casi riportati non hanno risposto alla terapia impostata, a base di corticosteroidi a dosaggi immunosoppressivi, trattamenti trasfusionali e di supporto. Tutti i casi osservati hanno avuto esito fatale. Crisi epilettiche e danno renale sono state evidenziate negli animali giovani.

Purtroppo, per motivi economici, tanti proprietari dei suddetti animali non hanno prestato il consenso a fare ulteriori accertamenti (esami del midollo ed autopsie) e impostare una terapia basata sulle trasfusioni; solo un caso è stato sottoposto ad analisi del midollo con esito di aplasia midollare. Pertanto, gli accertamenti di base effettuati sono stati esami ematologici, clinici ed ecografici.

Nell'esperienza pratica, il registro relativo alle carcasse di animali di affezione conferite ai servizi comunali/di-strettuali per lo smaltimento potrebbe indicare variazioni nel tasso di mortalità nel periodo critico considerato.

Per opportuno paragone, data la casistica più consolidata, si ritiene opportuno riportare quanto segnalato dal RVC in merito alla diagnosi di Pancitopenia felina da cause non infettive: “necessario un esame emocromocitometrico completo con esame dello striscio di sangue (effettuato idealmente presso un laboratorio esterno). I gatti possono avere una pancitopenia che colpisce le piastrine (generalmente $<20 \times 10^9/L$), neutropenia (generalmente inferiore a $0,5 \times 10^9/L$) e un livello variabile di anemia non rigenerativa a seconda della presenza e dell'entità di un sanguinamento. Tuttavia sembra che nelle fasi iniziali di presentazione della patologia possano essere presenti solo trombocitopenia o neutropenia e che in alcuni gatti (in particolare molto giovani), in uno stadio apparentemente precoce della malattia, abbiano manifestato segni di anemia rigenerativa. La pancitopenia è causata da una grave ipo- a-plasia midollare generalizzata e il metodo di elezione per diagnosticarla è il campionamento del midollo osseo (tramite ago aspirato e prelievo del midollo)”.

Gli aspetti tossicologici legati alla vulnerabilità del gatto


È rilevante considerare una particolarità metabolica del gatto, cioè la carenza di glucuroniltransferasi che si traduce in una ridotta capacità di coniugazione con acido glucuronico dei composti esogeni con conseguente ridotta capacità detossificante nei confronti di diversi xenobiotici. Pertanto il gatto risulta molto più sensibile, rispetto ad altre specie animali, a numerose sostanze o a dosaggi di norma non tossici. Un esempio classico è rappresentato dall'acido acetilsalicilico che nel gatto può provocare emorragie, diarrea emorragica, mucose pallide, anemia, danno midollare e morte.

Tra le micotossine ritenute responsabili di pancitopenia felina risultano di particolare interesse i tricoteceni, prodotti principalmente da funghi del genere *Fusarium*, che producono una serie di tricoteceni tra cui la tossina T-2, e la tossina HT-2. Inoltre, la tossina T-2 può indurre la sindrome radiomimetica caratterizzata da anemia, trombocitopenia e granulocitopenia. La sindrome radiomimetica può essere indotta da una varietà di tossici, tra cui il benzene, l'alcol, il fenilbutazone e farmaci anticancro. Anche alti livelli di estrogeni assunti a lungo termine (ad esempio, per 6-12 mesi) possono causare pancitopenia e anemia; i segni includono membrane mucose pallide con emorragie petecchiali, ipotermia e feci scure.

Una depressione ematopoietica si verifica anche nella tossicosi cronica da diossine, portando ad anemia e

FELINE PANCYTOPENIA

What we think we know so far



Risk

Signs

Test

Treat

Help

Check if your cat has eaten any recalled products from Ava, Applaws, Sainsburys or Wilko (more may be added in time), stop feeding if you have

Lethargy, poor appetite, pale gums, minor/major bleeding, bruising, fever appear most common, not exclusive. Your cat may have no signs until they develop a complication


Seek advice from your vet, they may need to examine your cat for signs and check haematology (blood test). Low red cells, white cells and platelets confirms pancytopenia

No cure/proven treatment yet, but antibiotics, minor handling and blood transfusion likely supports survival. Steroids MAY help but you are unlikely to see any effect before 4-7 days

Please share this information, but be careful to check official sources for full, up-to-date advice. If your cat is affected, please ensure your vet has completed the RVC survey

FOR MORE INFORMATION PLEASE CHECK WWW.RVC.AC.UK FOR THE LATEST FROM THE ROYAL VETERINARY COLLEGE LEADING THE INVESTIGATION

FOR ALL THE CATS THAT HAVE LOST THEIR LIVES



Informazioni circolate sui social media per l'adesione alla survey del RVC, in ambito di Community Science.

trombocitopenia. E queste sono solo alcune delle sostanze che possono indurre alterazioni ematopoietiche gravi. È quindi estremamente importante aumentare le conoscenze dei casi di pancitopenia felina nel mondo, cercando di raccogliere il maggior numero di informazioni al fine di individuare la o le cause di questo grave problema.

L'alimentazione del gatto

I pets in ambiente domestico condividono con il proprietario, oltre agli spazi (ben definiti soprattutto in ambiente urbano), spesso lo stile di vita e talvolta la dieta (in particolar modo se si pensa alle diete casalinghe). Tale stretta convivenza porta a considerare ragionevolmente il cane e il gatto animali sentinella per alcuni indicatori circa le condizioni di vita (esposizione e condivisione dei fattori di rischio) che si concretizzano nel rapporto uomo-animale, in un ambiente comune (domestico, urbano, rurale). Le pratiche alimentari del cane e del gatto di proprietà, inoltre, sono del tutto gestite dall'uomo e il mercato del petfood è fiorente, configurandosi come settore trainante dell'industria mangimistica, in costante trend positivo.

La conservabilità, la facilità di somministrazione e la condizione "ready to eat", fanno sì che nella maggior parte dei casi i cani e i gatti domestici siano alimentati con mangimi confezionati piuttosto che con una dieta casalinga, che richiede tempo e competenza per la preparazione da parte del proprietario o del detentore (ideale se formulata dal medico veterinario nutrizionista). La forma fisica dell'alimento industriale per cani e gatti presenta delle sostanziali differenze per effetto della tecnologia mangimistica impiegata, tra cui la prima è sicuramente il contenuto in umidità. Le formulazioni attualmente in commercio sono classificate in base al contenuto in umidità per 100 g di prodotto, in alimenti umidi (>60% di umidità), semi-umidi (umidità compresa tra 14-60%) e secchi (<14% di umidità). A questi ultimi appartengono le crocchette, di diversa dimensione e forma se destinate al cane o al gatto, in relazione all'età (cuccioli e gattini), nonché anche in relazione alla mole delle diverse razze (nel cane). La composizione chimica centesimale indica la diversa composizione e concentrazione dei nutrienti per cento grammi di prodotto, sulla base della selezione degli ingredienti che entrano nella formulazione della dieta. La produzione di formulazioni per regimi dietetici particolari nel settore del petfood è molto diffusa e in generale si riferisce a formulazioni destinate a condizioni cliniche particolari. Un esempio sono le diete ipocaloriche (light) per la gestione del peso degli animali con condizione corporea eccedente la condizione di normopeso (fino all'obesità), e sempre più spesso per la gestione di pazienti che presentano reazioni avverse al cibo (RAC, su base allergica o per intolleranze). Un esempio di questo tipo di alimenti dietetici è dato dalla diffusione dei cosiddetti alimenti completi monoproteici (unica fonte di proteina proveniente da materiale di origine animale, carne e derivati o pesce e derivati di un'unica specie, as es. agnello, manzo, o salmone, grain-free o meno).

Accanto a queste formulazioni particolari, si assiste al crescente sviluppo di nuovi mangimi completi che vengano incontro alla richiesta del proprietario, tra cui le formulazioni vegetariane e vegane. All'opposto, rispetto alle motivazioni del proprietario vegano (che non sono espressione della scelta volontaria per il veganismo da parte del cane o del gatto), sono le cosiddette diete BARF (acronimo inglese di *Bones and RawFood* o anche *Biologically Appropriate RawFood*). Particolarmente in voga nell'e-commerce (per via della necessità del rispetto della catena del freddo) quest'ultimo stile di dieta spopola tra i proprietari che vogliono alimentare il proprio pet con una dieta rispettosa della cosiddetta

dieta naturale (ossia quella che un cane o un gatto osserverebbero se liberi in natura). Tuttavia, nei prodotti commercializzati come BARF entrano quale materiale alimentare, prodotti e derivati del processo della macellazione di animali di allevamento della filiera della produzione della carne. Tali diete necessitano di particolari competenze circa la manipolazione e il rischio biologico potenziale ad esse associato (Ahmed et al., 2021). Appare chiaro quindi, come nelle ultime due decadi si sia assistito ad un incremento massiccio della diversificazione dei prodotti in questo senso e, conseguentemente, dei regimi dietetici dei pet. Restringendo il campo alla nutrizione e dietetica del gatto, esistono mangimi completi (copertura completa del fabbisogno nutrizionale giornaliero) e complementari (che richiedono l'associazione con altri alimenti per bilanciare la razione ai fini del soddisfacimento dei fabbisogni nutrizionali giornalieri) che rispondono alle diverse necessità, sia per gatti in condizioni fisiologiche e di mantenimento, che per effetto delle condizioni cliniche, come prima esposto. Tuttavia, l'attenzione sempre crescente del proprietario di pet nei confronti dell'alimentazione del proprio cane e del proprio gatto ha ulteriormente indirizzato la scelta sul mercato verso alimenti i cui ingredienti siano "riconoscibili". Le diete casalinghe, ad esempio, sono sempre più richieste al medico veterinario nutrizionista, in particolar modo dal proprietario cosiddetto "compliant" alle prescrizioni dietetiche. Pur tuttavia, non sono infrequenti casi di patologia nutrizionale conseguenti a deficit o eccessi per effetto di diete "home made" fai da te.

L'approvvigionamento delle materie prime e dei processi tecnologici di trasformazione che portano all'ampia gamma di mangimi del settore del petfood complica notevolmente il quadro per una valutazione che al momento potrebbe sembrare lontana dalla possibilità di individuare in maniera concreta azioni correttive ad un problema di difficile identificazione. Tuttavia, in riferimento al processo tecnologico che porta alla produzione dell'alimento secco sotto la forma di crocchetta, di certo l'amido è necessario per compiere il processo di estrusione (processo raggiunto mediante la combinazione in estrusore di temperatura, umidità, pressione e tempo variabili, in relazione al cosiddetto pre-condizionamento o meno). Pertanto, l'impiego di farine di origine vegetali (a base di cereali e/o semi di legumi) rappresentano un aspetto a duplice valenza per il processo di produzione, sia tecnologico che formulistico.

Il bio-monitoraggio delle micotossine: dall'alimento zootecnico all'animale esposto

Le micotossine sono metaboliti secondari di funghi filamentosi di elevata tossicità che possono residuare nei prodotti agricoli, in particolare nei cereali. Gli effetti tossici di questi contaminanti possono compromettere la salute animale, pertanto la loro presenza nella materia prima e nei mangimi (composti, completi e complementari) per animali da reddito e da affezione è disciplinata a livello comunitario (Direttiva 2002/32/CE, Raccomandazione 2006/576/CE e Raccomandazione 2013/637/UE). L'identificazione degli organi bersaglio e la valutazione degli effetti tossici delle micotossine principali sono stati studiati in numerosi test di tossicità animale e costituiscono il riferimento per definire la caratterizzazione del rischio di questi contaminanti per la salute animale.

La presenza di micotossine lungo la filiera zootecnica si presenta con una frequenza importante, sussiste dunque la possibilità che gli animali siano costantemente esposti a cocktail di micotossine a livelli che, se pure subliminali e quindi conformi ai valori guida definiti dalla legislazione, possono comunque comportare effetti avversi negli animali da reddito, a causa di effetti cronici che provocano alterazioni metaboliche, emato-

logiche e neurochimiche (Swamy et al., 2002; 2004). Per questo è richiesta un'attenta gestione delle azioni di minimizzazione e mitigazione della contaminazione delle materie prime più suscettibili alla contaminazione. È pur vero che dal punto di vista tecnologico sono approvate dalla normativa di riferimento (Regolamento CE 1831/2003; Reg CE 428/2008; Reg CE 1060/2013) gli additivi riducenti le micotossine negli alimenti zootecnici (mycotoxin binders), ossia un gruppo eterogeneo di additivi con effetto di ridurre l'effetto dovuto alla presenza di contaminazione di micotossine, agendo o sul ridotto assorbimento, o su una maggior escrezione, o influenzando sul modo di azione della tossina. È da sottolineare il fatto che tali additivi non hanno un effetto ubiquitario e trasversale per tutte le classi di micotossine e che il loro effetto si esplica in una percentuale variabile a seconda della micotossina, della matrice contaminata e dell'additivo impiegato, in funzione della specie animale a cui è destinato.

Allo scenario degli animali da reddito si affianca il tema degli animali da compagnia. In questo caso il mercato mangimistico conta su una materia prima con gli stessi problemi di contaminazione, con la grande differenza che le specie animali interessate (prevalentemente cani e gatti) hanno una prospettiva di vita più lunga e quindi la possibilità di prolungare l'esposizione cronica, oltre ad un peso corporeo mediamente inferiore che generalmente aggrava l'esposizione.

Al fine di monitorare l'esposizione, le valutazioni basate sulle stime di concentrazione nei mangimi incrociate con i dati di consumo giornalieri, sono state affiancate recentemente da studi di biomonitoraggio che misurano la presenza della tossina tal quale o di suoi metaboliti (biomarcatori), in diversi tessuti e organi (es. muscolo cardiaco, rene, fegato) o fluidi biologici (sangue, urina o latte). La dose interna dei biomarcatori, integrata con lo studio di esposizione attraverso la dieta, permette di valutare il carry-over e di perfezionare le conoscenze degli effetti tossicologici e tossicocinetici. Attualmente non esistono piani di biomonitoraggio nazionale per l'analisi del rischio né per l'uomo né per gli animali, tuttavia si sta facendo strada nella comunità scientifica la definizione di protocolli armonizzati di analisi e di campionamento.

Indipendentemente dalle finalità dello studio di biomonitoraggio, particolare attenzione dovrebbe essere riservata alla disponibilità di metodi analitici validati (limite di quantificazione, precisione, accuratezza e stima dell'incertezza) e adeguati allo scopo, in grado di produrre dati accurati solidi e trasferibili. Negli ultimi anni sono sempre di più numerosi in letteratura i metodi per l'analisi di micotossine nei fluidi biologici, in particolare sieri e urine (De Santis et al., 2019; Debegnach et al., 2020) e il trasferimento della metodica analitica ai fluidi biologici animali non presenta alcun ostacolo, se non quello della identificazione e conseguente inclusione di possibili nuovi metaboliti specie-specifici. La pancitopenia per le sue evidenze cliniche di trombocitopenia e/o neutropenia ha immediatamente portato ad associare tali sintomi con gli effetti avversi causati dai tricoteceni in generale e dalle tossine T-2 e HT-2, in particolare. Il gatto, come già accennato, è considerato particolarmente sensibile agli effetti di tali tossine a causa della sua scarsa capacità di glucuronidazione che non gli permette di attivare questa via di escrezione (EFSA, 2011). L'esposizione a T2 e HT-2 può essere aggravata dalla contemporanea presenza di composti fenolici in eccesso rispetto alle capacità di metabolizzazione ed escrezione della specie.

L'esposizione del gatto a tali tossine è legata alla presenza di cereali (come l'avena, il frumento, segale, orzo, riso, ma anche in mais, fagioli o semi di soia) nelle formulazioni dei mangimi. Il settore del petfood è caratterizzato da una vasta gamma di formulazioni e una

razione *tipica* per cani e gatti, può dipendere da molti fattori (razza, il fabbisogno energetico per lo stato fisiologico, ecc.), per conseguenza anche definire un contributo medio di apporto cerealicolo nella dieta risulta difficoltoso. Tuttavia, un'indagine su un ampio spettro di prodotti presenti sul mercato, finalizzato alla ricerca delle micotossine, con particolare riguardo per la presenza delle tossine T-2 e HT-2, associata ad un monitoraggio dei fluidi biologici, potrà supportare e dare concretezza all'associazione ipotizzata fra la pancitopenia e l'esposizione a questi xenobiotici.

Esempi di sorveglianza integrata: Il controllo demografico, l'anagrafe felina, la vigilanza sulle strutture ambulatoriali per valutazioni di eccesso di mortalità

5.1 L'anagrafe felina in Regione Lombardia

Fino al 1° gennaio 2020, secondo quanto disposto dalla LR Lombardia33/09 e dal Regolamento regionale 2/2017, l'identificazione e la registrazione dei gatti nell'Anagrafe Animali d'Affezione regionale era prevista per:

- i gatti destinati al commercio;
- i gatti delle colonie feline e quelli che vivono in libertà, identificati in occasione della sterilizzazione o di altri interventi che permettano l'inoculazione di microchip;

in aggiunta ai gatti per i quali veniva richiesto il passaporto ai sensi del Reg. (UE) 576/2013.

Era comunque possibile effettuare l'iscrizione dei propri animali su base volontaria.

Il combinato disposto della Legge Regionale 6 giugno 2019, n. 9 "Legge di revisione normativa e di semplificazione 2019" e della DCR 522 del 28 maggio 2019 recante "Piano Regionale Integrato della Sanità Pubblica Veterinaria 2019-2023" ha istituito, per la Lombardia, l'obbligo dell'identificazione dei gatti di cui si sia entrati in possesso a far data dal 1° gennaio 2020.

Sulla base dei dati ricavabili dall'Anagrafe Animali d'Affezione, da tale data si è assistito ad un consistente incremento delle iscrizioni di gatti rispetto agli anni precedenti, passato dalle 31.685 del 2019 alle 86.224 del 2021 con un numero complessivo di soggetti attualmente iscritti pari a oltre 332.500 (332.581).

Viene reso quindi disponibile su base regionale uno strumento per valutare l'eccesso di mortalità nelle popolazioni degli animali di affezione censite, per intervallo temporale e di associarlo alla presenza ed esposizione ad agenti biologici, fisici e chimici (Fig. 2).

L'Anagrafe Nazionale Felina del Servizio Sanitario Nazionale è in corso di avanzata realizzazione sulla piattaforma della Banca Dati Nazionale, presso l'IZS di Teramo. Su tale piattaforma stanno confluendo i vari database regionali e provinciali, in modo tale che venga garantita l'interoperabilità dei dati. Rimangono attualmente a discrezione delle Regioni e Province i criteri che regolano l'alimentazione e la consultazione di tale anagrafe. L'estensione della obbligatorietà del chippaggio degli animali, unitamente all'aggiornamento tempestivo dei decessi, potrà permettere su base locale/nazionale una valutazione epidemiologica di eccesso di mortalità, a verifica e garanzia del generale benessere e salute della popolazione felina.

5.2 La gestione dei gatti liberi dell'ASL Roma 3 nella Città di Roma

Nel canile sovrazonale di Roma (ASL Roma 3) vengono ospitati, oltre ai cani randagi, anche i gatti ritrovati malati o feriti sul territorio comunale. Gli stessi sono recuperati da operatori professionisti della cattura, previa segnalazione dei vigili urbani, o da privati che li conferiscono direttamente al canile.

La legge regionale (n. 34/97) prevede inoltre il controllo demografico delle colonie feline, quindi presso i servizi

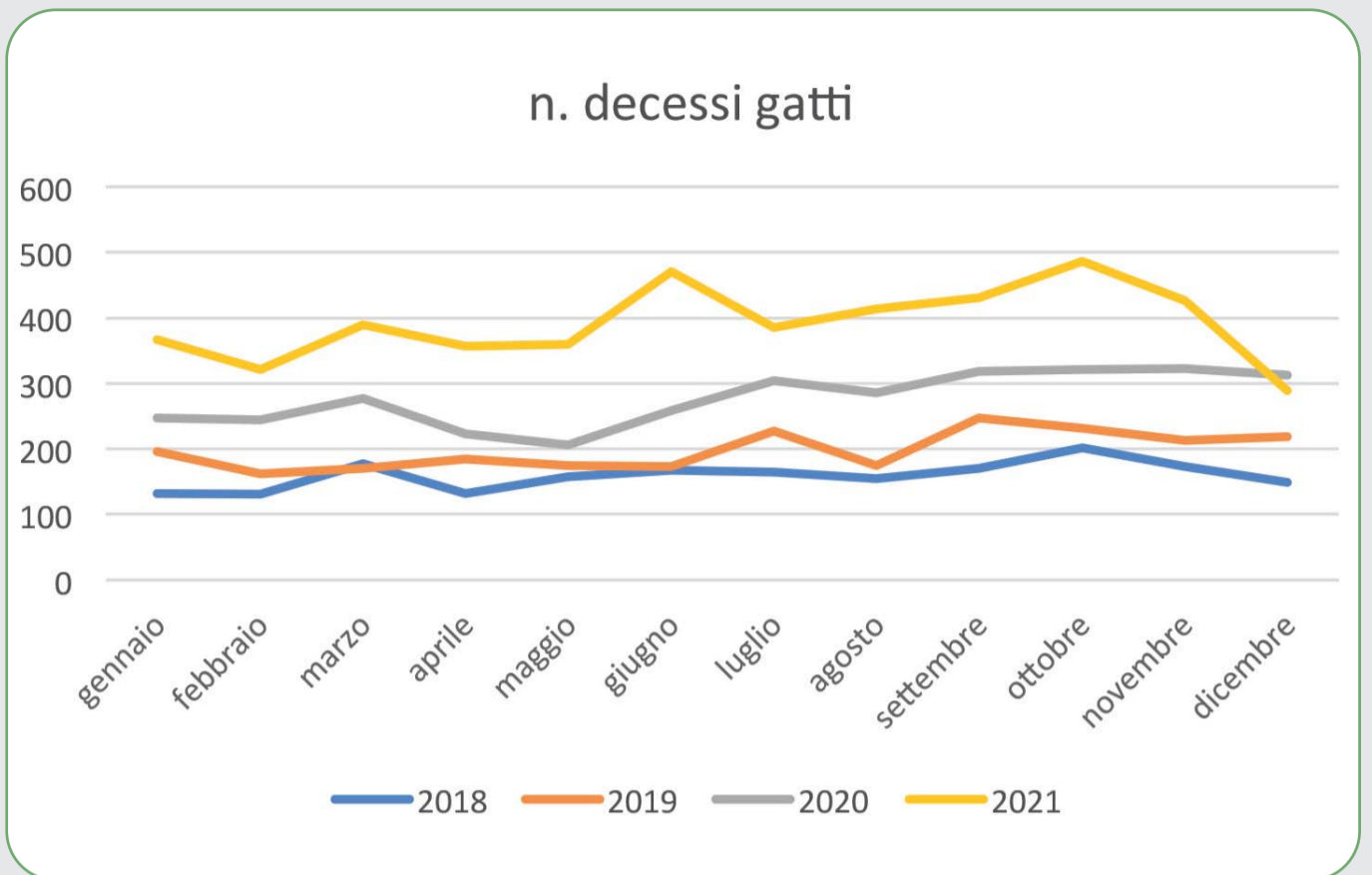


Figura 2 - Andamenti assoluti della mortalità mensile per tutte le cause registrata nei gatti iscritti all'anagrafe lombarda negli anni 2018-2021, da parametrare sull'aumento progressivo delle iscrizioni.

veterinari del Servizio Sanitario Nazionale viene erogato un servizio di sterilizzazione chirurgica, assistenza zootiatrica ed anagrafe dei gatti appartenenti alle colonie feline. Tutto questo comporta un'attività che viene registrata come flusso informativo che annualmente è raccolto dalla Regione e successivamente inviato al Ministero. Il nuovo codice stradale inoltre prevede in caso di incidente il segnalamento alle autorità competenti per la cattura ed il ricovero dell'animale investito, gatti compresi.

Per una maggiore diffusione dell'informazione che il canile accoglie e cura anche i gatti, oltre ai cani, è plausibile che negli ultimi anni il trend di ingressi negli ambulatori del canile di soggetti di specie felina sia aumentato rispetto agli anni precedenti (Fig. 3).

Oltre a una maggiore diffusione dell'informazione del

servizio offerto, i cittadini probabilmente manifestano anche una aumentata sensibilità verso gli animali da compagnia, ed entrambi questi motivi hanno determinato l'aumento degli ingressi.

Considerata questa intensa attività di assistenza verso la specie felina, dal 2018 il personale dell'azienda sanitaria, su richiesta della direzione sanitaria, effettua un monitoraggio della mortalità dei gatti ricoverati.

Questa analisi assume quindi un significato di sorveglianza sanitaria sullo stato di salute del gatto libero urbano. Pertanto può essere molto utile per mettere in luce variazioni e/o alterazioni del micro e macro ambiente in cui vive l'animale. Come per esempio nel caso della pancitopenia, infatti, anche i gatti randagi sono spesso alimentati con cibo industriale.

Le cause di morte nei gatti sono state codificate seguendo

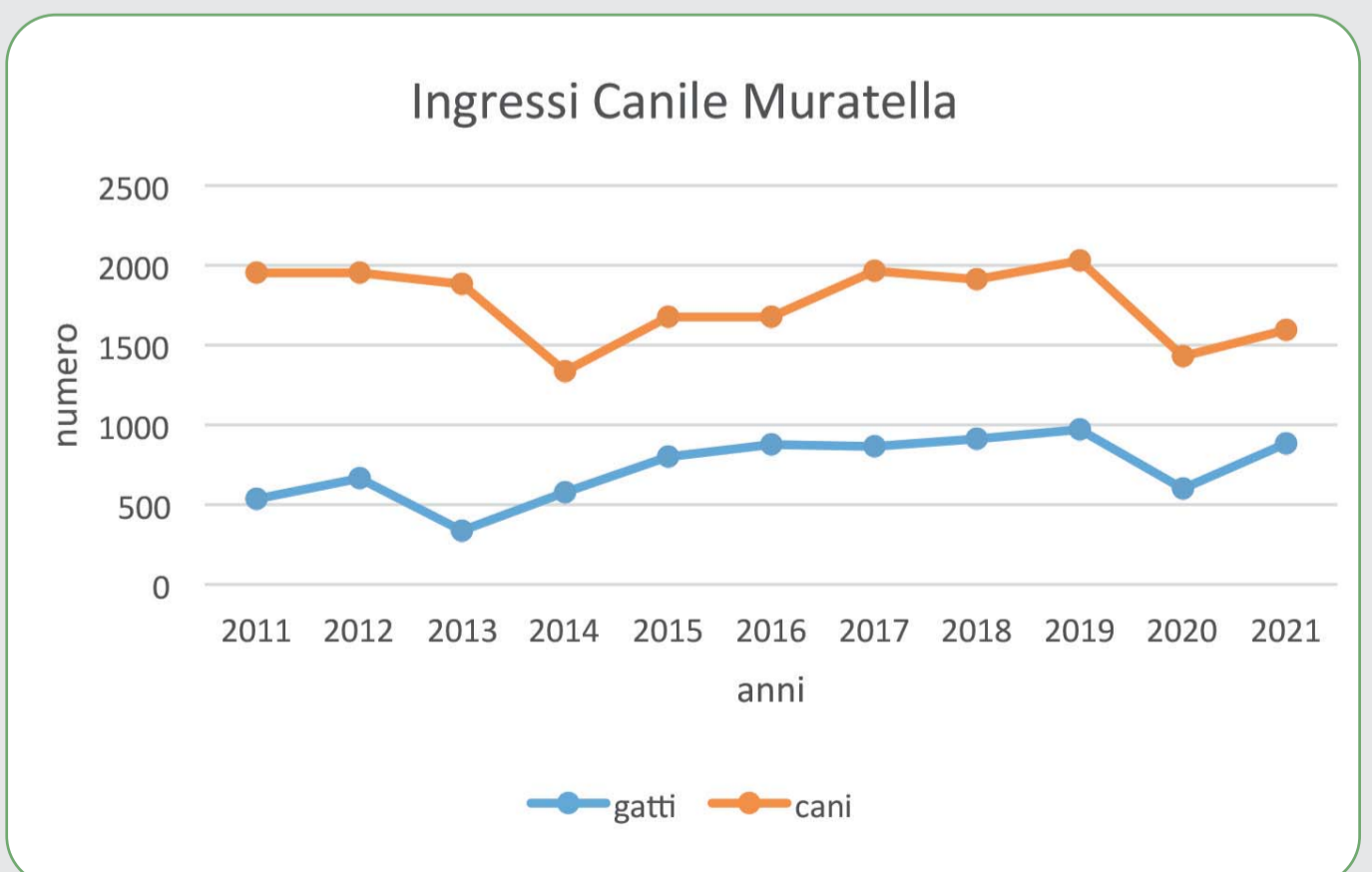


Figura 3 - Ingressi al canile di Muratella, ASL RM 3, nel periodo 2011-21, per cani e gatti.

lo schema proposto da Eleni et al. (2014). I dati sono stati ricavati dalle singole cartelle cliniche registrate in apposito software gestionale della ASL. In totale, nei quattro anni considerati, dal 2018 al 2021, sono stati riscontrati n. 657 decessi su un totale di 3.362 ingressi in canile (tasso grezzo 19,5 %).

La causa di morte maggiormente rappresentata è quella dovuta ai traumi (n. 161, 24,5%), seguita dalle malattie infettive (n. 144, 22%, vedi Tab. 1) e dalle malattie degenerative (n. 121, 18%). L'età media dei gatti deceduti è di 1804 giorni con dev. standard di 1713 e mediana 1461; sono per la metà gatti adulti giovani. Riguardo al sesso ed alla razza il 58,6% è maschio e per la maggior parte di razza Comune Europeo.

Non sono state rilevate notevoli diversità tra un anno e l'altro. Le prime tre cause di mortalità sono rappresentate sempre dalle stesse macrocategorie, benché negli ultimi due anni le malattie infettive sono state più prevalenti rispetto alle cause traumatiche e degenerative.

Tabella 1 - Principali malattie infettive causa di decessi nel canile di Muratella.

Malattia infettiva	N.
Panleucopenia	40
Forme respiratorie	26
FIV	24
FeLV	17
FIV Felv	8
FIP	6
Enteriti da coronavirus	5

Attività di informazione e formazione dell'AULSS 9 Verona a supporto dell'Igiene Urbana Veterinaria

Fin dalla istituzione della Unità Operativa Complessa di Igiene Urbana Animale (1 marzo 2018) presso l'Az. ULSS 9 Scaligera di Verona (prerogativa di poche province in Italia, per lo più attivata nelle sole città metropolitane), una attenzione specifica e puntuale è stata posta nei confronti della popolazione felina che vive libera sul territorio provinciale, con particolare attenzione alle aree fortemente antropizzate quali sono i grossi centri urbani (in primis i comuni di Verona, di Legnago e di Villafranca V.se): non è infatti un caso che proprio da questi comuni si sia iniziato un percorso di ri-organizzazione e di confronto aperto con tutto il mondo del volontariato sociale che dedica il suo tempo alla cura delle colonie feline.

Questo nella convinzione che la realtà della popolazione felina provinciale può essere conosciuta solo attraverso gli occhi di chi segue gli animali quotidianamente attraverso le attività di alimentazione, di cattura per le sterilizzazioni e di cura del territorio in cui i gatti vivono e popolano le nostre vie e le nostre piazze.

Da questa certezza ha preso vita il progetto CO.GE.CO.F (Coadiuvante alla Gestione delle Colonie Feline), orientato a qualificare la figura del volontario (gattara) attraverso:

- una formale identificazione del volontario, una sua precisa assunzione di responsabilità nei confronti della colonia (o delle colonie) felina gestita, per una maggior stabilità ed efficienza dell'incarico assunto;
- percorsi formativi che prevedano contenuti di etologia felina, buone pratiche nella scelta della corretta alimentazione, normativa specifica, conoscenza dei principali sintomi a corredo della più comuni patologie feline che, pur non trasformando questi volontari in clinici, possano comunque fornire loro quella capacità di osservazione a favore in maniera appropriata ed efficace un intervento del servizio veterinario aziendale, in caso di necessità.

La relazione costante, infatti, fra volontari incaricati nella custodia delle comunità di gatti e veterinari che

operano nei tre ambulatori aziendali permette non solo di adempiere al dettato normativo che affida ai servizi veterinari pubblici il compito di sterilizzazione dei gatti in libertà, ma offre l'opportunità di trasformare gli ambulatori in veri e propri osservatori epidemiologici nei confronti delle patologie più comuni che colpiscono i gatti di colonia.

In questo contesto si può inserire anche il progetto di studio sulla pancitopenia felina, così come promosso e rappresentato: la possibilità ulteriore di indagine sulla qualità dell'alimento fornito dai volontari permette di evidenziare eventuali correlazioni fra eccesso di mortalità e tipologia/qualità dell'alimento fornito, anche perché sovente sono gli stessi enti comunali a farsi carico dell'acquisto (e relativo costo) dell'alimento da fornire ai gatti di colonia.

Una delle principali criticità rappresentate dai veterinari operanti negli ambulatori aziendali ed ai quali è stato sottoposto il questionario inviato è quella di rispondere alle domande relative all'anamnesi recente e remota dei gatti oggetto di indagine, trattandosi ovviamente di animali la cui storia clinica non è conosciuta, così come non sono date da sapere le loro abitudini di vita nel tessuto urbano.

Tutte informazioni, queste, che invece sono nella disponibilità dei medici veterinari che operano negli ambulatori e nelle cliniche private del territorio provinciale, ai quali è in corso la distribuzione del medesimo questionario proposto, così da arrivare ad un corredo di informazioni che fotografino in maniera realistica lo stato dell'arte riferito alla pancitopenia felina in provincia di Verona. Il progetto proposto si alimenta di dati e dunque diventa fondamentale l'incremento e l'affidabilità del dato disponibile.

A corredo dei dati raccolti tramite questionario si ritiene possa affiancarsi anche una raccolta del dato di interesse durante il sopralluogo di farmacovigilanza, a cura dei veterinari di area C operanti sul territorio aziendale: intervento che per sua definizione può essere programmabile

ed organizzato all'interno di un protocollo che preveda, oltre al controllo sulla corretta gestione del farmaco in ambulatorio/clinica, anche una indicazione sul tasso di mortalità dei gatti ricoverati presso la struttura: questo quale principale (e forse al momento unico) indicatore a disposizione della struttura veterinaria pubblica scrivente per un'indagine nell'ambito della pancitopenia felina.

Conclusioni

Data la rilevanza della popolazione di pets nei contesti urbani, e quanto si è verificato nel Regno Unito, come evento "sentinella", in chiave di preparazione ad emergenze epidemiche non infettive determinate dai cambiamenti climatici e dalle ripercussioni sulla sostenibilità e disponibilità di materie prime per mangimi sane, leali, e mercantili, si intende proporre una iniziativa pilota per la rilevazione di eventuali casi di pancitopenia non infettiva nella popolazione felina, in prima battuta, quale gruppo ad alta vulnerabilità.

A tale proposito viene proposto quale strumento di lavoro un questionario per la survey indirizzato ai colleghi Libero-professionisti che può essere fatto proprio per le attività dei Servizi Sanitari di Igiene Urbana Veterinaria, in collaborazione con il territorio e i detentori di interesse. Le adesioni e le informazioni raccolte saranno restituite alla comunità veterinaria, unitamente al supporto clinico e analitico-tossicologico ed epidemiologico per i casi più interessanti.

Il questionario è disponibile al sito:

<https://docs.google.com/forms/d/1r8e97jV6fdrCCn-w4fIqGX2-CC5LAVzB0PFMH1EDkR0/edit>

I primi riscontri dal lancio di questa iniziativa, unitamente alle informazioni di supporto potranno essere condivise in un incontro sulla piattaforma zoom della FNOVI, calendarizzato per giovedì 10 marzo, ore 14.00 della durata indicativa di 1 ora.

Gli autori dichiarano di non essere in situazioni di conflitto di interesse rispetto a quanto rappresentato.

Bibliografia

1. Aboling S, Drotleff AM, Cappai MG, Kamphues J, 2016. Contamination with Ergot bodies (*Claviceps purpurea sensu lato*) of two horse pastures in Northern Germany. *Mycotoxin Research* 32(4):207-219.
2. Ahmed F, Cappai MG, Morrone S, et al., 2021. Raw meat based diet (RMBD) for household pets as potential door opener to parasitic load of domestic and urban environment. Revival of understated zoonotic hazard? A review. *One Health* 13:100327.
3. Assalco-Zoomark, Rapporto 2021. Alimentazione e Cura degli Animali da Compagnia. <http://www.assalco.it/index.php?action=shownews&id=1&nid=10418>
4. Bischoff K and Rumbeih WK, 2018. Pet Food Recalls and Pet Food Contaminants in Small Animals: An Update *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 48: 917-931
5. Brambilla G. 2021. Phenol compound toxicity to explain feline pancytopenia? *Vet Record* <https://doi.org/10.1002/vetr.914>
6. Charles A, Loucks, L, Berkes F, et al., 2020. Community science: A typology and its implications for governance of social-ecological systems. *Science of The Total Environment* 735: 139542
7. Debegnach F, Brera C, Mazzilli G, et al., 2020. Optimization and validation of a LC-HRMS method for aflatoxins determination in urine samples. *Mycotoxin Research* 36:257-266. <https://doi.org/10.1007/s12550-020-00389-6>
8. De Santis B, Debegnach F, Miano B, et al., 2019. Determination of deoxynivalenol biomarkers in Italian urine samples. *Toxins*, 11:441. <https://doi.org/10.3390/toxins11080441>
9. Direttiva del Parlamento Europeo e del Consiglio 2002/32/CE del 7 maggio 2002 relativa alle sostanze indesiderabili nell'alimentazione degli animali e s.m.i.
10. EFSA CONTAM Panel (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM)), 2011. Scientific Opinion on the risks for animal and public health related to the presence of T-2 and HT-2 toxin in food and feed. *EFSA Journal* 2011; 92481, 187 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2481>
11. EFSA (European Food Safety Authority), Arcella D, Gergelova P, Innocenti ML and Steinkellner H, 2017. Scientific report on human and animal dietary exposure to T-2 and HT-2 toxin. *EFSA Journal* 2017;15:4972, 57 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4972>
12. Eleni C, Panetta V, Scholl F, et al., 2014. Specific causes of death according to the macro-categories of dogs (N= 870) from Rome province examined between 2003-2007. *Veterinaria Italiana*.
13. Glanemann B, Humm K, 2021. Rare presentation of severe pancytopenia in cats. *Vet Record, Vet Rec* 188:438. doi: 10.1002/vetr.622.
14. OIE, 2022. COVID-19 events in animals: <https://www.oie.int/en/what-we-offer/emergency-and-resilience/covid-19/#ui-id-3>
15. Perkins R, 2021. Potential role of veterinary flea products in widespread pesticide contamination of English rivers *Science of The Total Environment* 755, 143560
16. Raccomandazione 2006/576/CE. Raccomandazione della Commissione 2006/576/CE del 17 agosto 2006 sulla presenza di deossinivalenolo, zearalenone, ocratossina A, tossine T-2 e HT-2 e fumonisine in prodotti destinati all'alimentazione degli animali e s.m.i.
17. Raccomandazione 2006/637/CE. Raccomandazione della Commissione 2013/637/UE del 4 novembre 2013 che modifica la Raccomandazione 2006/576/CE per quanto riguarda le tossine T-2 e HT-2 nei mangimi composti per gatti.
18. Regolamento del Parlamento e del Consiglio Europeo 1831/2003 on additives for use in animal nutrition.
19. Regolamento della Commissione Europea 428/2008 for implementation of Reg CE 1831/2003.
20. Regolamento della Commissione Europea 1060/2013 on authorization of bentonite as feed additive
21. Sicard P, De Marco A, Agathokleous E, et al., 2020. Amplified ozone pollution in cities during the COVID-19 lockdown. *Science of The Total Environment* 735, 139542
22. Swamy, HVLN, Smith TK, MacDonald EJ, et al., 2002. Effects of feeding a blend of grains naturally contaminated with Fusarium mycotoxins on swine performance, brain regional neurochemistry and serum chemistry and the efficacy of a polymeric glucomannan mycotoxin adsorbent. *J. Anim. Sci.* 80:3257-3267.
23. Swamy HVLN, SmithTK, MacDonalEJ, et al., 2004. Effects of feeding blends of grains naturally contaminated with Fusarium mycotoxins on growth and immune response of broiler chickens. *Poult. Sci.* 83:533-543.
24. US FDA, 2021. Why You Should Not Use Ivermectin to Treat or Prevent COVID-19. <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/why-you-should-not-use-ivermectin-treat-or-prevent-covid-19>
25. WHO, 2021. Joint Tripartite (FAO, OIE, WHO) and UNEP Statement: Tripartite and UNEP support OHLEP's definition of «One Health» <https://www.who.int/news/item/01-12-2021-tripartite-and-unep-support-ohlep-s-definition-of-one-health>.