



CHẨN ĐOÁN, PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ FIP VÀ NHỮNG CẬP NHẬT NĂM 2023



10/2023

LỜI NÓI ĐẦU

Tuy rằng covid-19 đi qua đã để lại nỗi đau người dân thế giới nói chung và người VN nói riêng, nhưng cũng nhờ nó nền y học đã đi một bước tiến nhảy vọt trong sản xuất vaccin bằng công nghệ mRNA và xa hơn nữa là điều chỉnh bộ gen ở mức độ phân tử, hứa hẹn sẽ điều trị được ung thư loài người trong tương lai. Ngành thú y của chúng ta cũng hưởng được lợi ích rất lớn đó là vì FCoV cùng họ nhà corona, chính vì vậy mà FIP từ một căn bệnh khi được chẩn đoán được coi như một bản án tử đối với mèo thì nay mọi chuyện đã khác. Một nghiên cứu vào 21/09/2023 đã có một nghiên cứu hồi cứu về mèo bị FIP điều trị bằng redemsvir và GS-441524. Kết quả rất khả quan, lên đến hơn 80% khỏi bệnh hoàn toàn sau khi hoàn thành đợt điều trị. Đó là một con số khổng lồ. Đã có rất nhiều bài báo nói về nó, nhưng đây là một nghiên cứu hồi cứu thực sự có số liệu đủ lớn, phương pháp chẩn đoán rõ ràng và các con mèo thất bại đều được đánh giá kĩ lưỡng, đó là lý do mình của tập này san nhỏ. Bên cạnh đó, không thể thiếu Molnupiravir một thuốc đã được điều trị Covid-19 ở người, liệu nó có hiệu quả trên FIP cũng sẽ được đề cập trong bài này.

Mình biết bài hướng dẫn chẩn đoán vừa rồi đã khiến các bạn bối rối, vì tiêu chuẩn vàng cho chẩn đoán thì không thể thực hiện tại VN. Mà hiện nay tại các nước thú y phát triển kh phải cơ sở nào cũng có thể làm được. Vậy câu hỏi đặt ra nếu chưa có chẩn đoán xác định sao có thể điều trị? Câu hỏi này mình sẽ giải đáp trong chuỗi bài này. Có những thứ tại thời điểm hiện tại có thể nó đúng nhưng sẽ thay đổi trong tương lai vì đó là nền khoa học dựa trên bằng chứng.

Hy vọng trong tương lai không xa, chúng ta sẽ có một bản hướng dẫn cụ thể hơn từ những nghiên cứu thực nghiệm có đối chứng, lúc đó mình hứa sẽ cập nhật một lần nữa cho các bạn nhé. Còn bây giờ thì cùng cập nhật xem thế giới tới đâu rồi nhé.

Một lần nữa đặc biệt gửi lời cảm ơn đồng đội của mình: “Bùi Phương Anh, Vịnh Cao, Minh Hà” những người đã cùng mình lên ý tưởng, góp ý kiến, chia sẻ một số kiến thức, cũng như chỉnh sửa bài viết để bài viết đến tay mọi người một cách trọn vẹn nhất.

BSTY LQ

Mục lục:

Bài	Trang
1. Lịch sử của FIP từ 1963-2022.	5
2. Thách thức trong chẩn đoán FIP.	34
3. Hướng dẫn chẩn đoán FIP 2022 AAFP.	36
4. Siêu âm AFAST and TFAST.	72
5. So sánh các loại thuốc điều trị FIP trong phòng thí nghiệm	87
6. Cập nhật phát đồ điều trị FIP của Anh 2022.	88
7. Nghiên cứu remdesivir và GS-441524 trong điều trị FIP 2023.	96
8. Vai trò của Molnupiravir trong điều trị FIP.	101
9. Nghiên cứu về Molnupiravir trong điều trị FIP	108
10. Diêm nhìn của tác giả.	109

Bảng viết tắt:

Viết tắt

- ❖ AFAST: Siêu âm bụng tập trung vào chấn thương, đánh giá và phân loại
- ❖ AGP: alpha-1-acid glycoprotein: là một loại preotein tăng trong pha cấp của nhiễm trùng
- ❖ Tỷ Albumin/Globulin
- ❖ ALP: alkaline phosphatase
- ❖ ALT: alanine aminotransferase
- ❖ CC: Bàn quang - ruột (già)
- ❖ CCoV: coronavirus chó
- ❖ cDNA: DNA bổ sung
- ❖ CNS: Hệ thống thần kinh trung ương
- ❖ COVID-19: bệnh covid - 2019
- ❖ CSF: Dịch não tủy
- ❖ CT: Chụp CT
- ❖ DH: Hoành-gan
- ❖ DNA: Nhân
- ❖ EDTA: Chất chống đông ethylenediaminetetraacetic acid
- ❖ ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)
- ❖ FCoV: coronavirus mèo
- ❖ FCoV mRNA: RNA thông tin của coronavirus mèo) FECV: coronavirus gây bệnh đường ruột ở mèo
- ❖ FeLV: Virus bạch cầu mèo
- ❖ FIP: Viêm phúc mạc truyền nhiễm ở mèo
- ❖ FIPV virus gây viêm phúc mạc truyền nhiễm ở mèo
- ❖ FIV: Virus gây suy giảm miễn dịch ở mèo
- ❖ FNA: Chọc hút bằng kim nhỏ
- ❖ HRU: Rốn thận gan
- ❖ ICC: Hóa (tế) bào miễn dịch
- ❖ ICS: Khoảng liên sườn
- ❖ IF: Miễn dịch huỳnh quang
- ❖ IFA: Kháng thể miễn dịch huỳnh quang
- ❖ Ig: Kháng thể
- ❖ IHC: Hóa mô miễn dịch
- ❖ LR: Khả năng mắc
- ❖ MHC: *phức hợp* hòa hợp mô chính
- ❖ MLN: Hạch mạc treo
- ❖ MRI: Cộng hưởng từ
- ❖ NPV: Giá trị tiên lượng âm tính
- ❖ PBMC: Tế bào máu đơn nhân ngoại vi
- ❖ PCE: Dịch màng tim
- ❖ PCR: Phản ứng chuỗi polymerase
- ❖ PCS: vị trí quanh tim
- ❖ PE: Dịch màng phổi
- ❖ POCUS: Siêu âm có trọng điểm
- ❖ PPV: Giá trị tiên lượng dương tính
- ❖ Real-time RT-PCR: PCR sao chép ngược thời gian thực
- ❖ RNA: acid ribonucleic
- ❖ RT-qPCR: Định lượng PCR phiên mã ngược
- ❖ RT-nPCR: PCR lồng phiên mã ngược
- ❖ 7b-RT-qPCR: Định lượng PCR phiên mã ngược gen 7b
- ❖ S protein/S gene (spike protein/gene): gen S/protein S
- ❖ SARS-CoV-2: Hội chứng suy hô hấp cấp nặng do coronavirus 2
- ❖ SR: Lách thận
- ❖ TCB: Sinh thiết Tru-cut
- ❖ TFAST: Siêu âm ngực trong chấn thương, đánh giá và phân loại

Bài 1: Lịch sử bệnh viêm phúc mạc nhiễm trùng ở mèo 1963-2022

Tổng quan

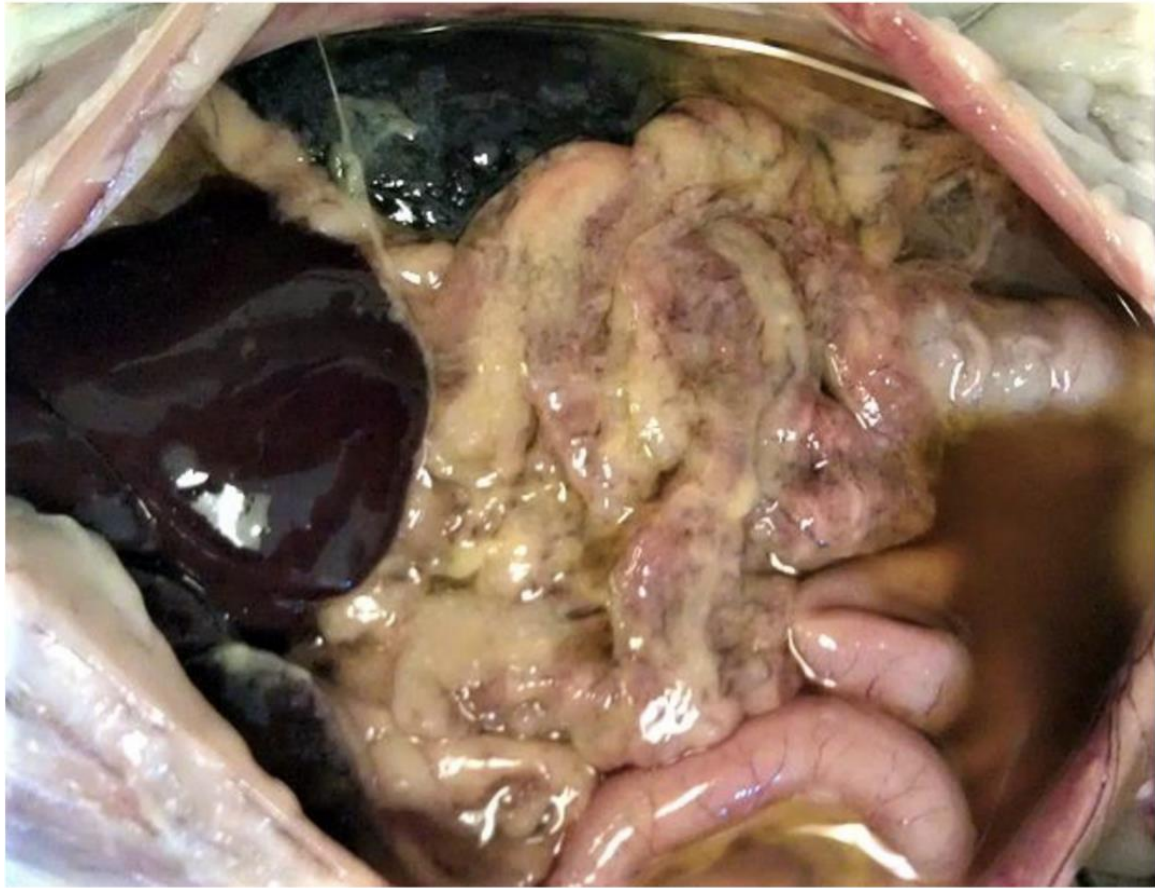
Bài viết này nêu bật kiến thức về bệnh viêm phúc mạc nhiễm trùng ở mèo (FIP) khi nó phát triển, bắt đầu từ khi được công nhận vào năm 1963 cho đến thời điểm hiện tại và đã được hiểu biết ở các bác sĩ thú y, những người cứu hộ và giám hộ mèo, nhân viên nơi trú ẩn và những người yêu mèo. Một đề cập ngắn gọn được đưa ra về vi rút Corona gây bệnh ở mèo và mối quan hệ của nó với một loại vi rút Corona đường ruột phổ biến và gây bệnh tối thiểu ở mèo, dịch tễ học, sinh bệnh học, bệnh lý, đặc điểm lâm sàng và chẩn đoán. Điểm nhấn chính là các yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến tỷ lệ mắc bệnh FIP và vai trò của các loại thuốc kháng vi-rút hiện đại trong việc điều trị thành công.

Giới thiệu

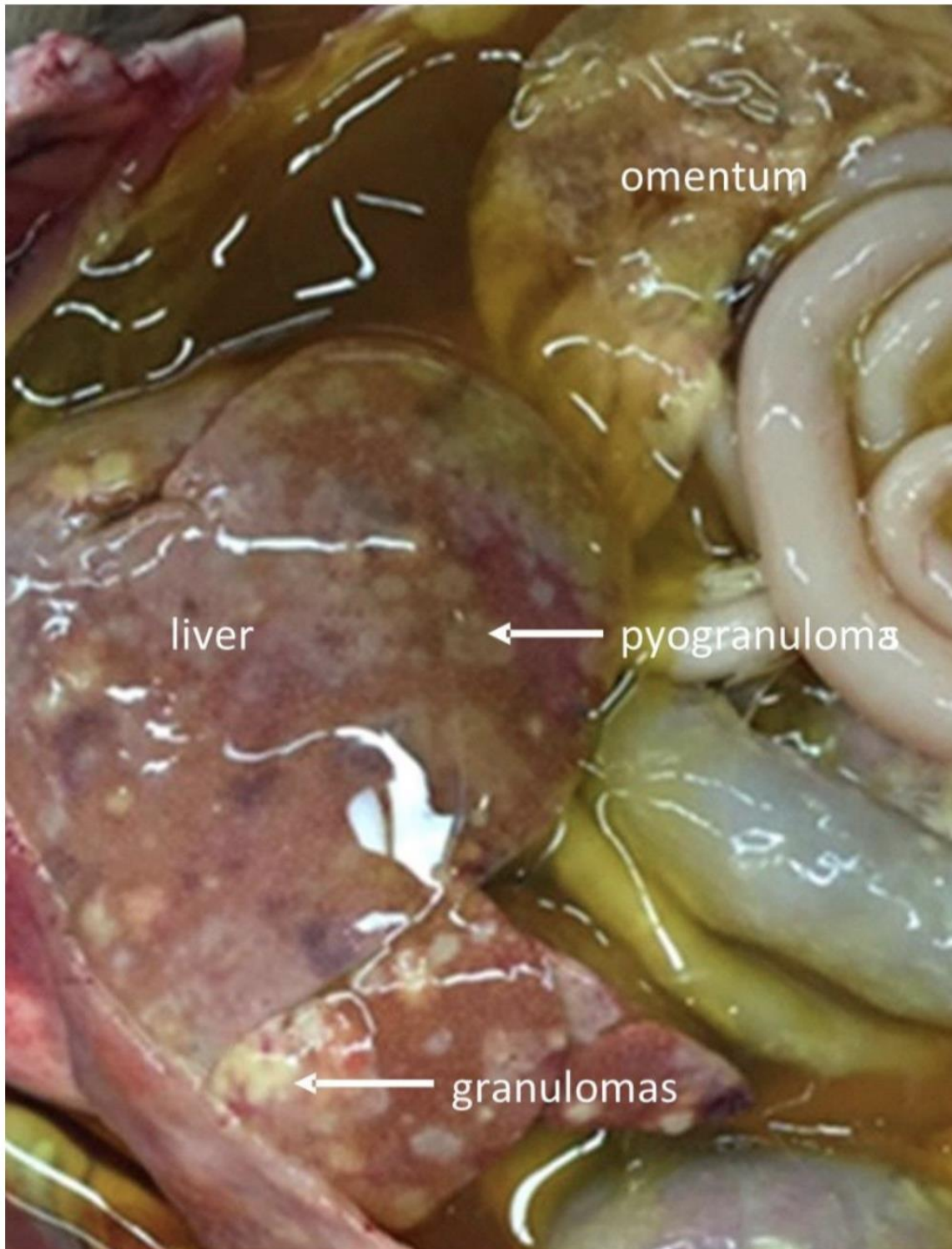
Viêm phúc mạc nhiễm trùng ở mèo (FIP) được các bác sĩ thú y tại Bệnh viện Động vật Angell Memorial ở Boston mô tả là một thực thể bệnh cụ thể vào năm 1963 (Hình 1). Hồ sơ bệnh án từ tổ chức này và Đại học Bang Ohio đã không xác định được các trường hợp trước đó (Wolfe và Griesemer 1966), mặc dù các trường hợp giống hệt đã sớm được công nhận trên toàn thế giới. Các mô tả bệnh lý ban đầu là tình trạng viêm lan tỏa của các mô lót trong khoang phúc mạc và các cơ quan trong ổ bụng với tình trạng tràn dịch viêm diện rộng, từ đó căn bệnh này cuối cùng được đặt tên (Wolfe và Griesemer 1966, 1971) (Hình 2,3). Dạng lâm sàng thứ hai và ít phổ biến hơn của FIP, biểu hiện bằng các tổn thương u hạt ít lan tỏa hơn và lan rộng hơn liên quan đến nhu mô cơ quan được mô tả lần đầu tiên vào năm 1972 (Montali và Strandberg 1972) (Hình 3,4). Sự hiện diện của tràn dịch viêm trong khoang cơ thể là dạng phổ biến và thiếu tràn dịch ở dạng ít phổ biến hơn, dẫn đến các tên gọi FIP ướt (tràn dịch, không nhu mô) và FIP khô (không tràn dịch, nhu mô).



Hình 1. Bức ảnh của tác giả và Tiến sĩ Jean Holzworth (1915-2007) chụp năm 1991. Tiến sĩ Holzworth là bác sĩ thú y mèo giỏi nhất mà tác giả biết và chịu trách nhiệm về báo cáo đầu tiên về FIP như một thực thể bệnh cụ thể. Cô đã dành toàn bộ sự nghiệp của mình tại Bệnh viện Động vật Tưởng niệm Angell ở Boston.



Hình 2. Hình ảnh khám nghiệm tổng thể của ổ bụng của một con mèo bị FIP ướn khởi phát cấp tính. Bụng chứa vài trăm ml dịch nhớt màu vàng, mạc nổi đỏ, phù nề và co rút, các mảng fibrin hiện rõ trên bề mặt lách và bờ gan. Một sợi fibrin được nhìn thấy trên lách



Hình 3. Hình ảnh mở bụng khi khám nghiệm tử thi của một con mèo chết vì FIP tràn dịch mãn tính hơn. Bụng chứa đầy dịch nhớt, màu vàng và mạc nối (omentum: phúc mạc hoặc màng bụng) dày lên và co lại. Các tổn thương chính là ở gan, với nhiều cấu trúc giống mảng bám (u hạt mủ: pyogranuloma) trên bao gan. Các tổn thương rõ ràng hơn (u hạt: granulomas), cũng nằm trên bề mặt thanh mạc (lớp ngoài cùng bao các tạng), có nhiều gờ hơn và nổi lên trên bề mặt. Những tổn thương này cũng lan vào nhu mô gan bên dưới và điển hình hơn là FIP khô. Đây là một ví dụ về trường hợp FIP đang chuyển đổi giữa ướt và khô (mũi tên).



Hình 4, A, B - Mặt cắt dọc của thận của hai con mèo có FIP khô. Các tổn thương có hướng ra bề mặt (bao thận) và lan vào nhu mô bên dưới. B- Các tổn thương của FIP khô ở các cơ quan như thận, manh tràng, đại tràng và hạch bạch huyết ruột (Hình 5) đã bị nhầm lẫn hoàn toàn với ung thư hạch thận.



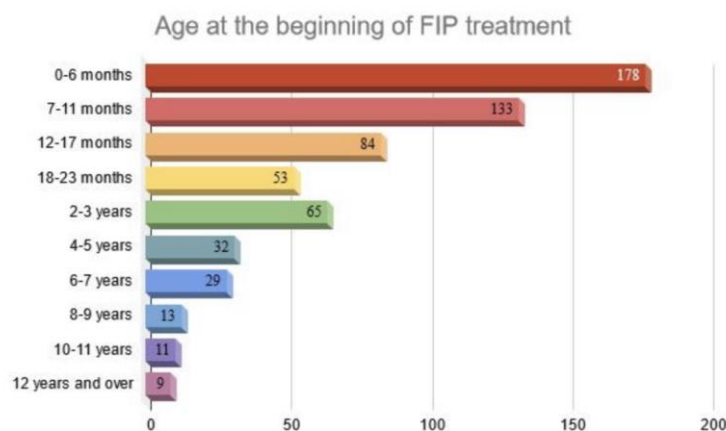
Hình 5. Hình ảnh tổng thể của các hạch bạch huyết hồi manh tràng lớn ở mèo bị FIP khô. Tỷ lệ mắc bệnh FIP dường như gia tăng trong đợt bùng phát bệnh bạch cầu do virus gây bệnh bạch cầu ở mèo (FeLV) vào những năm 1960-80, khi nhiều trường hợp FIP được phát hiện có liên quan đến FeLV (Cotter và cộng sự, 1973; Pedersen 1976a).

Dịch tễ học

Dịch tễ học là nghiên cứu về tỷ lệ mắc bệnh, sự phân bố và khả năng kiểm soát bệnh của động vật cũng như ảnh hưởng của các yếu tố môi trường, vật chủ và tác nhân. FIP được quảng cáo là một trong những nguyên nhân lây nhiễm quan trọng nhất gây tử vong ở mèo, mặc dù không có số liệu chính xác về tỷ lệ lưu hành. Người ta ước tính rằng 0,3-1,4% số ca tử vong ở mèo được đưa đến các cơ sở thú y có liên quan đến FIP (Rohrbach và cộng sự, 2001; Pesteanu-Somogyi và cộng sự, 2006;

Riemer và cộng sự, 2016), và cao đến mức 3,6-7,8% ở một số nơi tạm trú và trại chăn nuôi (Cave và cộng sự, 2002). FIP cũng được mô tả là một căn bệnh của môi trường có nhiều mèo hơn. Ba phần tư các trường hợp FIP trong một nghiên cứu điều trị đang diễn ra hiện nay đều đến từ hiện trường thông qua việc nuôi dưỡng/cứu hộ và nơi trú ẩn cho mèo, 14% từ trại nuôi mèo và chỉ 11% từ nhà.

Các nghiên cứu dựa trên các trường hợp được thấy tại các tổ chức học thuật đã cho thấy ảnh hưởng của tuổi tác và giới tính đến tỷ lệ mắc bệnh FIP (Rohrbach và cộng sự, 2001; Pesteanu-Somogyi và cộng sự, 2006; Pedersen 1976a; Worthing và cộng sự, 2012; Riemer và cộng sự, 2016). Ba phần tư số trường hợp trong các đoàn hệ này xảy ra ở mèo dưới 3 tuổi và một số ít sau 7 tuổi. Điều này đã được xác nhận bởi một nghiên cứu thực địa hiện tại và đang diễn ra từ Cộng hòa Séc và Slovakia, cho thấy hơn 80% trường hợp FIP xảy ra ở mèo từ 3 tuổi trở xuống và chỉ 5% ở mèo trên 7 tuổi (Hình 6). Các nghiên cứu thể chế trước đây có nhiều khác biệt về ảnh hưởng của giới tính, nhưng có dấu hiệu cho thấy đực dễ bị FIP hơn cái. Điều này đã được xác nhận bởi dữ liệu hiện tại từ hiện trường cho thấy tỷ lệ đực/cái là 1,3:1,1. Không rõ liệu việc thiến có ảnh hưởng đến mức độ phổ biến của FIP hay không, với một số báo cáo cho thấy rằng nó có thể làm tăng tính nhạy cảm (Riemer và cộng sự, 2016), trong khi những báo cáo khác không cho thấy tác động rõ ràng như vậy.



Hình 6. Độ tuổi của hơn 607 con mèo từ Cộng hòa Séc và Slovakia tại thời điểm chẩn đoán và điều trị FIP. Ba mươi phần trăm số ca nhiễm trùng được phát hiện ở mèo sáu tháng tuổi trở xuống, 50% một tuổi và 85% ba tuổi trở xuống

Các yếu tố rủi ro bổ sung liên quan đến môi trường và vi rút có liên quan đến việc tăng tỷ lệ mắc bệnh FIP, nhưng tầm quan trọng của chúng đòi hỏi phải biết tỷ lệ mắc bệnh khi không có chúng. Một cơ sở khả thi có thể đã được cung cấp bởi một nghiên cứu về bệnh nhiễm FECV động vật vô tình xuất hiện trong nhiều năm ở một đàn sinh sản không có mầm bệnh cụ thể được quản lý tốt (Hickman và cộng sự, 1995). Thuộc địa này được duy trì dưới sự kiểm dịch nghiêm ngặt, không bị nhiễm trùng khác và mức độ dinh dưỡng và chăm sóc tốt. Thuộc địa này đã sản sinh ra hàng trăm chú mèo con mỗi năm trước khi trường hợp FIP đầu tiên được chẩn đoán. Những quan sát như vậy cho thấy FIP có thể hiếm khi xảy ra khi không có các yếu tố rủi ro. Tầm quan trọng của việc chuyên nhà như một yếu tố rủi ro đối với FIP hiện mới được đánh giá cao. Những người chăn nuôi mèo thuần chủng, nhiều người trong số họ chưa từng mắc phải trường hợp nào mắc bệnh FIP trong trại nuôi của họ, có thông báo đáng sợ nhất là một trong những chú mèo con của họ đã phát triển FIP ngay sau khi chuyển đến nhà mới. Một nghiên cứu gần đây cho thấy hơn một nửa số mèo mắc bệnh FIP đã trải qua sự thay đổi về môi trường, phải ở trong nơi trú ẩn hoặc bị bắt trong vòng vài tuần trước khi bị bệnh. Mèo được biết đến là con vật che giấu các dấu hiệu căng thẳng bên ngoài, ngay cả khi bị bệnh nghiêm trọng. Các quy trình đơn giản như thay chuồng sẽ ngăn chặn khả năng miễn dịch và kích hoạt lại sự phát tán virus herpes tiềm ẩn cũng như các dấu hiệu bệnh ở mèo (Gaskell và Povey, 1977). Những tình huống căng thẳng, ngay cả những tình huống tưởng chừng như nhỏ, cũng có thể làm giảm mức độ tế bào lympho và 'hành vi ốm đau' (Stella và cộng sự, 2013). Các biến thể trong cấu trúc di truyền của các chủng FCoV gây bệnh cũng có thể liên quan đến tỷ lệ lưu hành FIP trong quần thể. FIPV loại huyết thanh II được cho là có độc lực cao hơn loại huyết thanh I và có

nhiều khả năng lây truyền từ mèo sang mèo hơn (Lin và cộng sự, 2009; Wang và cộng sự, 2013). Tác giả cũng đã quan sát thấy tỷ lệ mèo mắc bệnh FIP thần kinh cao bất thường ở một số khu vực trên thế giới, cho thấy các yếu tố quyết định di truyền ở một số chủng FCoV có thể có tính hướng thần kinh nhiều hơn. Suy giảm miễn dịch liên quan đến retrovirus (virus sao chép ngược) có liên quan đến tính nhạy cảm với FIP. Có tới một nửa số trường hợp FIP trong thời kỳ bùng phát bệnh, FeLV bị nhiễm FeLV dai dẳng (Cotter và cộng sự, 1973; Pedersen 1976a; Hardy 1981). Nhiễm FeLV gây ức chế miễn dịch tế bào T, có thể ức chế phản ứng miễn dịch bảo vệ đối với FIP. Tầm quan trọng của việc nhiễm FeLV đối với tỷ lệ mắc bệnh FIP đã giảm đi đáng kể bắt đầu từ những năm 1980, khi việc loại bỏ vật mang mầm bệnh và tiêm chủng đã buộc FeLV trở lại tự nhiên, nơi mức độ phơi nhiễm ít nghiêm trọng hơn và kết quả miễn dịch là thông thường. Nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch mãn tính ở mèo (FIV) cũng đã được chứng minh là một yếu tố nguy cơ gây bệnh FIP ở mèo nhiễm FECV trong điều kiện thí nghiệm (Ba Lan và cộng sự, 1996). Nhiễm FeLV được ghi nhận ở 2% và FIV ở 1% số mèo được điều trị FIP trong một nghiên cứu gần đây.

Tỷ lệ mèo thuần chủng (có bố mẹ cùng giống nhưng không có giấy tờ xác nhận) FIP được cho là cao hơn so với mèo được lai tạo ngẫu nhiên, với một số giống có vẻ dễ mắc bệnh hơn những giống khác (Pesteanu-Somogyi và cộng sự, 2006; Worthing và cộng sự, 2012), cho thấy yếu tố di truyền có tính nhạy cảm. Khuynh hướng di truyền đối với FIP đã được nghiên cứu ở một số trại nuôi ở Ba Tư và được ước tính chiếm một nửa nguy cơ mắc bệnh (Foley và cộng sự, 1997). Một số giống, chẳng hạn như Birman, có xu hướng phát triển FIP khô hơn là FIP ướt (Golovko và cộng sự, 2013). Những nỗ lực xác định các gen cụ thể liên quan đến tính nhạy cảm với FIP ở mèo Birman có liên quan đến một số gen liên quan đến khả năng miễn dịch, **nhưng không có gen nào đạt được ý nghĩa cần thiết** (Golovko và cộng sự, 2013). Nghiên cứu lớn nhất về tính nhạy cảm di truyền với FIP cho thấy nó cực kỳ đa hình và được cho là cận huyết là yếu tố nguy cơ chính (Pedersen và cộng sự, 2016). Sự đa hình cụ thể ở một số gen cũng có liên quan đến FECV mức độ cao thải ra ở một số giống mèo phả hệ (Bubenikova và cộng sự, 2020). Mèo mẹ có thể phát triển FIP, thường là ướt, khi mang thai hoặc trong thời kỳ chu sinh. Hiện tượng này giống như sự ức chế khả năng miễn dịch ở con cái thời điểm mang thai và xu hướng mắc một số bệnh nhiễm trùng (Mor và Cardenas 2010). Không rõ liệu FIP cận lâm sàng có được kích hoạt khi mang thai hay tăng tính nhạy cảm với nhiễm trùng mới. Sự nhiễm trùng của mèo mẹ sớm trong thời kỳ mang thai đã dẫn đến cái chết và sự tái hấp thu của thai nhi, trong khi những lần nhiễm trùng sau này thường dẫn đến sảy thai (Hình 7). Mèo con cũng có thể sinh ra khỏe mạnh nhưng mắc bệnh và chết trong thời kỳ chu sinh. Một số lứa sinh ra không bị nhiễm bệnh, nhờ vào hiệu quả của hàng rào máu mẹ/thai nhi hoặc sự hỗ trợ của điều trị bằng thuốc kháng vi-rút (Hình 8)



Hình 7. Mèo con bị sảy thai từ mèo mẹ bị bệnh FIP ướt ở giai đoạn sau của thai kỳ. Phá thai là dấu hiệu đầu tiên của FIP, với các dấu hiệu cổ điển của FIP ướt ở bụng nhanh chóng theo sau. Nữ hoàng đã được chữa khỏi bệnh FIP thành công bằng thuốc kháng vi-rút GS-441524.



Hình 8. Mèo cái này có dấu hiệu FIP bụng có dịch sau 3 tuần mang thai và đã được chữa khỏi thành công bằng GS-441524. Sau đó, cô sinh ra một lứa bốn chú mèo con bằng phương pháp sinh mổ, một trong số đó đã chết và ba chú mèo con sống sót và lớn lên khỏe mạnh. Việc điều trị được thực hiện trong 6 tuần còn lại của thai kỳ và tiếp tục trong 6 tuần trong thời gian đó mèo con đã được chăm sóc thành công. GS-441524 không có tác dụng phụ rõ ràng đối với mèo con hoặc mèo con.

Khả năng gia tăng các trường hợp FIP đã được quan sát thấy ở mèo trên 10 tuổi trong các nghiên cứu được báo cáo cách đây 50 năm (Pedersen 1976a). Khoảng hơn 3% trường hợp FIP trong một nghiên cứu gần đây xảy ra ở mèo từ 10 tuổi trở lên và 1,5% ở mèo từ 12 tuổi trở lên (Hình 6).

Các yếu tố nguy cơ khác cần nghiên cứu thêm bao gồm mất khả năng miễn dịch toàn thân của mẹ do bị tách ra khi sinh, cai sữa sớm và mất khả năng miễn dịch từ sữa, suy dinh dưỡng, các bệnh truyền nhiễm phổ biến ở mèo con, triệt sản sớm, tiêm chủng, bệnh tim bẩm sinh và thậm chí là cháy nơi trú ẩn (Drechsler et cộng sự, 2011; Healey và cộng sự, 2022; Pedersen 2009, Pedersen và cộng sự 2019). Tuy nhiên, yếu tố rủi ro tích cực quan trọng nhất vẫn là sự hiện diện của FECV trong quần thể (Addie và cộng sự, 1995)

Trong một nghiên cứu, tỷ lệ phổ biến của FIP ở một số trại nuôi mèo ở Ba Tư cũng liên quan đến tỷ lệ mèo thải ra FECV tại một thời điểm nhất định và tỷ lệ những con mèo thải ra mãn tính với sự phát triển của remdesivir để điều trị COVID-19 đã khiến Gilead Sciences muốn GS-441524 được sử dụng trên động vật, điều này đã thúc đẩy việc tạo ra một nguồn GS-441524 không được phê duyệt ở bên ngoài là Trung Quốc. Remdesivir nhanh chóng được chuyển đổi thành GS-441524 trong cơ thể và đã được được phép điều trị FIP ở một số quốc gia. GS-441524 cũng có thể được dùng bằng đường uống với liều lượng cao hơn và hiện được sử dụng phổ biến trên thực nghiệm (Krentz và cộng sự, 2021). Hiệu quả của các loại thuốc như GC376 và GS-441524 đối với FIP của mèo, được sử dụng trước đại dịch COVID-19, đã được các nhà nghiên cứu nghiên cứu về các chất ức chế liên quan đến SARS-CoV 2 công nhận. Remdesivir, một loại thuốc tiêm được bán trên thị trường với tên veklury (Gilead), đã được sử dụng trên toàn thế giới để giảm tỷ lệ tử vong do COVID-19. GC373, dạng hoạt động của tiền thuốc GC376, đã trải qua những sửa đổi đơn giản để nâng cao hiệu quả và sinh khả dụng qua đường uống (Vương và cộng sự, 2021). Một loại thuốc liên

quan đến GC373, nirmatrelvir, đã được thử nghiệm thành công chống lại sự lây nhiễm COVID-19 sớm và đã được phê duyệt cho việc điều trị COVID-19 sớm và được bán trên thị trường dưới tên paxlovid (Pfizer). Paxlovid bao gồm hai loại thuốc là nirmatrelvir và thuốc ức chế protease HIV ritonavir. Ritonovir không phải là chất ức chế đáng kể đối với SARS-CoV 2, nhưng được cho là kéo dài thời gian bán hủy của thuốc ức chế Mpro khi sử dụng kết hợp (Vương và cộng sự, 2020). **Nirmatrelvir và paxlovid chưa được thử nghiệm trên mèo mắc FIP vào thời điểm này, nhưng dựa trên kinh nghiệm với GC376 có liên quan chặt chẽ, đây có thể là phương pháp điều trị bằng đường uống quan trọng đối với một số dạng FIP trong tương lai.**

Hai chất nucleoside tổng hợp bổ sung, EIDD-1931 và EIDD-2801, đã được nghiên cứu để điều trị một số bệnh nhiễm vi rút RNA ở người và động vật. EIDD-1931 là tên gọi thử nghiệm của beta-D-N4-hydroxycytidine, một hợp chất được nghiên cứu rộng rãi từ những năm 1970. Beta-D-N4-hydroxycytidine được chuyển hóa thành chất tương tự ribonucleoside, được tích hợp vào RNA thay cho cytidine và dẫn đến đột biến gây tử vong trong chuỗi RNA của virus. Hợp chất này có tác dụng ức chế nhiều loại virus RNA ở người và động vật, bao gồm tất cả các loại virus. các loại virus Corona đã biết. EIDD-1931 đã được sửa đổi để tăng khả năng hấp thu qua đường uống và được đặt tên là EIDD-2801 (**molnupiravir**).

Cả EIDD-1931 và molnupiravir đều được chứng minh là có hiệu quả trong việc ức chế FIPV trong nuôi cấy mô (Cook và cộng sự, 2021) và molnupiravir hiện đang được sử dụng để điều trị một số trường hợp FIP tại hiện trường. **EIDD-1931 và molnupiravir có khả năng ức chế vi rút cao hơn một chút nhưng lại gây độc tế bào nhiều hơn GS-441524.** Khả năng kháng GS-441524 được thấy ở một số trường hợp mắc bệnh FIP và với remdesivir ở bệnh nhân COVID-19, nhưng những chứng phân lập này vẫn nhạy cảm với molnupiravir. **Điều này có thể tỏ ra hữu ích trong việc chống lại tình trạng kháng thuốc GS-441524 ở mèo và người cũng như trong việc phát triển các phương pháp điều trị bằng nhiều loại thuốc để ngăn ngừa tình trạng kháng thuốc xảy ra.**

Sinh bệnh học

Giao diện đầu tiên giữa FECV và hệ thống miễn dịch là các mô bạch huyết của ruột (Malbon và cộng sự, 2019, 2020). Mặc dù các sự kiện tiếp theo dẫn đến FIP vẫn chưa được hiểu rõ hoàn toàn, nhưng có thể suy đoán từ những gì đã biết về nhiễm trùng FECV và FIPV, các bệnh nhiễm trùng ái tính với đại thực bào khác và khả năng miễn dịch của virus nói chung. Các hạt và protein FECV sẽ được đưa đến các mô bạch huyết khu vực trong quá trình nhiễm trùng đường ruột và được xử lý bởi các tế bào thực bào, đầu tiên là peptide và cuối cùng là axit amin. Một số peptide nhất định sẽ được nhận dạng là ngoại lai khi sắp xếp trên bề mặt tế bào, kích hoạt các phản ứng miễn dịch bẩm sinh (tự nhiên hoặc không đặc hiệu) và thích ứng (thu được hoặc đặc hiệu) (Pearson và cộng sự, 2016). FECV cũng đang trải qua quá trình đột biến thành FIPV cùng lúc và cùng loại tế bào. Một số đột biến này sẽ cho phép vi-rút sao chép trong các tế bào này hoặc các tế bào có liên quan chặt chẽ với dòng bạch cầu đơn nhân/đại thực bào cụ thể. Tế bào chủ của FIPV dường như là một loại bạch cầu đơn nhân được kích hoạt cụ thể được tìm thấy xung quanh các tiểu tĩnh mạch trên bề mặt của các cơ quan ruột và ngực, mạc treo, mạc nối, màng bồ đào, màng não, màng mạch và biểu mô của não và tủy sống, và không có dịch tiết. Các tế bào này thuộc lớp được kích hoạt (M1) (Watanabe và cộng sự, 2018) vớ giống như một quần thể đại thực bào phức tạp nhỏ được mô tả ở chuột (Cassado và cộng sự, 2015). Loại tế bào này được tạo ra từ các tế bào đơn nhân có nguồn gốc từ tủy xương tuần hoàn được huy động nhanh chóng từ máu để đáp ứng với các kích thích nhiễm trùng hoặc viêm. Một quần thể bạch cầu đơn nhân được kích hoạt xuất hiện giống hệt nhau đã được mô tả xung quanh các mạch máu ở võng mạc bị bệnh FIP (Ziolkowska và cộng sự, 2017). Những tế bào này được nhuộm màu để tìm Calprotectin, cho thấy nguồn gốc máu của chúng. Mặc dù nhiễm FIPV ban đầu xảy ra ở các tế bào đơn nhân được kích hoạt nhỏ hơn, nhưng sự nhân lên của virus diễn ra mạnh mẽ nhất ở các đại thực bào lớn, có không bào, biệt hóa ở giai đoạn cuối (Watanabe và cộng sự,

2018). Virus được giải phóng từ các tế bào này sẽ nhanh chóng lây nhiễm các bạch cầu đơn nhân đã hoạt hóa được sản xuất trong tủy xương và được dẫn vào máu.

Receptor tế bào được FECV sử dụng để đi vào các tế bào biểu mô ruột vẫn chưa được xác định. Receptor tế bào được FIPV sử dụng để lây nhiễm các tế bào đơn nhân đã hoạt hóa cũng chưa được biết đến. Một con đường lây nhiễm bạch cầu đơn nhân đã hoạt hóa khác có thể liên quan đến sự phức hợp miễn dịch của virus và sự xâm nhập tế bào bằng quá trình thực bào (Dewerchin và cộng sự, 2008, 2014; Van Hamme và cộng sự, 2008). Các tế bào đơn nhân được kích hoạt trong các tổn thương nhuộm dương tính mạnh với kháng nguyên FIPV, IgG và bổ thể (Pedersen 2009) và mRNA của Fc γ RIIIA (thụ thể CD16A/ADCC) được điều hòa tăng đáng kể trong các tế bào bị nhiễm bệnh (Watanabe và cộng sự, 2018), hỗ trợ nhiễm trùng bằng cách tạo phức hợp miễn dịch và các thụ thể thay thế liên quan đến quá trình thực bào. Các mầm bệnh đại thực bào là nội bào và việc loại bỏ các tế bào bị nhiễm bệnh **bằng cách tiêu diệt tế bào lympho qua trung gian**. Tuyến phòng thủ đầu tiên là các tế bào lympho tiêu diệt tự nhiên không đặc hiệu và nếu điều này thất bại, phản ứng **miễn dịch thích ứng** của các tế bào lympho T-killer đặc hiệu FIPV sẽ xảy ra. Việc không ngăn chặn và loại bỏ các bạch cầu đơn nhân và đại thực bào đã hoạt hóa bị nhiễm bệnh sẽ cho phép chúng lây lan cục bộ trong bụng, có lẽ là từ các hạch bạch huyết khu vực đến ruột dưới và vị trí sao chép của FECV. Sự lây lan tại chỗ và đến các vị trí xa qua đường máu là do các tế bào bạch cầu đơn nhân bị nhiễm bệnh (Kipar và cộng sự, 2005). FIP xảy ra ở hai dạng cơ bản là ướt (tràn dịch, không nhu mô) (Hình 2, 3) hoặc khô (không tràn dịch, nhu mô) (Hình 4, 5), trong đó FIP ướt chiếm 80% trường hợp Thuật ngữ 'ướt' áp dụng cho tình trạng tràn dịch đặc trưng ở bụng hoặc ngực (Wolfe và Griesemer 1966, 1971). Các tổn thương của FIP ướt bị chi phối bởi **tình trạng viêm tương tự như quá mẫn** tức thời (Pedersen và Boyle, 1980), trong khi các tổn thương của FIP khô giống với **phản ứng quá mẫn loại muộn** (Montali và Strandberg 1972; Pedersen 2009).

Do đó, các dạng FIP ướt và khô phản ánh những ảnh hưởng cạnh tranh của khả năng miễn dịch qua trung gian kháng thể và qua trung gian tế bào cũng như các con đường liên quan đến cytokine (Malbon và cộng sự, 2020, Pedersen 2009). Khả năng miễn dịch đối với các tế bào bị nhiễm FIPV, vốn là tiêu chuẩn, được cho là liên quan đến các phản ứng mạnh qua trung gian tế bào (Kamal và cộng sự 2019). **FIP khô được cho là xảy ra khi khả năng miễn dịch qua trung gian tế bào có hiệu quả một phần trong việc ngăn chặn nhiễm trùng và FIP ướt khi khả năng miễn dịch tế bào không hiệu quả và phản ứng miễn dịch dịch thể chiếm ưu thế**. FIP được coi là bệnh nhiễm trùng duy nhất trong số các bệnh đại thực bào do virus, nhưng FIP khô có nhiều đặc điểm lâm sàng và gây bệnh giống với các bệnh ở mèo do mycobacteria toàn thân gây ra (Gunn-Moore và cộng sự, 2012) và nhiễm nấm (Lloret và cộng sự, 2013).

Sự tương đồng về sinh bệnh học cũng tồn tại giữa FIP ướt và nhiễm virus tăng cường kháng thể như sốt xuất huyết và hội chứng sốc xuất huyết (Pedersen và Boyle 1980; Rothman và cộng sự, 1999, Weiss và Scott 1981). Người ta cho rằng phản ứng của vật chủ chỉ xác định kết quả của việc nhiễm FIPV và các dạng bệnh phát sinh. Tuy nhiên, mầm bệnh ái tính đại thực bào đã phát triển cơ chế bảo vệ độc đáo của riêng chúng chống lại vật chủ (Leseigneur và cộng sự, 2020). Một cơ chế là trì hoãn quá trình chết tế bào theo chương trình (apoptosis). Quá trình apoptosis bị trì hoãn cho phép vi khuẩn nhân lên bền vững và cuối cùng giải phóng số lượng lớn hơn các tác nhân truyền nhiễm, như được mô tả trong các đại thực bào bị nhiễm FIPV (Watanabe và cộng sự, 2018). FIPV cũng có thể kiểm soát việc nhận biết và tiêu diệt các bạch cầu đơn nhân đã hoạt hóa bị nhiễm bệnh bằng cách tế bào T đặc hiệu hoặc không đặc hiệu.

Mục tiêu bề mặt tế bào để tiêu diệt tế bào T của các tế bào bị nhiễm bệnh có lẽ là các protein FIPV (kháng nguyên) được trình diện trên các thụ thể chính loại I (MHC-I) tương hợp mô học. Tuy nhiên, không phát hiện thấy trình diện trên bề mặt của kháng nguyên virus bởi thụ thể MHC-I trên các tế bào dương tính với FIPV thu được từ các mô FIP hoặc dịch tiết (Cornelissen và cộng sự, 2007). Dấu DC đã được đề xuất làm thụ thể cho FIPV (Regan và Whitaker, 2008), nhưng RNA của dấu

DC bị trình diện kém đáng kể bởi các tế bào phức tạp bị nhiễm bệnh, trong khi RNA thụ thể Fc (MHC-II) được biểu hiện quá mức đáng kể và MHC-I RNA được điều hòa ức chế (Watanabe và cộng sự, 2018). Điều này cho thấy rằng con đường lây nhiễm thông thường của tế bào chủ có thể bị FIPV thay đổi để tạo điều kiện cho sự lây nhiễm bằng quá trình thực bào thay vì liên kết với các thụ thể virus cụ thể trên bề mặt tế bào, phản ứng tổng hợp màng tế bào và nội hóa.

Bệnh lý

Mô tả chi tiết về các tổn thương đại thể và vi mô ở dạng FIP ướt lần đầu tiên được báo cáo bởi Wolfe và Griesemer (1966, 1971). Bệnh được đặc trưng bởi viêm mạch liên quan đến các tiểu tĩnh mạch trong các mô lót trong ổ bụng hoặc lồng ngực, bề mặt của các cơ quan và các mô hỗ trợ như mạc treo, mạc nối và trung thất. Quá trình viêm dẫn đến tràn dịch bụng hoặc ngực lên tới một lít hoặc hơn (Hình 2, 3). Tổn thương cơ bản là u hạt mủ, bao gồm sự tích tụ khu trú của các tế bào bạch cầu đơn nhân đã hoạt hóa ở các giai đoạn biệt hóa khác nhau, xen kẽ với các bạch cầu trung tính không thoái hóa và số lượng tế bào lympho thưa thớt. U hạt định hướng trên bề mặt và xuất hiện dưới dạng các mảng riêng lẻ và liên kết lại dưới dạng đại thể và vi thể (Hình 2).

Kháng nguyên FIPV chỉ được nhìn thấy bằng phương pháp hóa mô miễn dịch (IHC) trong các tế bào đơn nhân đã hoạt hóa trong các tổn thương (cơ quan) và trong dịch tràn. Các đại thực bào biệt hóa giai đoạn cuối có không bào lớn đặc biệt giàu vi rút, một đặc điểm gợi nhớ đến dạng lepromatous của bệnh phong (deSousa và cộng sự, 2017). Các hạch bạch huyết vùng tương ứng viêm tăng sản và phì đại. Môi quan hệ của FIP khô và ướt lần đầu tiên được mô tả vào năm 1972 trong một báo cáo về các trường hợp không rõ nguyên nhân với bệnh lý tương tự (Montali và Strandberg 1972). Theo báo cáo của các tác giả, 'Hội chứng bệnh lý này được đặc trưng bởi tình trạng viêm u hạt ở nhiều cơ quan, nhưng chủ yếu ảnh hưởng đến thận, các hạch bạch huyết nội tạng, phổi, gan, mắt và màng não.' Dịch chiết mô của các tổn thương này tạo ra FIP ướt trong mèo trong phòng thí nghiệm, xác nhận rằng FIP ướt và khô là do cùng một tác nhân gây ra. Bệnh lý đại thể và vi thể của bệnh FIP khô giống với các bệnh nhiễm trùng nhiệt đới đại thực bào khác như bệnh blastomycosis toàn thân ở mèo, bệnh histoplasmosis, bệnh coccidioidomycosis (Lloret và cộng sự, 2013), bệnh lao và bệnh phong (Gunn-Moore và cộng sự, 2012). Các tổn thương của FIP khô chủ yếu liên quan đến các cơ quan trong ổ bụng (Hình 5, 6) và hiếm gặp ở khoang ngực (Montali và Strandberg 1972; Pedersen 2009).

Các tổn thương ít lan rộng và khu trú hơn so với FIP ướt, có xu hướng lan rộng từ bề mặt thanh mạc vào nhu mô cơ quan bên dưới (Hình 5, 6). Mục tiêu của phản ứng miễn dịch của vật chủ là các tập hợp nhỏ của các tế bào bạch cầu đơn nhân bị nhiễm bệnh liên quan đến các tĩnh mạch, giống như u hạt mủ trong FIP ướt, nhưng được bao quanh bởi sự tích tụ dày đặc của tế bào lympho và tương bào (tế bào hoạt hóa của lympho B) và tình trạng xơ hóa thay đổi. Tình trạng tăng huyết áp, phù nề và xuất huyết vi mô liên quan đến FIP ướt phần lớn không có, do đó không có tràn dịch khoang cơ thể đáng kể. Phản ứng của vật chủ đối với các ổ nhiễm trùng làm cho các tổn thương có hình dạng giống khối u tổng thể (Hình 5, 6). Các bạch cầu đơn nhân đã hoạt hóa bị nhiễm bệnh trong ổ nhiễm trùng trung tâm ít đậm đặc hơn và chứa hàm lượng vi rút thấp hơn so với ở dạng ướt. Các tổn thương ở một số vị trí, chẳng hạn như thành đại tràng có thể gợi ra một vùng xơ hóa dày đặc xung quanh, gợi nhớ đến các u hạt cổ điển của bệnh lao. Các dạng chuyển tiếp cũng tồn tại từ dạng ướt sang dạng khô trong một tỷ lệ nhỏ các trường hợp và dễ nhận biết nhất khi khám nghiệm tử thi (Hình 3). FIP mắt và thần kinh được phân loại thành dạng FIP khô. Tuy nhiên, bệnh lý ở màng bồ đào và võng mạc của mắt, biểu mô và màng não của não và tủy sống, có biểu hiện trung gian giữa FIP ướt và khô (Fankhauser và Fatzer 1977; Peiffer và Wilcock 1991). Điều này có thể được giải thích bằng tính hiệu quả của hàng rào máu mắt và máu não trong việc bảo vệ những khu vực này khỏi các phản ứng miễn dịch toàn thân.

Đặc điểm lâm sàng của FIP

Năm dấu hiệu biểu hiện phổ biến nhất ở mèo mắc bệnh FIP, bất kể dạng lâm sàng và thứ tự tần suất, là thờ ơ, chán ăn, hạch bụng to, sụt cân, sốt và lớp lông xấu đi. Những dấu hiệu này có thể xảy ra nhanh chóng trong hơn một tuần hoặc hơn, hoặc tồn tại trong nhiều tuần, thậm chí nhiều tháng trước khi chẩn đoán được đưa ra. Diễn biến bệnh có xu hướng diễn ra nhanh hơn ở mèo mắc FIP ướt so với FIP khô và tình trạng chậm phát triển thường xảy ra ở mèo non, đặc biệt là những mèo mắc bệnh mãn tính hơn. Hai mươi phần trăm số mèo bị sốt là dấu hiệu chính cuối cùng sẽ được chẩn đoán mắc bệnh FIP (Spencer và cộng sự, 2017).

FIP ướt là dạng xuất hiện trong khoảng 80% trường hợp, phổ biến hơn ở mèo nhỏ và có xu hướng nghiêm trọng hơn và tiến triển nhanh hơn so với dạng khô. Tràn dịch ổ bụng (cổ chướng) phổ biến gấp 4 lần so với tràn dịch màng phổi, với biểu hiện chướng bụng (Hình 9) và khó thở là dấu hiệu thường gặp ở các dạng tương ứng. Sốt và vàng da là những dấu hiệu biểu hiện phổ biến hơn ở mèo bị FIP ướt hơn khô (Tasker, 2018).



Hình 9. (trái) Một con mèo lông dài trưởng thành bị FIP tràn dịch màng bụng mãn tính. Con mèo có sức khỏe bình thường, ngoại trừ tình trạng sụt cân nhẹ, thờ ơ, chất lượng lông kém và sốt nhẹ từng đợt. Tình trạng bụng căng không được đánh giá cao trong một lần và dịch ổ bụng có lượng protein và bạch cầu tương đối thấp. (phải) Một con mèo nhỏ bị sốt cao nhanh chóng, chán ăn, bụng căng và dịch ổ bụng chứa hàm lượng protein và bạch cầu cao.

Hầu hết những con mèo bị FIP khô đều có dấu hiệu bệnh giới hạn ở bụng và/hoặc ngực khi xuất hiện. Các đặc điểm lâm sàng phổ biến nhất của FIP khô là các khối có thể sờ thấy hoặc siêu âm có thể xác định được ở thận (Hình 4), manh tràng, đại tràng, gan và các hạch bạch huyết liên quan (Hình 5). Các tổn thương của FIP khô có xu hướng để lại khoang ngực và hiếm gặp ở da, đường mũi, màng ngoài tim và tinh hoàn như một phần của bệnh toàn thân. Bệnh về thần kinh và mắt là đặc điểm duy nhất hoặc phụ của 10% tổng số trường hợp FIP và có khả năng liên quan đến FIP khô cao hơn 10 lần so với FIP ướt (Pedersen 2009).

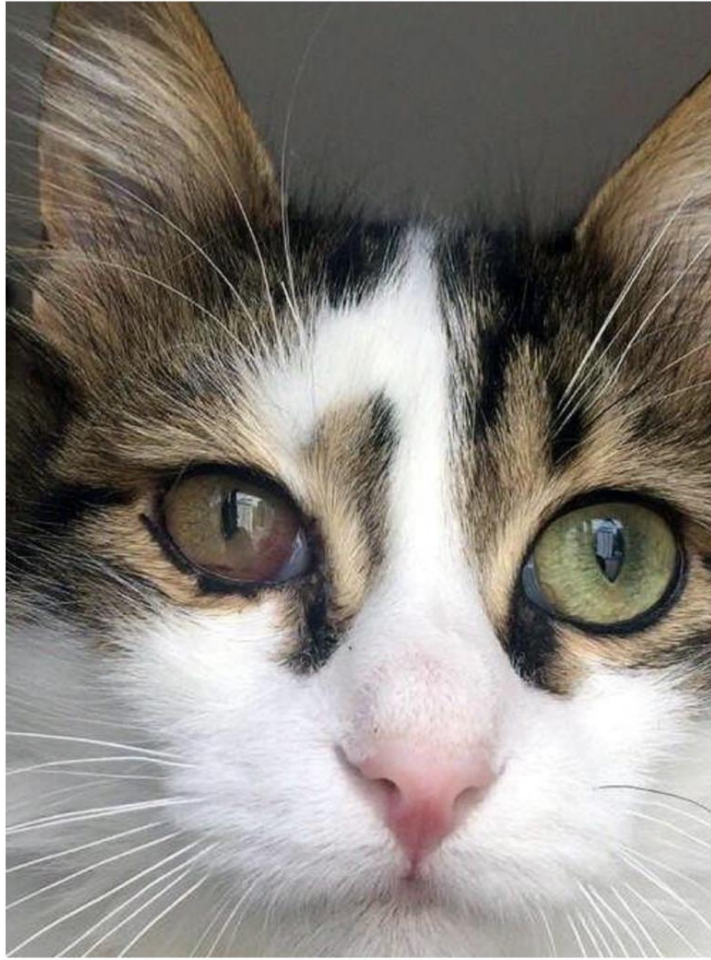
Các dạng FIP thần kinh và mắt đã được phân loại là dạng FIP khô, nhưng tốt hơn nên phân loại chúng thành các dạng FIP riêng biệt do tác động điều chỉnh của hàng rào máu/mắt và hàng rào máu/não đằng sau chúng xảy ra. Những rào cản này có ảnh hưởng mạnh mẽ đến bản chất của bệnh

ở mắt và hệ thần kinh trung ương (CNS) cũng như khả năng đáp ứng với các liệu pháp điều trị bằng thuốc chống vi-rút. Các dấu hiệu lâm sàng của FIP thần kinh liên quan đến cả não và tủy sống, bao gồm yếu cơ sau và mất điều hòa, mất phối hợp toàn thân, co giật, hôn mê tinh thần, đồng đều và các mức độ khác nhau của tình trạng són phân và/hoặc tiểu không tự chủ (Foley và cộng sự, 1998; Dickinson và cộng sự., 2020) (Hình 10). Áp lực nội sọ quá cao có thể dẫn đến thoát vị đột ngột tiểu não và thân não vào ống sống và hội chứng sóc cột sống. Các dấu hiệu báo trước bao gồm liềm liên tục tường hoặc sàn nhà, ăn rác (cát thải của mèo..), co giật cơ không chủ ý và không hoặc cảm thấy miễn cưỡng khi chuẩn bị nhảy lên nơi cao. Tổn thương mắt có thể xảy ra trước hoặc kèm theo bệnh thần kinh. **FIP thần kinh là một hiện tượng phổ biến trong điều trị bằng thuốc kháng vi-rút, xuất hiện trong quá trình điều trị các bệnh không phải dạng FIP của hệ thần kinh trung ương hoặc là biểu hiện của bệnh tái phát sau khi kết thúc điều trị)**



Hình 10. Một con mèo nhỏ bị FIP khô và liên quan đến thần kinh. Con mèo lờ đờ, gầy gò và có bộ lông kém. Lông ở vùng đáy chậu ướt và ố màu do tiểu không tự chủ.

Sự liên quan đến mắt thường rõ ràng và được xác nhận khi kiểm tra bằng soi đáy mắt các tiền phòng và hậu phòng. FIP mắt nhắm vào **mống mắt, thể mi, võng mạc và đĩa thị** ở các mức độ khác nhau (Peiffer và Wilcock 1991; Ziólkowska và cộng sự, 2017; Andrew, 2000). Dấu hiệu sớm nhất thường là sự đổi màu một bên của mống mắt (Hình 11). Khoang phía trước có thể xuất hiện nhiều mây (mờ) và biểu hiện mức độ protein cao và ánh sáng khúc xạ trong nước. Có sự ào ạt của các sản phẩm gây viêm vào tiền phòng dưới dạng đại thực bào được kích hoạt, hồng cầu, thể fibrin và cục máu đông nhỏ. Chất này thường dính vào mặt sau của giác mạc dưới dạng kết tủa giác mạc (Hình 12). Bệnh cũng có thể liên quan đến võng mạc ở những vùng đệm có phản hồi và không đệm phản hồi ánh sáng ở võng mạc và dẫn đến bong võng mạc. Áp lực nội nhãn thường thấp, ngoại trừ những trường hợp phức tạp do liên quan đến thể mi và bệnh tăng nhãn áp (Hình 12).



Hình 11. Sự đổi màu của mống mắt ở mắt phải của con mèo này là dấu hiệu sớm nhất của bệnh viêm màng bồ đào liên quan đến FIP. Có một chút mờ đục ở tiền phòng và lắng đọng fibrin giàu hồng cầu ở bên trong giác mạc. Đồng tử cũng không đồng đều (anisocoria).



Hình 12. Một con mèo nhỏ bị FIP mắt biểu hiện ở mắt phải là viêm màng bồ đào trước kèm theo bệnh tăng nhãn áp thứ phát gây ra sưng nhãn cầu. Mống mắt đổi màu do viêm, mạch máu ở đáy mống mắt bị ứ đọng, thủy dịch và các sản phẩm viêm ở mặt sau giác mạc bị đục. Áp lực nội nhãn thường thấp ở bệnh viêm màng bồ đào không biến chứng nhưng tăng ở mèo mắc bệnh tăng nhãn áp.



Hình 13. Con mèo nhỏ này bị viêm màng bồ đào trước nhưng việc điều trị FIP bằng GS-441524 bị trì hoãn, khiến bệnh tăng nhãn áp phát triển ở cả hai mắt. Việc điều trị đã loại bỏ bệnh viêm màng bồ đào tiềm ẩn và cải thiện đáng kể sức khỏe bên ngoài, nhưng bệnh tăng nhãn áp thứ phát và tình trạng mù lòa vẫn tồn tại.

Chẩn đoán FIP

Nguy cơ, tiền sử môi trường, dấu hiệu lâm sàng và phát hiện khi khám thực thể thường là biểu hiện của FIP (Tasker, 2018). Một cuộc thăm khám thể chất kỹ lưỡng nên bao gồm trọng lượng và nhiệt độ cơ thể, tình trạng lông và thịt, sờ bụng và các cơ quan trong bụng bằng tay, đánh giá tổng thể về chức năng tim và phổi, cũng như kiểm tra sơ bộ mắt và hệ thần kinh. Nghi ngờ tràn dịch ở vùng bụng hoặc ngực có thể cần phải chọc hút để xác nhận và thậm chí phân tích dịch tại nhà như một

phần của lần kiểm tra ban đầu. Những bất thường về công thức máu toàn phần (CBC) và sinh hóa huyết thanh cơ bản rất quan trọng đối với chẩn đoán FIP (Tasker, 2018; Felten và Hartmann, 2019) và theo dõi liệu pháp điều trị bằng thuốc kháng vi-rút (Pedersen và cộng sự, 2018, 2019; Jones và cộng sự, 2021; Krentz và cộng sự, 2021) (Hình 14). Tổng số lượng bạch cầu rất có thể cao ở những con mèo bị FIP ướt, nhưng số lượng thấp có thể xảy ra khi bị viêm nặng. Số lượng bạch cầu cao thường liên quan đến tăng bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu lympho và giảm bạch cầu ái toan. Tình trạng thiếu máu không tái tạo từ nhẹ đến trung bình cũng thường được quan sát thấy ở cả FIP ướt và khô. Tổng số protein thường tăng do nồng độ globulin tăng, trong khi giá trị albumin có xu hướng thấp (Hình 14). Điều này dẫn đến tỷ lệ A:G thường dưới 0,5-0,6 và được coi là một trong những chỉ số nhất quán nhất của FIP. Tuy nhiên, mức thấp tỷ lệ A:G có thể xảy ra trong trường hợp cả albumin và globulin đều nằm trong khoảng tham chiếu hoặc trong các bệnh khác. Do đó, tỷ lệ A:G không nên là chỉ số duy nhất của FIP và phải luôn được đánh giá trong bối cảnh với các chỉ số khác của FIP (Tasker, 2018; Felten và Hartmann, 2019). Giá trị protein huyết thanh thu được từ hầu hết các bảng hóa học huyết thanh thường là đủ. Điện di protein huyết thanh có thể cung cấp thêm thông tin, đặc biệt khi nghi ngờ về giá trị protein từ hóa học huyết thanh (Stranieri et al., 2017).

CBC STANDARD

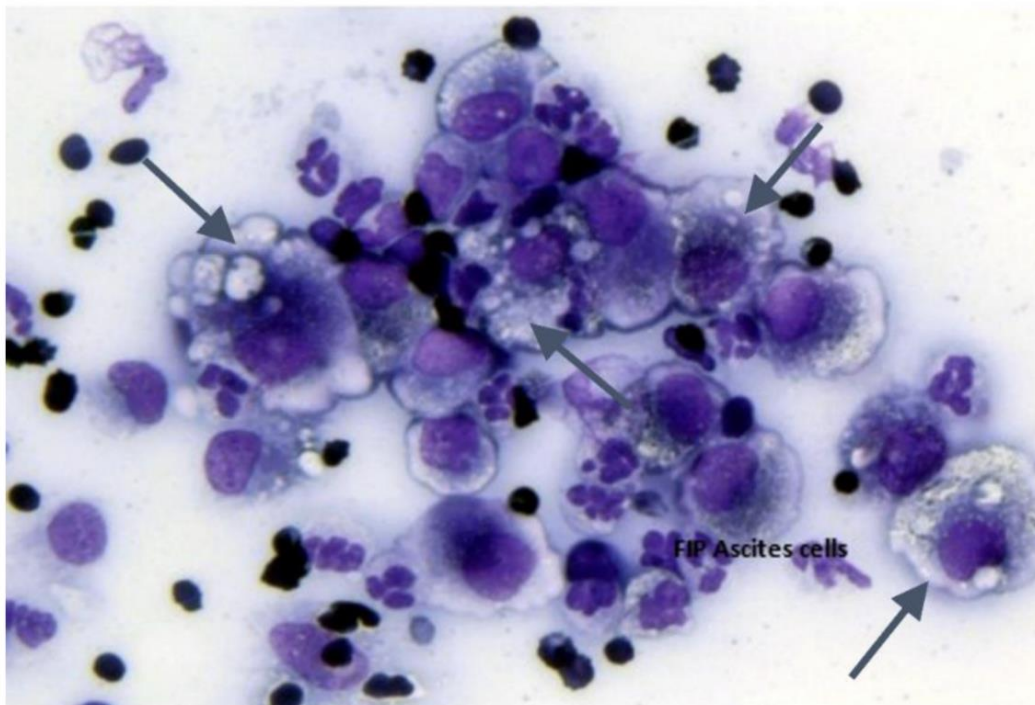
Test	Result	Reference Range	Low	Normal	High
WBC	8.7	4.2 - 15.6 K/uL			
RBC	2.92	6.0 - 10.0 M/uL	LOW		
HGB	4.1	9.5 - 15 g/dL	LOW		
HCT	11.3	29 - 45 %	LOW		
MCV	39	41 - 58 fL	LOW		
MCH	14.0	11.0 - 17.5 pg			
MCHC	36.3	29 - 36 g/dL			HIGH
% RETICULOCYTE	0.2	%			
RETICULOCYTE	6	3 - 50 K/uL			
NEUTROPHIL SEG	76.3	35 - 75 %			HIGH
NEUTROPHIL BANDS	2.0	0 - 3 %			
LYMPHOCYTES	8.7	20 - 55 %	LOW		
MONOCYTES	12.1	1 - 4 %			HIGH
EOSINOPHIL	0.9	2 - 12 %	LOW		
BASOPHIL	0.0	0 - 1 %			
AUTO PLATELET	95	170 - 600 K/uL	LOW		
ANISOCYTOSIS	SLIGHT				
ABSOLUTE NEUTROPHIL SEG	6638	2500 - 12500 /uL			
ABSOLUTE NEUTROPHIL BAND	174	0 - 300 /uL			
ABSOLUTE LYMPHOCYTE	757	1500 - 7000 /uL	LOW		
ABSOLUTE MONOCYTE	1053	0 - 850 /uL			HIGH
ABSOLUTE EOSINOPHIL	78	0 - 1500 /uL			
ABSOLUTE BASOPHIL	0	0 - 100 /uL			

Test	Result	Reference Range	Low	Normal	High
ALK. PHOSPHATASE	5	0 - 62 U/L			
ALT (SGPT)	45	28 - 100 U/L			
AST (SGOT)	74	5 - 55 U/L			HIGH
CK	512	64 - 440 U/L			HIGH
GGT	2	0 - 6 U/L			
ALBUMIN	2.0	2.3 - 3.9 g/dL	LOW		
TOTAL PROTEIN	9.4	5.9 - 8.5 g/dL			HIGH
GLOBULIN	7.4	3.0 - 5.6 g/dL			HIGH
TOTAL BILIRUBIN	1.2	0.0 - 0.4 mg/dL			HIGH
DIRECT BILIRUBIN	0.5	0.0 - 0.2 mg/dL			HIGH
BUN	21	15 - 34 mg/dL			
CREATININE	0.8	0.8 - 2.3 mg/dL			
CHOLESTEROL	177	82 - 218 mg/dL			
GLUCOSE	112	70 - 150 mg/dL			
CALCIUM	8.4	8.2 - 11.8 mg/dL			
PHOSPHORUS	5.4	3.0 - 7.0 mg/dL			
TCO2 (BICARBONATE)	13	13 - 25 mEq/L			
CHLORIDE	120	111 - 125 mEq/L			
POTASSIUM	3.7	3.9 - 5.3 mEq/L	LOW		
SODIUM	148	147 - 156 mEq/L			
A/G RATIO	0.3	0.4 - 0.8	LOW		
INDIRECT BILIRUBIN	0.7	0 - 0.3 mg/dL			HIGH
NA/K RATIO	40				

Hình 14. Bảng công thức máu toàn phần (CBC) (a) và hóa học huyết thanh (b) từ một con mèo con bị FIP bụng ướt cấp tính. Mặc dù số lượng bạch cầu không tăng, nhưng có bạch cầu trung tính tăng tương đối nhưng không tuyệt đối, giảm bạch cầu lympho tương đối và tuyệt đối, giảm bạch cầu ái toan tương đối và tuyệt đối và thiếu máu không đáp ứng được biểu thị bằng hồng cầu thấp, hematocrit và huyết sắc tố với số lượng hồng cầu lưới bình thường. Các giá trị liên quan trong bảng hóa học huyết thanh là protein tổng số tăng, albumin thấp, globulin cao, tỷ lệ Albumin/Globulin (A:G) thấp và bilirubin toàn phần và trực tiếp tăng cao. Men gan bình thường ngoại trừ AST tăng nhẹ, BUN và Creatinine bình thường, cho thấy không có bệnh gan hoặc thận đáng kể. Giá trị

Globulin không phải lúc nào cũng được cung cấp nhưng có thể ước tính hợp lý bằng cách trừ đi mức albumin khỏi tổng lượng protein.

Việc phụ thuộc quá nhiều vào các bất thường trong CBC và bảng sinh hóa huyết thanh có thể dẫn đến chẩn đoán không chắc chắn khi không có, ngay cả khi nhận ra rằng không có giá trị xét nghiệm nào là bất thường liên tục trong tất cả các trường hợp FIP (Tasker, 2018).¹ Sự khác biệt lớn nhất là giữa biểu hiện lâm sàng hiện tại, với tình trạng tăng bạch cầu và giảm bạch cầu lympho phổ biến hơn ở mèo có FIP ướt hơn khô (Riemer và cộng sự, 2016). Tăng bilirubin máu thường gặp ở mèo mắc FIP, nhưng chủ yếu ở những con mèo mắc FIP ướt (Tasker, 2018). Tác giả cũng phát hiện ra rằng nhiều con mèo mắc bệnh FIP thần kinh nguyên phát có những bất thường nhỏ hoặc không có về máu. Giá trị xét nghiệm máu cho FIP cũng khác nhau giữa các nghiên cứu (Tasker, 2018). Phân tích đầy đủ về tràn dịch là rất quan trọng để chẩn đoán FIP ướt và loại trừ các nguyên nhân tiềm ẩn khác gây tích tụ dịch (Dempsey và Ewing, 2011). Điều này bao gồm màu sắc (trong hoặc vàng), độ nhớt (mỏng hoặc nhớt), sự hiện diện của kết tủa, khả năng hình thành cục máu đông một phần khi để yên, hàm lượng protein, số lượng bạch cầu và sự khác biệt. **Đặc tính của dịch có thể thay đổi tùy theo thời gian mắc bệnh và mức độ nghiêm trọng của nó. Tràn dịch ở mèo có dấu hiệu bệnh nặng hơn thường có giá trị protein gần mức huyết thanh, nhớt hơn, chứa số lượng bạch cầu cao hơn, nhuộm màu vàng hơn và dễ hình thành cục máu đông một phần khi đứng yên. Tràn dịch mãn tính có xu hướng ít viêm hơn, hàm lượng protein và bạch cầu thấp hơn, ít nhớt hơn và trong hơn.** Những giá trị này có thể được xác định nội bộ ở hầu hết các phòng khám. Đặc tính đông máu được xác định bằng cách so sánh chất lỏng thu được trong ống huyết thanh và ống chống đông máu sau khi đứng yên. Màu sắc và độ nhớt có thể được xác định một cách tổng thể và ước tính mức protein bằng khúc xạ kế cầm tay. Các tế bào được tách ra từ chất lỏng và được phân tích trên một bản kính nhuộm nhanh kính hiển vi và số lượng bạch cầu và ước tính sự khác biệt. Các tế bào bao gồm bạch cầu trung tính không nhiễm trùng, tế bào đơn nhân kích thước nhỏ và trung bình và các đại thực bào lớn không bào (Hình 15). Điều quan trọng cần lưu ý là tràn dịch có thể xảy ra với nhiều loại bệnh, chẳng hạn như suy tim, ung thư, giảm protein máu và nhiễm trùng do vi khuẩn. Tràn dịch từ những rối loạn khác này thường có những đặc điểm nhận dạng riêng biệt.



Hình 15. Mẫu tế bào phức tạp nhuộm màu được ly tâm từ dịch ổ bụng của một con mèo với FIP ướt và được kiểm tra trên một tiêu bản nhuộm màu nhanh bằng kính hiển vi quang học. Các tế bào chiếm ưu thế là các đại thực bào lớn có nhiều không bào, các tế bào đơn nhân hoạt hóa biệt hóa nhỏ hơn và bạch cầu trung tính. Mật độ lớn nhất của các hạt virus nằm trong không bào nội bào chất của đại thực bào (mũi tên).

Xét nghiệm Rivalta dương tính trên dịch ổ bụng hoặc dịch màng phổi thường được sử dụng để chẩn đoán FIP là nguyên nhân gây tràn dịch và xét nghiệm âm tính có xu hướng loại trừ nó (Fischer và cộng sự, 2010) (Hình 16). Tuy nhiên, xét nghiệm có thể dương tính trong trường hợp tràn dịch viêm do nguyên nhân khác và âm tính ở một số mèo mắc bệnh FIP. Do đó, xét nghiệm Rivalta hữu ích nhất khi kết hợp với các phát hiện lâm sàng khác về FIP và không nên thay thế cho việc phân tích dịch kỹ lưỡng (Felten và Hartmann, 2019).



Hình 16. Kết quả xét nghiệm Rivalta dương tính. Một mẫu nhỏ dịch ổ bụng hoặc dịch màng phổi được nhỏ nhẹ vào một cốc nhỏ chứa đầy axit axetic loãng (8 ml nước cất và 1 giọt axit axetic đậm đặc). Các protein gây viêm gần như sẽ đông lại ngay lập tức và chìm xuống đáy (dương tính). Các dịch ít viêm sẽ hình thành cục máu đông lan tỏa (nghi vấn) hoặc khuếch tán tự do trong dung dịch (âm tính).

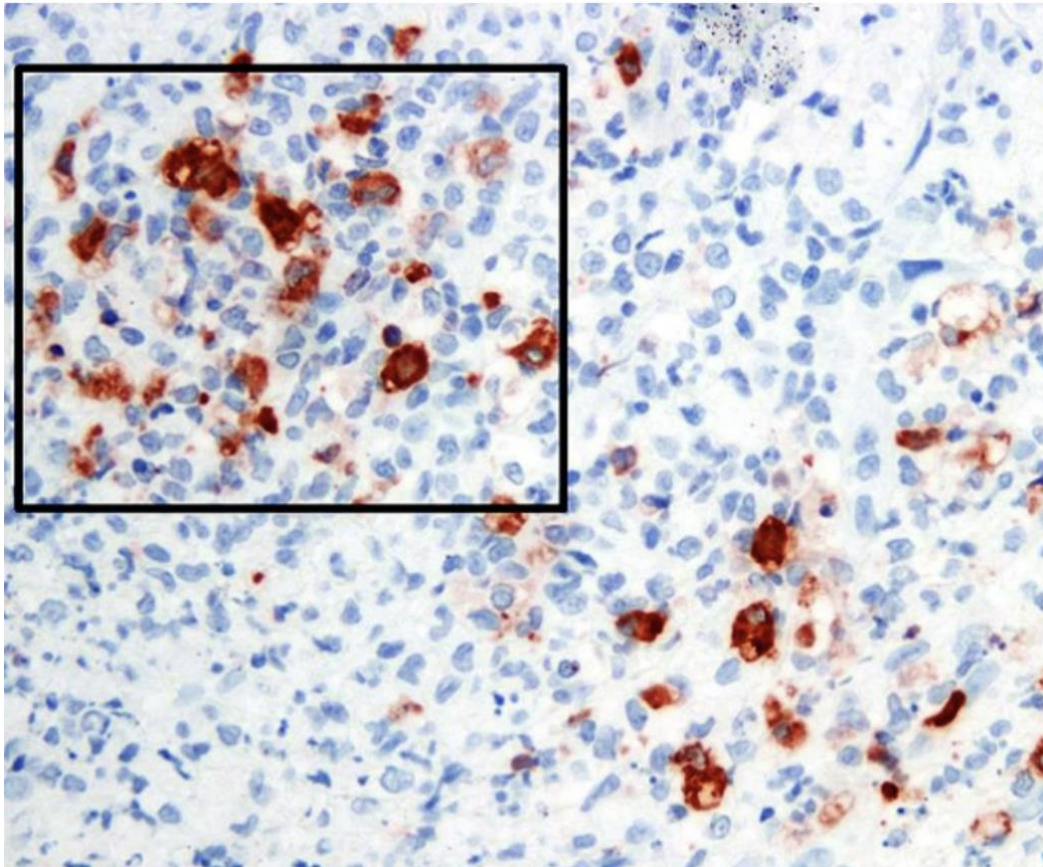
Nồng độ bilirubin toàn phần và trực tiếp thường xuyên tăng cao, đặc biệt ở những con mèo bị FIP ướt (Hình 14) và có thể liên quan đến bệnh vàng da và bilirubin niệu. Tăng bilirubin máu ở bệnh nhân FIP không phải do bệnh gan (Tasker, 2018) mà nhiều khả năng là do viêm mạch, xuất huyết vi mô, tan máu và phá hủy các tế bào hồng cầu bị tổn thương bởi đại thực bào tại chỗ và trong gan. Huyết sắc tố được giải phóng cuối cùng được chuyển hóa thành bilirubin, sau đó được liên hợp trong tế bào gan và bài tiết qua nước tiểu. Quá trình glucuronid hóa rất cần thiết cho quá trình bài tiết bilirubin và các rối loạn di truyền ảnh hưởng đến quá trình glucuronid hóa ở người sẽ cản trở sự bài tiết của nó (Kalakonda và cộng sự, 2021). Loài mèo bị thiếu các enzyme cần thiết cho quá trình glucuronid hóa, khiến chúng khó bài tiết các chất như bilirubin hơn (Court và Greenblatt 2000). Mặc dù FIP có thể liên quan đến thận và gan nhưng nó không đủ nghiêm trọng để gây mất chức năng thận hoặc gan đáng kể. Tuy nhiên, các xét nghiệm huyết thanh về urê máu (BUN) và

creatinine dùng để đo bệnh thận và alanine aminotransferase (ALT), phosphatase kiềm (ALP) và gamma glutamyl transferase (GGT) đối với bệnh gan có thể tăng nhẹ ở mèo mắc FIP, đặc biệt là ở những con mèo mắc bệnh cấp tính và nặng hơn (Hình 14). Do đó, các giá trị xét nghiệm bất thường ở mức độ nhẹ không nên được giải thích quá mức khi không có các đặc điểm lâm sàng khác của bệnh gan hoặc thận, trong khi sự gia tăng đáng kể sẽ chỉ ra khả năng xảy ra đồng thời và có thể dẫn đến các bệnh ở các cơ quan đó.

Huyết thanh cũng có thể được kiểm tra để tìm thêm các dấu hiệu viêm toàn thân, chẳng hạn như nồng độ glycoprotein alpha-1-acid (AGP) (Paltrinieri và cộng sự, 2007) tăng cao và amyloid huyết thanh mèo A (fSAA) (Yuki và cộng sự, 2020). Chúng cũng có thể hữu ích trong việc theo dõi phản ứng với điều trị bằng thuốc kháng vi-rút (Krentz và cộng sự, 2021).

Chụp X quang có thể hữu ích trong việc xác định tràn dịch vùng ngực và bụng. Siêu âm bụng có thể phát hiện lượng tràn dịch nhỏ hơn, từ đó xác định các hạch bạch huyết mạc treo và hồi tràng-đại tràng phi đại, dày thành đại tràng và các tổn thương ở các cơ quan như thận, gan và lá lách (Lewis và O'Brien 2010). Nó cũng có thể hữu ích trong việc quét qua ngực để tìm tổn thương, và hỗ trợ chọc hút bằng kim hoặc sinh thiết.

Giá trị đặt trên các chuẩn độ kháng thể FCoV đã giảm đi kể từ lần đầu tiên được báo cáo cách đây gần 50 năm (Pedersen 1976b). Xét nghiệm kháng thể tham chiếu sử dụng kháng thể huỳnh quang gián tiếp (IFA) nhuộm hiệu giá IFA $\geq 1:3200$ ở mèo mắc FIP cao hơn so với hầu hết mèo phơi nhiễm FECV (1:25-1:400). Các xét nghiệm mới hơn thường sử dụng **quy trình ELISA để xét nghiệm nhanh tại nhà hoặc trong phòng thí nghiệm, nhưng chúng mang tính chất định tính hơn là định lượng**. Hiệu giá kháng thể IFA giảm trong quá trình điều trị thành công bằng thuốc kháng vi-rút ở nhiều con mèo nhưng vẫn ở mức cao ở những con khác (Dickinson và cộng sự, 2020; Krentz và cộng sự, 2021). Hiệu giá tuần tự có thể cho thấy hiệu giá tăng dần khi FIP phát triển (Pedersen và cộng sự, 1977), nhưng hiếm khi có sẵn các mẫu huyết thanh trước đó để so sánh. Giống như hầu hết các xét nghiệm, không nên sử dụng nồng độ kháng thể FCoV làm tiêu chí duy nhất để chẩn đoán hoặc loại trừ FIP (Felten và Hartmann, 2019) hoặc để đánh giá thành công của điều trị (Krentz và cộng sự, 2021). Phản ứng chuỗi polymerase phiên mã ngược (RT-PCR) là phương tiện chính để xác định RNA FCoV trong dịch tràn dịch, dịch hoặc mô bị bệnh gây viêm (Felten và Hartmann, 2019). RNA của gen 7b hiện diện ở mức cao nhất trong cả mô, dịch hoặc chất bài tiết bị nhiễm FECV hoặc FIPV, khiến nó trở thành mục tiêu nhạy cảm nhất để phát hiện nồng độ virus thấp (Gut et al., 1999). RT-PCR đối với đột biến gen FIPV S thường được sử dụng trong các mẫu xét nghiệm dương tính với RNA 7b để làm cho nó đặc hiệu với FIPV (Felten và cộng sự, 2017). Các nghiên cứu khác cho thấy rằng xét nghiệm RT-PCR tìm đột biến gen S đặc hiệu FIPV có độ đặc hiệu tương tự đối với FIP nhưng độ nhạy bị giảm đáng kể (Barker et al., 2017). Sự giảm độ nhạy liên quan đến sự gia tăng các kết quả âm tính giả. Xét nghiệm RT-PCR âm tính giả cũng xảy ra ở những mẫu chứa không đủ đại thực bào bị nhiễm bệnh hoặc ở mèo có lượng virus rất thấp. Âm tính giả đặc biệt phổ biến khi xét nghiệm máu toàn phần. **Hóa mô miễn dịch (IHC) phát hiện protein nucleocapsid của coronavirus ở mèo trong formalin mô cố định có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhưng chưa phổ biến bằng RT-PCR**. Các mẫu cho IHC phải chứa các đại thực bào bị nhiễm nguyên vẹn (Hình 17), đòi hỏi phải tách cẩn thận các tế bào khỏi dịch tiết và đặt trên các phiến kính, hoặc các mô bị bệnh được cố định trong formalin và nhúng trong parafin cho thấy các tổn thương tương thích với FIP. Kháng nguyên coronavirus trong đại thực bào bên trong tổn thương hoặc dịch FIP điển hình, chỉ được quan sát thấy với FIP, mang lại cho IHC mức độ đặc hiệu cao.



Hình 17. Mặt cắt mô học từ đại tràng dày lên của một con mèo có dạng FIP đại tràng. Thành dày lên chứa các ổ đại thực bào (diện hình vuông) nhuộm màu dương tính (màu đỏ nâu) bởi immunoperoxidase đối với protein nucleocapsid của FIPV.

Khám mắt kỹ lưỡng là điều cần thiết để chẩn đoán các tổn thương đặc trưng của FIP (Pfeiffer và Wilcock 1991; Andrew, 2000). Một mẫu thủy dịch từ tiền phòng của mắt bị viêm cũng có thể hữu ích cho xét nghiệm tế bào học, PCR và IHC. FIP thần kinh thường được chẩn đoán bằng chụp cộng hưởng từ (MRI) có cản từ và thường kết hợp với phân tích dịch não tủy (CSF) (Crawford và cộng sự, 2017; Tasker, 2018; Dickinson và cộng sự, 2020). Tuy nhiên, đây là những thủ tục tốn kém, không phải lúc nào cũng có sẵn và gây ra một số rủi ro cho mèo. Các tổn thương MRI bao gồm não úng thủy tắc nghẽn, rộng tủy và thoát vị lỗ lớn, với sự tăng cản từ của màng não và tủy sống và màng não thất của não thất thứ ba, công trung mô và thân não. CSF cho thấy số lượng protein và tế bào tăng lên (bạch cầu trung tính, tế bào lympho, bạch cầu đơn nhân/đại thực bào) và khi có những chất này, nó có thể là nguồn đáng tin cậy để xét nghiệm PCR hoặc IHC. Các dạng FIP về thần kinh và/hoặc mắt thường bị nhầm lẫn với bệnh toxoplasmosis toàn thân ở mèo và nhiều con mèo mắc bệnh FIP được điều trị theo kinh nghiệm về bệnh toxoplasmosis trước khi chẩn đoán FIP được đưa ra. May mắn thay, sự sẵn có của một phương pháp điều trị hiệu quả cho FIP đã làm giảm tình trạng này. Bệnh toxoplasmosis toàn thân ít phổ biến hơn FIP và dưới 1% số mèo mắc bệnh FIP trong một nghiên cứu thực địa có huyết thanh dương tính. **Do đó, việc xét nghiệm hoặc điều trị bệnh toxoplasmosis chỉ nên được xem xét sau khi đã thực hiện đầy đủ chẩn đoán FIP.**

Điều trị bằng thuốc kháng vi-rút như một công cụ chẩn đoán

Các tình huống thường xảy ra khi các phát hiện lâm sàng chỉ ra FIP, nhưng vẫn còn nghi ngờ. Một lựa chọn vào thời điểm đó là thực hiện nhiều xét nghiệm chẩn đoán hơn nhưng có thể không dẫn đến chẩn đoán xác định hơn. Một phương pháp chẩn đoán thay thế là điều trị bằng thuốc kháng vi-rút thích hợp trong 1-2 tuần với liều lượng chính xác cho dạng nghi ngờ FIP. Điều trị thường sẽ giúp cải thiện lâm sàng trong ít nhất là 24-48 giờ và điều này sẽ nhanh chóng tiến triển trong thời

gian tiếp theo. 2 tuần và điều trị đầy đủ (Hình 18). Không có đáp ứng đối với phương pháp điều trị xét nghiệm và/hoặc tình trạng sức khỏe suy giảm sẽ cho thấy cần phải xem xét thêm về (các) nguyên nhân gây ra tình trạng sức khỏe kém.



Hình 18. Mèo bị FIP khi bắt đầu điều trị bằng GS-441524 (a) và sau 1 tuần (b). Phản ứng nhanh chóng, hết sốt sau 24-48 giờ và cải thiện đáng kể sức khỏe bên ngoài trong vòng 1-2 tuần. Loại phản ứng này thường được sử dụng để xác nhận chẩn đoán FIP.

Điều trị FIP

Không có cách chữa trị bệnh FIP trước năm 2017 và các phương pháp điều trị chủ yếu nhằm mục đích giảm bớt các dấu hiệu bệnh (Izes và cộng sự, 2020). Việc chăm sóc hỗ trợ như vậy tập trung vào việc duy trì dinh dưỡng tốt, kiểm soát tình trạng viêm (**corticosteroid**), thay đổi phản ứng miễn dịch (**interferon**, cyclophosphamide, chlorambucil) và ức chế các phản ứng cytokine chính (**pentoxifylline** và các chất ức chế **TNF-alpha** khác). Các chất bổ sung chế độ ăn uống tuyên bố hỗ trợ các chức năng cơ quan cụ thể cũng thường được sử dụng, chẳng hạn như một chất bổ sung tuyên bố cải thiện khả năng miễn dịch và kéo dài khả năng sống sót ở mèo bị FIP khô nhưng không ướt (Legendre và cộng sự, 2017). Không thể xác định được hiệu quả của việc chăm sóc hỗ trợ tốt đối với khả năng sống sót vì hầu hết mèo đều được chết khi được chẩn đoán hoặc trong vòng vài ngày

hoặc vài tuần. Tỷ lệ sống sót ngay cả với dạng FIP khô nhẹ nhất và điều trị dai dẳng nhất trong một nghiên cứu chỉ là 13% sau 200 ngày và 6% sau 300 ngày (Legendre et al., 2017).

Nhiều loại thuốc và hợp chất có bán trên thị trường sẽ ức chế sự lây nhiễm FIPV hoặc sao chép trong ống nghiệm, một số loại thuốc được tái sử dụng để ức chế các protein cụ thể của virus HIV hoặc viêm gan C, trong khi một số khác hoạt động bằng cách ức chế các quá trình tế bào bình thường bị virus chiếm đoạt trong vòng đời của chính nó (Hsieh và cộng sự, 2010; Izes và cộng sự, 2020; Delaplace và cộng sự, 2021). Các loại thuốc và chất khác nhau này bao gồm cyclosporine và các immunophilin có liên quan, một số chất ức chế nucleoside và protease, chất ức chế vioporin, dẫn xuất pyridine N-oxide, chloroquine và các hợp chất liên quan, ivermectin, một số lectin thực vật, chất ức chế ubiquitin, itraconazol và một số loại kháng sinh. Tuy nhiên, nồng độ cần thiết để ức chế sự nhân lên của virus trong ống nghiệm thường gần mức gây độc cho tế bào. Việc chuyển tải những phát hiện có lợi trong ống nghiệm sang động vật cũng gặp khó khăn và các nghiên cứu về mèo bị bệnh hiếm khi được thực hiện. Ribavirin sẽ ức chế sự sao chép FIPV trong ống nghiệm nhưng không hiệu quả như một phương pháp điều trị FIP thử nghiệm (Weiss và cộng sự, 1993). Chloroquine đã được thử nghiệm về hiệu quả ở mèo thí nghiệm bị nhiễm FIPV, nhưng điểmlâm sàng ở mèo được điều trị chỉ tốt hơn một chút so với mèo không được điều trị và có bằng chứng về nhiễm độc gan (Takano và cộng sự, 2013). Một chú mèo con 3 tháng tuổi bị FIP ướt ở ngực được điều trị bằng itraconazole và prednisolone đã phát triển FIP thần kinh và tử vong sau 38 ngày điều trị (Kameshima và cộng sự, 2020). Mefloquine cũng đã ức chế sự sao chép của FIPV ở nồng độ thấp trong tế bào mèo nuôi cấy mà không có tác dụng gây độc tế bào và các nghiên cứu được động học sơ bộ ở mèo có vẻ thuận lợi (Yu và cộng sự, 2020), nhưng bằng chứng về tính an toàn và hiệu quả của nó trong các thử nghiệm lâm sàng trên mèo mắc FIP vẫn chưa được chứng minh được công bố.

Một bước đột phá trong điều trị FIP xuất hiện vào năm 2016-2019 với các báo cáo về thuốc kháng vi-rút nhắm vào các protein FIPV cụ thể cần thiết cho quá trình sao chép. Loại thuốc đầu tiên trong số này là GC376, một chất ức chế protease chính (Mpro) của FIPV. Các chất ức chế protease ngăn chặn sự hình thành các protein riêng lẻ của virus bằng cách ức chế sự phân cắt của chúng khỏi các tiền chất polyprotein. GC376 có thể chữa khỏi bệnh cho tất cả những con mèo bị nhiễm bệnh trong thí nghiệm và 7 trong số 21 con mèo bị FIP khô và ướt tự nhiên nhưng kém hiệu quả hơn đối với những con mèo có dấu hiệu về mắt hoặc thần kinh. Loại thuốc thứ hai trong số này là GS-441524, thành phần hoạt tính của tiền thuốc **remdesivir**. GS-441524 là một chất nucleotide adenine tổng hợp có tác dụng ngăn chặn sự sao chép của FIPV bằng cách chèn một adenine vô nghĩa vào RNA virus đang phát triển. GS-441524 cũng có thể chữa khỏi bệnh cho tất cả những con mèo bị nhiễm bệnh trong thí nghiệm và 25/31 con mèo bị FIP ướt và khô tự nhiên. Nó cũng tỏ ra có hiệu quả ở một số con mèo mắc bệnh FIP về mắt và thần kinh với liều lượng cao hơn và hiện là loại thuốc được lựa chọn cho những con mèo mắc bệnh FIP thần kinh. GS-441524 đã điều trị cho hàng nghìn con mèo mắc bệnh FIP trên khắp thế giới trong ba năm qua với tỷ lệ chữa khỏi tổng thể chỉ hơn 90%.

Mặc dù khả năng chữa bệnh cho mèo của GC376 và GS-441524 đã được biết đến từ nhiều năm nhưng hiện tại chưa có loại thuốc nào được cung cấp hợp pháp ở hầu hết các quốc gia. Bản quyền của GC376 đã được Anivive mua nhưng vẫn chưa được bán trên thị trường.

Các xung đột tiềm ẩn

Việc phê duyệt hoàn toàn các loại thuốc như molnupiravir và paxlovid cho người sẽ có ý nghĩa gì đối với mèo?

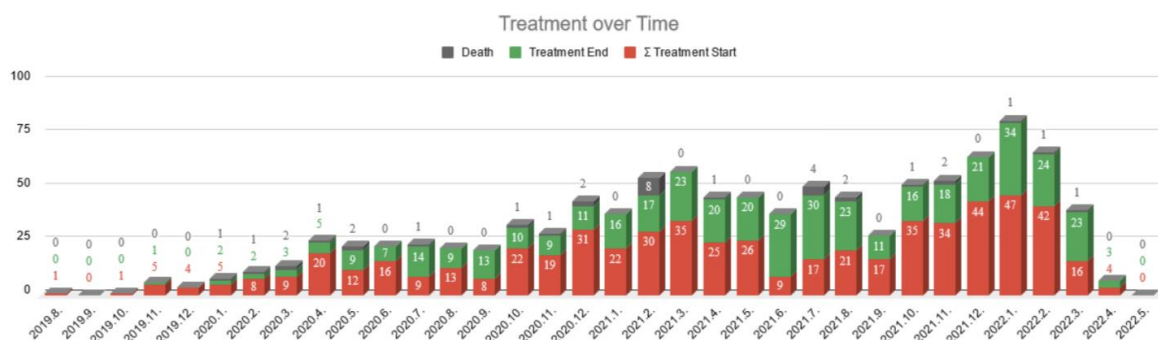
Sự chấp thuận hoàn toàn của người dân phải cho phép bác sĩ thú y ở hầu hết các quốc gia mua sắm hợp pháp các loại thuốc được con người phê duyệt để sử dụng trực tiếp cho động vật, đồng thời tuân thủ các hướng dẫn về sử dụng nhãn bổ sung ở động vật không dùng làm thực phẩm không phải

thức ăn. **Hy vọng rằng các loại thuốc kháng vi-rút tổng hợp hoặc giống hệt những loại thuốc được cấp phép dùng cho người sẽ được cấp phép dành riêng cho động vật và được bán với giá thấp hơn nhiều, nhưng điều này có thể phải mất nhiều năm nữa.**

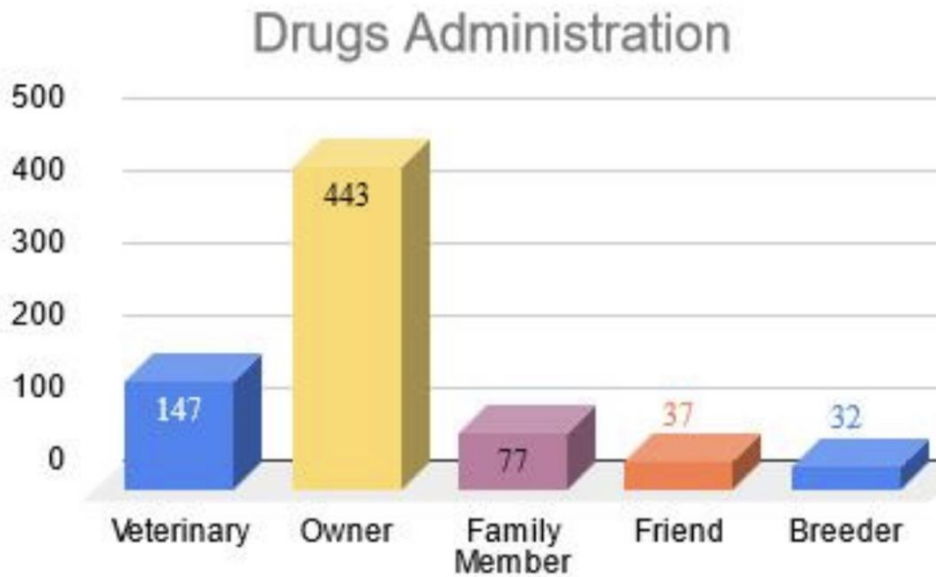
Tình hình điều trị FIP tại hiện tại

Loại thuốc được lựa chọn hiện nay để điều trị FIP là chất adenine nucleotide tổng hợp GS-441524, được báo cáo lần đầu tiên trong tài liệu khoa học trong điều kiện thực nghiệm (Murphy và cộng sự, 2018) và sau đó là chống lại bệnh xảy ra tự nhiên (Pedersen và cộng sự, 2019). Mặc dù các nghiên cứu thực nghiệm và thực nghiệm ban đầu về GS-441524 được thực hiện dưới sự hợp tác giữa các nhà nghiên cứu tại Gilead Sciences và UC Davis, nhưng mối quan hệ của Remdesivir với GS-441524 và sự khởi đầu của đại dịch COVID-19 vào năm 2019 đã khiến Gilead Sciences cuối cùng từ chối cấp quyền cho động vật đối với GS-441524 trên cơ sở nó có thể cản trở việc phát triển Remdesivir để sử dụng cho con người (ở Mỹ, ở Anh và Úc thì vẫn được). Sự phản đối đối với quyết định này đã được bày tỏ trực tiếp với công ty và trên một số diễn đàn trực tuyến. Áp lực sau đó từ những người nuôi mèo, các nhóm cứu hộ mèo và những người yêu mèo, cùng với các nhà sản xuất thuốc Trung Quốc cơ hội, đã nhanh chóng tạo ra một nguồn GS-441524 thay thế chưa được phê duyệt, một thị trường cho nó và một mạng lưới điều trị. Mạng lưới này phần lớn đã bỏ qua các bác sĩ thú y, hầu hết họ đã chọn chờ thuốc được hợp pháp hóa (Jones và cộng sự 2021). Kết quả của mối quan hệ này là sự chuyển đổi gần như liền mạch của phương pháp điều trị FIP của GS-441524 từ phòng thí nghiệm sang mạng lưới các nhóm đang mở rộng nhanh chóng trên toàn thế giới, dưới ngọn cờ của **FIP Warriors** (Jones và cộng sự, 2021).

Việc bán và sử dụng GS-441524 trong lĩnh vực điều trị FIP gần như bắt đầu ngay lập tức với việc công bố kết quả thử nghiệm thực nghiệm đầu tiên (Pedersen và cộng sự, 2019) (Hình 19)

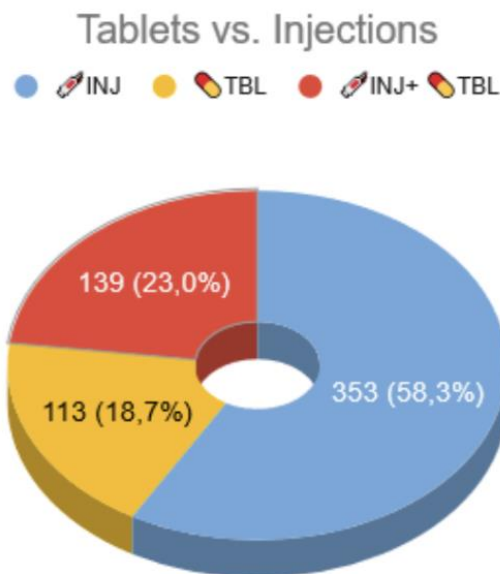


Hình 19. Biểu đồ về tình trạng điều trị hàng tháng của mèo từ Cộng hòa Séc và Slovakia bắt đầu từ tháng 8 năm 2019. Biểu đồ này lấy từ trang web FIP Warrior CZ/SK.1 Dữ liệu này phản ánh trải nghiệm của các nhóm FIP Warrior khác trên khắp thế giới. Hàng nghìn con mèo hiện đã được điều trị thành công bệnh FIP trên khắp thế giới kể từ năm 2019 khi thử nghiệm thực GS-441524 đầu tiên được công bố (Pedersen và cộng sự 2019). Đỉnh điểm của bệnh vào mùa đông phản ánh sự gia tăng đột ngột của số lượng mèo con sinh ra vào cuối mùa xuân và mùa hè và tỷ lệ mắc bệnh FIP cao thường bắt đầu từ 3-6 tháng tuổi (Hình 6). Biểu đồ này lấy từ trang web FIP Warrior CZ/SK. Việc GS-441524 không được phê duyệt hợp pháp để sử dụng trên động vật đã khiến nhiều bác sĩ thú y không chấp nhận hoặc tham gia điều trị. Chỉ 25% số mèo trong nhóm điều trị CZ/SK nhận được hỗ trợ thú y trong việc thực hiện điều trị (Hình 20), mặc dù có thể có nhiều bác sĩ thú y hơn tham gia vào việc chẩn đoán bệnh. Điều thú vị là con số này cao hơn tỷ lệ 8,7% số mèo được điều trị ở Hoa Kỳ được chăm sóc thú y (Jones và cộng sự, 2021). Tuy nhiên, những người tham gia nghiên cứu CZ/SK và trong các nhóm tương tự trên khắp thế giới không phải là không có chuyên môn y tế, vì nhiều người có liên quan đến việc nuôi dưỡng/cứu hộ và có kinh nghiệm thú y trực tiếp và gián tiếp đáng kể về các bệnh và phương pháp điều trị cũng như các chương trình triệt sản/thiến mèo .



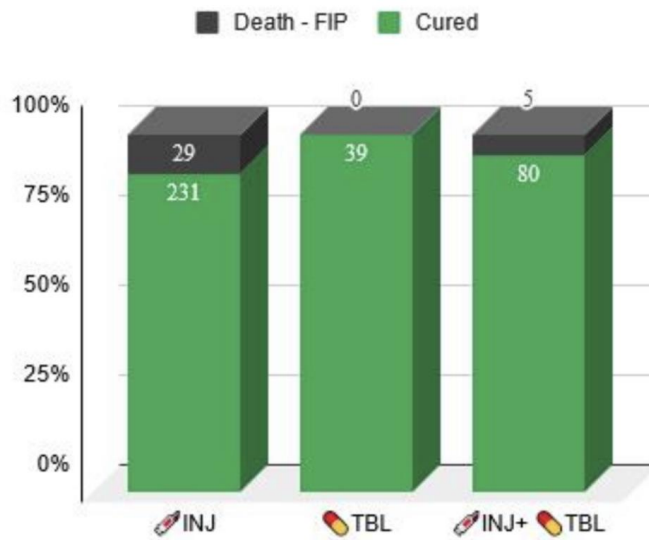
Hình 20. Những người tham gia chính trong việc thực hiện điều trị GS-441524. Biểu đồ này lấy từ trang web FIP Warrior CZ/SK.

Từ các nghiên cứu trong phòng thí nghiệm ban đầu và nghiên cứu của những người bán hàng Trung Quốc ban đầu, người ta biết rằng GS-441524 có thể được hấp thụ qua đường uống, nhưng hiệu quả kém hơn. Những người bán GS-441524 ban đầu đã nghiên cứu sâu hơn về điều này và xác định rằng nồng độ hiệu quả trong máu có thể đạt được bằng cách tăng lượng dùng qua đường uống so với tiêm.⁸ Các chất bổ sung thường được thêm vào viên nang hoặc viên nén GS-441524 đường uống với tuyên bố rằng chúng giúp tăng cường hấp thụ hoặc có lợi ích điều trị bổ sung (Krentz và cộng sự, 2011). Hầu hết những người bán GS-441524 dạng tiêm chính hiện nay đều cung cấp dạng thuốc uống và việc điều trị bằng đường uống ngày càng trở nên phổ biến dưới dạng điều trị duy nhất hoặc kết hợp với GS-441524 dạng tiêm (Hình 21). Tỷ lệ thành công của GS-441524 đường uống không khác biệt đáng kể so với GS-441524 đường tiêm (Hình 22).



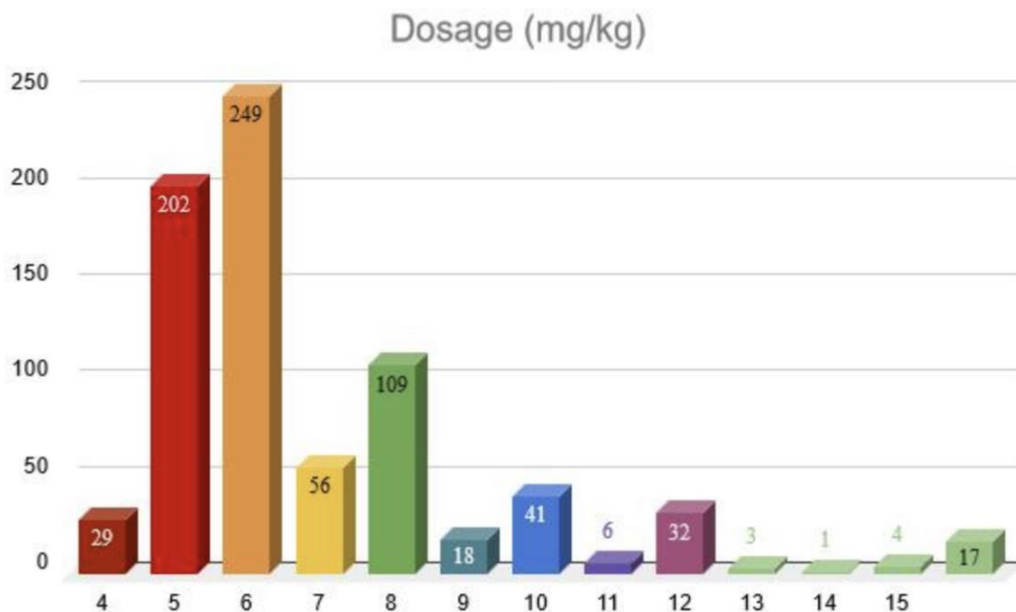
Hình 21. So sánh việc sử dụng dạng uống (viên hoặc viên nang) và dạng tiêm (tiêm dưới da) của GS-441524 để điều trị FIP cho mèo từ Cộng hòa Séc và Slovakia. Biểu đồ này lấy từ trang web FIP Warrior CZ/SK.

Success Rate by Drug Formulation



Hình 22. Không có sự khác biệt đáng kể về thành công điều trị bằng GS-441524 đường uống so với GS tiêm dưới da, nhưng lượng thuốc thực tế (mg) dùng qua đường uống trong mỗi liều cao gấp đôi lượng có trong cùng một liều GS tiêm. Biểu đồ này lấy từ trang web FIP Warrior CZ/SK.

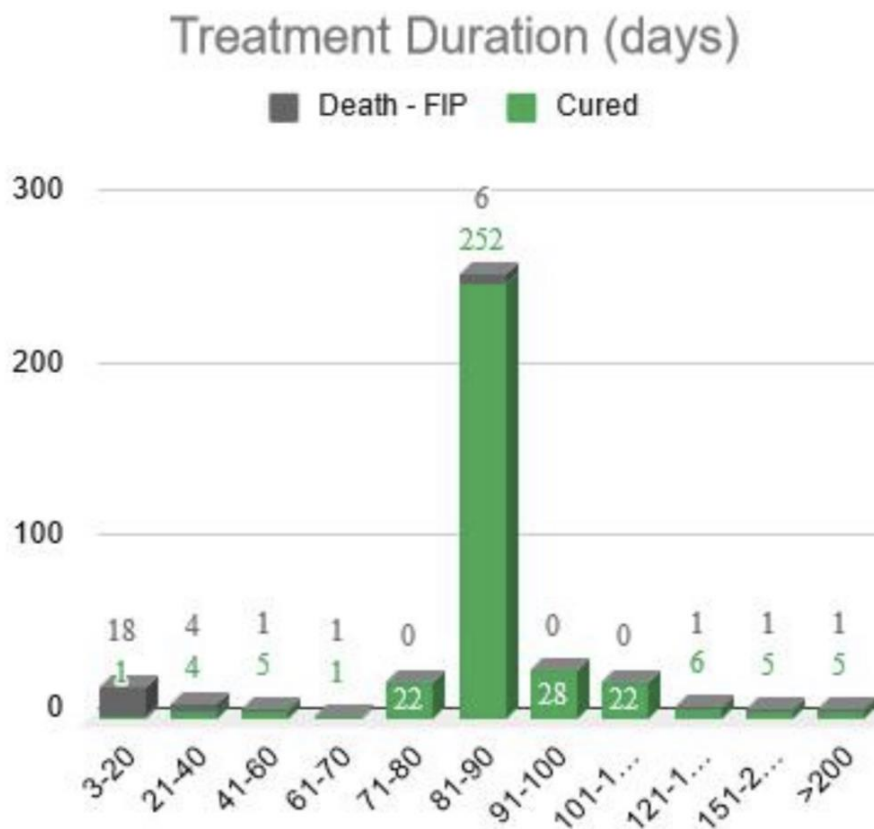
Liều lượng khuyến nghị của GS-441524 cho mèo bị FIP ướt hoặc khô và không có dấu hiệu về mắt hoặc thần kinh dựa trên dữ liệu thử nghiệm thực địa đã công bố là 4 mg/kg, tiêm dưới da (SC), mỗi ngày (q24h), tức là 4 mg/kg, SC, q24h trong 84 ngày (Pedersen và cộng sự, 2019). Liều khởi đầu được khuyến nghị này có xu hướng tăng dần theo thời gian lên 6 mg/kg SC mỗi 24 giờ (Hình 23). 8 mg/kg SC mỗi 24h là liều khởi đầu được khuyến nghị hiện nay cho mèo có các dấu hiệu về mắt và 10-12 mg/kg SC mỗi 24h cho mèo có các dấu hiệu thần kinh.



Hình 23. Liều lượng hàng ngày của GS-441524 được sử dụng để điều trị FIP ở mèo từ Cộng hòa Séc và Slovakia. Liều khởi đầu phổ biến là 6 mg/ngày với liều lượng cao hơn được yêu cầu ở một số con mèo dựa trên phản ứng với điều trị, dạng bệnh và khả năng tái phát sau khi điều trị có vẻ thành công. Các chế phẩm uống của GS-441524 thường được dán nhãn tương ứng với liều lượng

dùng cho thuốc tiêm nhưng chứa tới gấp đôi lượng ghi trên nhãn. Biểu đồ này lấy từ trang web FIP Warrior CZ/SK.

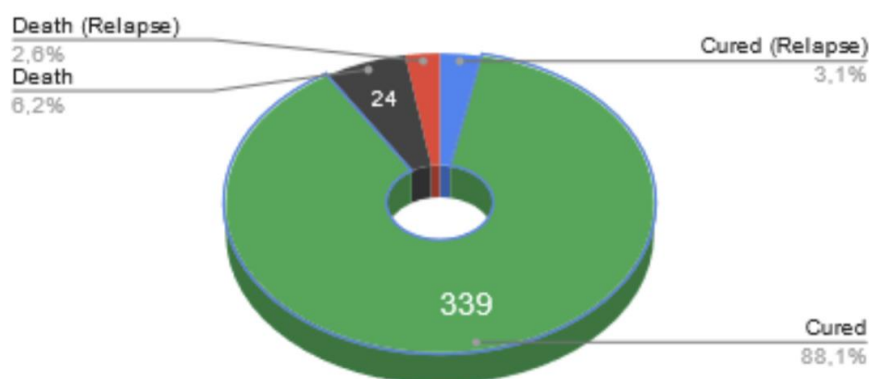
Thời gian điều trị tối ưu được xác định trong thử nghiệm thực địa ban đầu là 84 ngày (Pedersen và cộng sự, 2019). Một số trường hợp FIP ứót cấp tính đã đạt được hiệu quả điều trị trong 6-8 tuần, nhưng một số con mèo mất nhiều thời gian hơn 84 ngày. Như đã lưu ý trong hình 24, 72% số mèo được điều trị trong 81-90 ngày, 19% lâu hơn và chỉ 9% được điều trị trong thời gian ngắn hơn. Thật không may, không có một xét nghiệm đơn giản và chính xác nào để dự đoán khi nào sẽ có phương pháp chữa trị và quyết định ngừng điều trị dựa trên tình trạng sức khỏe hoàn toàn trở lại và các giá trị xét nghiệm máu bình thường. Những con mèo được điều trị trong thời gian dài hơn 100 ngày thường là những con cần liều GS lớn hơn 12 mg/kg mỗi ngày bằng cách tiêm hoặc liều uống tương đương, mèo bị bệnh tái phát trong thời gian theo dõi sau điều trị 12 tuần, mèo mắc bệnh thần kinh hoặc những con mèo có khả năng kháng GS-441524.



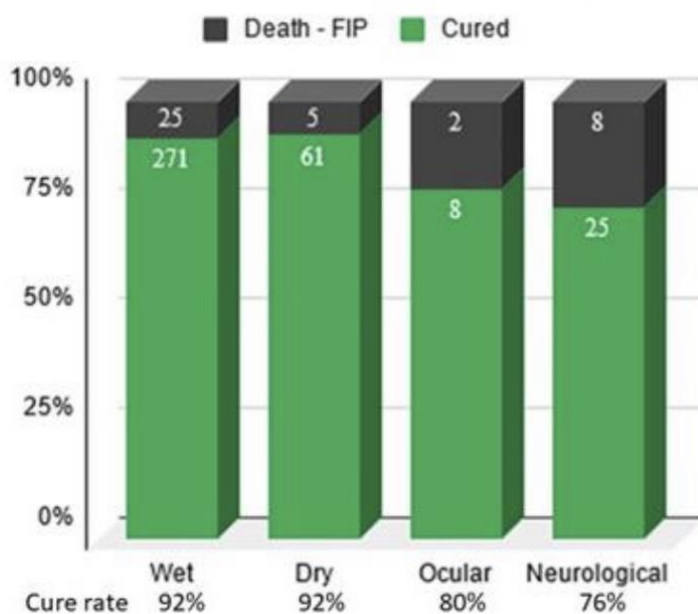
Hình 24. Thời gian điều trị GS-141524 ở 351 con mèo được điều trị thành công đối với tất cả các dạng FIP. Biểu đồ này lấy từ trang web FIP Warrior CZ/SK.

Tỷ lệ điều trị thành công đối với tất cả các dạng FIP ở mèo từ Cộng hòa Séc và Slovakia là 88,1% khi điều trị ban đầu, nhưng khi bao gồm 3,1% số mèo tái phát sau lần điều trị đầu tiên và được chữa khỏi bằng phương pháp điều trị bổ sung thì tỷ lệ thành công chung chỉ là trên 91% (Hình 24). Tỷ lệ khỏi bệnh này trùng khớp với tỷ lệ khỏi bệnh của các nhóm FIP Warrior khác (Jones và cộng sự, 2021). Thành công trong điều trị không khác nhau giữa những con mèo bị FIP ứót hoặc khô và không có biểu hiện liên quan đến mắt hoặc thần kinh (Hình 25). Tuy nhiên, tỷ lệ chữa khỏi ở mèo có liên quan đến mắt và thần kinh thấp hơn, lần lượt là 80% và 76% so với 92% đối với tất cả các dạng FIP khác (Hình 25).

Treatment Success Rate



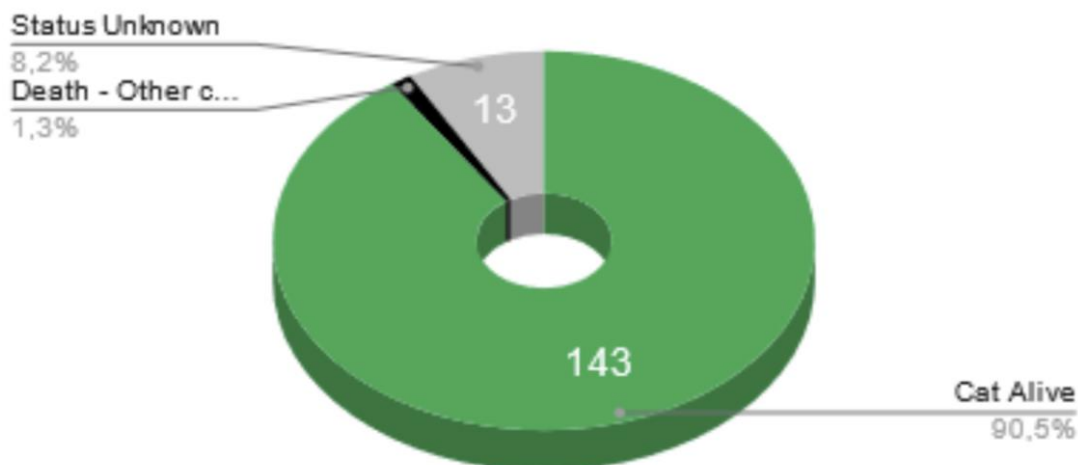
Hình 24. Điều trị ban đầu thành công ở 88,1% số mèo và 6,2% mèo chết hoặc chết do không đáp ứng với điều trị, lý do tài chính hoặc tác dụng phụ của điều trị. Thêm 5,7% số mèo tái phát sau lần điều trị ban đầu và khoảng tương đương số lượng mèo được chữa khỏi sau khi điều trị bổ sung hoặc chết. Biểu đồ này lấy từ trang web FIP Warrior CZ/SK.1



Hình 25. Tỷ lệ chữa khỏi ở những con mèo có biểu hiện FIP ướt hoặc khô và không có dấu hiệu về mắt hoặc thần kinh, và đối với những con mèo có biểu hiện bệnh về mắt hoặc thần kinh là đặc điểm chính của bệnh. Biểu đồ này lấy từ trang web FIP Warrior CZ/SK.

Những con mèo đã được điều trị thành công bệnh FIP đã được theo dõi trong thời gian 4-5 năm nếu bao gồm các trường hợp được công bố trong các thử nghiệm thực địa đầu tiên được báo cáo. Cho đến nay, chưa có trường hợp FIP tái phát hoặc tái phát trong nhóm thử nghiệm đầu tiên này. Số liệu về tỷ lệ sống sót sau một năm có sẵn từ quần thể nghiên cứu CZ/SK lớn hơn nhiều, cho thấy 90,5% số mèo vẫn khỏe mạnh sau một năm hoàn thành điều trị (Hình 26). Chỉ 1,3% trong số những con mèo này chết vì những nguyên nhân khác ngoài FIP và 8,2% trong nhóm thuần tập hiện không rõ tình trạng sức khỏe. Tỷ lệ mèo chết không rõ nguyên nhân thấp trong năm sau khi điều trị và phản ứng tích cực của chúng với việc điều trị cho thấy FIP đã được chẩn đoán chính xác.

Treatment - One Year After



Hình 26. Tình trạng sức khỏe của mèo một năm sau khi hoàn thành thành công việc điều trị bằng GS-441524. Biểu đồ này lấy từ trang web FIP Warrior CZ/SK.

EIDD-2801 (Molnupiravir) hiện đang được sử dụng tại hiện trường cho cả điều trị ban đầu và cho mèo có khả năng kháng GS-441524. EIDD-1931, dạng hoạt động của EIDD-2081, cần được nghiên cứu vì nó đã hết hạn bằng sáng chế và có thể sẵn sàng được chấp thuận để sử dụng cho động vật nếu thấy an toàn và hiệu quả. Nirmatrelvir, dạng uống của GC373 và có liên quan chặt chẽ với GC376, cũng cần được nghiên cứu để điều trị FIP có hoặc không có tăng cường ritonavir.

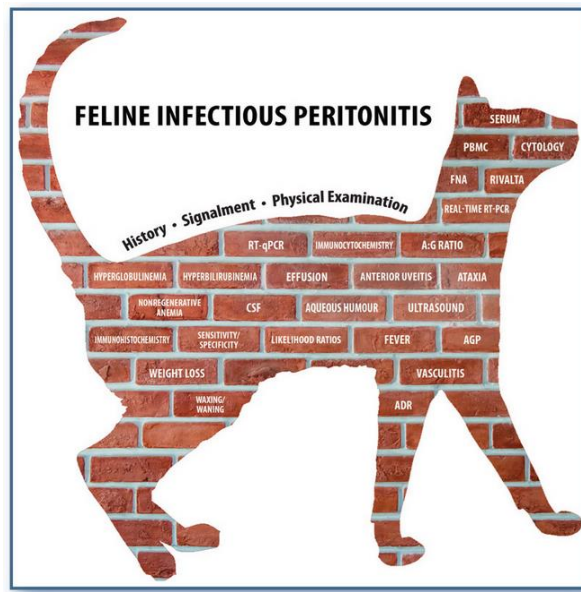
Link bài viết:

<https://ccah.vetmed.ucdavis.edu/sites/g/files/dgvnsk4586/files/inline-files/Review%20FIP%201963-2022%20final%20version%20April%202022.pdf>

Bài 2: Thách thức trong chẩn đoán FIP

Hầu hết các bác sĩ thú y đều nhận ra con mèo có biểu hiện tràn dịch ở lồng ngực hoặc ổ bụng có thể bị viêm phúc mạc nhiễm trùng ở mèo (FIP). Tuy nhiên, đối với những con mèo chỉ có biểu hiện viêm màng bồ đào, co giật hoặc có dấu hiệu không đặc hiệu thì sao? Việc chẩn đoán FIP trong những trường hợp này trở nên phức tạp hơn rất nhiều và có thể gây lẫn lộn.

Hình ảnh bên dưới nêu bật cách chẩn đoán FIP được thực hiện 'từng viên gạch', với mỗi viên gạch bổ sung sẽ làm tăng chỉ số nghi ngờ về căn bệnh này. Thông thường, không có một xét nghiệm hoặc dấu hiệu lâm sàng nào có thể chẩn đoán chính xác bệnh. Đối với hầu hết các trường hợp, cơ sở dữ liệu tối thiểu bao gồm sinh hóa, công thức máu toàn bộ và phân tích nước tiểu, cùng với xét nghiệm sao chép ngược ở mèo. Tuy nhiên, những kết quả kiểm tra này có thể hữu ích hoặc không hữu ích trong trường hợp FIP. Một trong những yếu tố làm cho FIP trở nên độc đáo là việc phân tích trên các mẫu máu không hữu ích trong hầu hết các trường hợp vì vi-rút thường chỉ hiện diện với số lượng thấp trong máu và thường không thể phát hiện được. Đặc điểm này đòi hỏi bác sĩ lâm sàng phải 'sáng tạo': kế hoạch chẩn đoán nào sẽ có tiềm năng lớn nhất trong việc cung cấp đủ các viên gạch riêng lẻ để chỉ ra FIP là nguyên nhân cơ bản cho bức tranh lâm sàng hiện tại.



Việc quyết định những mẫu nào, chẳng hạn như dịch dịch, mô (ví dụ, lấy bằng chọc hút bằng kim nhỏ hoặc sinh thiết cắt Trucut), dịch não tủy, thủy dịch hoặc huyết thanh, cần được lấy và phân tích sẽ phụ thuộc vào các dấu hiệu lâm sàng hiện tại và độ chính xác chẩn đoán tổng thể của xét nghiệm. Hơn nữa, các xét nghiệm chẩn đoán khác nhau do các phòng thí nghiệm giá trị tham chiếu có thể khác nhau ở chỗ một xét nghiệm PCR có thể không giống với xét nghiệm khác được thực hiện tại một phòng thí nghiệm khác. Mặc dù các xét nghiệm PCR cuối cùng xác định được một lượng rất nhỏ vi rút liên quan đến FIP, nhưng mỗi xét nghiệm được thiết kế để xác định một đột biến nhất định. Nếu đột biến cụ thể đó không xuất hiện ở vi-rút liên quan đến FIP cụ thể đó thì xét nghiệm sẽ âm tính giả. Đây là một thách thức khi đối phó với một loại virus dễ bị đột biến mỗi khi nhân lên.

Kiến thức của chúng tôi về virus đang tiếp tục phát triển thông qua nghiên cứu liên tục. Tuy nhiên, một điều phức tạp hơn nữa khi hiểu FIP là mặc dù chúng ta biết virus Corona ở mèo biến đổi nhưng điều này không nhất thiết có nghĩa là virus đột biến sẽ gây ra FIP. Các yếu tố khác đóng vai trò quan trọng - đặc biệt là virus đột biến làm thay đổi tính ái tính của tế bào và có khả năng sao chép, nhân lên một cách hiệu quả trong bạch cầu đơn nhân và đại thực bào, cho phép lây lan nhanh chóng

khắp cơ thể. Tiếp theo là việc kích hoạt các tế bào đơn nhân/đại thực bào bị nhiễm virus Corona ở mèo có liên quan đến FIP, dẫn đến sản xuất cytokine và kích hoạt hệ thống miễn dịch rõ rệt. Tuy nhiên, kết quả tải lượng virus có thể vẫn không thể phát hiện được bằng các xét nghiệm hiện tại.

Hướng dẫn vô giá dành cho các bác sĩ lâm sàng khi xử lý các biểu hiện lâm sàng khác nhau của FIP và các đặc điểm riêng của các xét nghiệm chẩn đoán hiện có được cung cấp trong Hướng dẫn chẩn đoán viêm phúc mạc truyền nhiễm AAFP/EveryCat năm 2022. Được biên soạn bởi một Nhóm gồm các chuyên gia, chúng chứa nhiều loại hình ảnh và nguồn bổ sung. Mặc dù tiêu chuẩn vàng của một xét nghiệm chẩn đoán duy nhất vẫn khó nắm bắt, những hướng dẫn này cung cấp các phương tiện tốt nhất hiện có để chẩn đoán FIP ở bệnh nhân của bạn.

Bài 3: Hướng dẫn chẩn đoán viêm phúc mạc nhiễm trùng ở mèo 2022 AAFP

Tầm quan trọng trong lâm sàng: Viêm phúc mạc (màng bụng) nhiễm trùng ở mèo (FIP) là một trong những bệnh truyền nhiễm quan trọng nhất và gây chết ở mèo, mèo nhỏ hơn 2 năm tuổi là lứa tuổi dễ bị tổn thương. FIP gây ra bởi virus corona mèo (FCoV). Các cơ sở thú y ước tính rằng khoảng 0,3% đến 1,4% trường hợp mèo chết là do FIP gây ra.

Xét nghiệm và giải thích: hầu như các Bác sỹ thú y (BSTY) đều sẽ gặp các ca bệnh FIP. Chẩn đoán FIP là một thử thách do thiếu các biểu hiện lâm sàng đặc trưng hoặc những thay đổi trong kết quả xét nghiệm đặc trưng, đặc biệt là khi không có biểu hiện tràn dịch. Hiểu đúng về độ nhạy và độ đặc hiệu, giá trị tiên lượng của từng xét nghiệm cũng như độ chính xác của khả năng mắc bệnh và độ chính xác của chẩn đoán là quan trọng khi xây dựng một hồ sơ bệnh án FIP. Trước khi tiến hành bất cứ xét nghiệm chẩn đoán, BSTY phải trả lời câu hỏi tại sao làm xét nghiệm và xét nghiệm đó có ý nghĩa gì? Cuối cùng, phương pháp chẩn đoán FIP phải phù hợp với với biểu hiện đặc hiệu của từng cá thể mèo.

Liên quan: bệnh sẽ gây tử vong khi không điều trị, khả năng xác định chẩn đoán chính xác là rất quan trọng. BSTY phải hỏi về tiền sử, dấu hiệu lâm sàng, thăm khám lâm sàng toàn diện để lựa chọn xét nghiệm để xây dựng chỉ số nghi ngờ theo kiểu đặt từng viên gạch một. Nghiên cứu đã chứng minh hiệu quả của thuốc điều trị kháng virus trong điều trị FIP, nhưng những phẩm này không hợp pháp tại nhiều nước vào thời điểm này. Nhóm chuyên gia khuyến khích các BSTY xem xét tài liệu và cập nhật các thử nghiệm lâm sàng cũng như thuốc mới được phê duyệt

Từ khóa chính: viêm phúc mạc truyền nhiễm ở mèo. FIP, FCoV, coronavirus mèo, chẩn đoán, tràn dịch, kháng thể, nhiễm trùng, dịch, xét nghiệm máu, phân tích, tế bào học, Rivalta, AFAST, sàng lọc, mẫu xét nghiệm, tổn thương, virus, RNA, virus RNA, PCR, xét nghiệm PCR.

Nội dung

- ❖ Giới thiệu
- ❖ Đặc điểm của Coronavirus ở mèo
- ❖ Dịch tế học nhiễm Coronavirus mèo
- ❖ Sinh bệnh học của FIP
- ❖ Chẩn đoán FIP
- ❖ Nguy cơ và tiền sử
- ❖ Thăm khám lâm sàng
- ❖ Chẩn đoán phân biệt
- ❖ Các xét nghiệm chẩn đoán
 - Phân tích dịch trong tràn dịch
 - Chẩn đoán hình ảnh
 - Mô bệnh học
 - Xét nghiệm ghi nhận acid nucleic của virus
 - Xét nghiệm ghi nhận kháng nguyên của virus
 - Xét nghiệm kháng thể chống lại FCoV
- ❖ Tóm tắt về các xét nghiệm chẩn đoán FIP
- ❖ Điểm quan trọng

1. Giới thiệu

Viêm phúc mạc truyền nhiễm ở mèo (FIP) lần đầu tiên được mô tả như một thực thể bệnh cụ thể vào năm 1963 bởi Tiến sĩ Jean Holzworth và các đồng nghiệp tại Bệnh viện Động vật Angell Memorial ở Boston, Hoa Kỳ. FIP thường xảy ra ở mèo có nguồn gốc từ trại nuôi mèo, nơi trú ẩn và nhóm nuôi dưỡng/cứu hộ, vì tỷ lệ nhiễm vi-rút corona ở mèo (FCoV) cao ở những con mèo sống trong điều kiện đông đúc. Những con mèo gần đây đã trải qua một căng thẳng cũng có nhiều khả năng phát triển FIP hơn. Ngoài ra, mèo con (dưới 2 tuổi) đặc biệt dễ bị tổn thương.

FIP là một trong những bệnh truyền nhiễm quan trọng ở mèo, gần như mọi bác sĩ thú y đều sẽ gặp trong thực hành lâm sàng, đặc biệt là khi làm tại chỗ trú ẩn, hoặc các nhóm hồi cứu hoặc chỗ phối giống. Nhiều trường hợp phức tạp hơn thường thấy bởi các chuyên gia và tại các bệnh viện của trường đại học. Ước tính khoảng 0,3% đến 1,4% số ca tử vong ở mèo tại các cơ sở thú y là do FIP gây ra. FIP có thể khó chẩn đoán do thiếu các dấu hiệu lâm sàng đặc trưng hoặc thay đổi trong xét nghiệm, đặc biệt là khi không có tràn dịch. Tuy nhiên, bệnh gây tử vong khi không được điều trị nên khả năng chẩn đoán chính xác là rất quan trọng.

Hướng dẫn của AAEP 2022 đưa ra bởi các chuyên gia về điều trị nội khoa để cung cấp cho BSTY các thông tin cần thiết để giúp họ có khả năng ghi nhận biểu hiện của FIP.

FIP đã từng được coi là một chẩn đoán cuối cùng (nghĩa là bệnh không có khả năng điều trị). Nghiên cứu đã chứng minh hiệu quả của thuốc kháng vi-rút mới trong điều trị FIP, nhưng những sản phẩm này không có sẵn hợp pháp ở nhiều quốc gia vào thời điểm này. Bác sĩ thú y được khuyến khích xem xét tài liệu và cập nhật thông tin về các thử nghiệm lâm sàng và phê duyệt thuốc mới.

2. Đặc điểm của coronavirus mèo

FIP là do FCoV gây ra.

FCoV là các vi rút axit ribonucleic chuỗi (+) (RNA) có vỏ, đặc trưng bởi các gai giống như cụm nhô ra khỏi bề mặt của chúng và có bộ gen RNA vi rút lớn bất thường (xem hình 1 bổ sung). Chúng thuộc bộ Nidovirales, họ Coronaviridae và phân họ Coronavirinae.

Coronavirinae được chia thành bốn loại dựa trên đặc điểm di truyền và tính kháng nguyên: alpha (α) -, beta (β) -, gamma (γ) - và delta (δ) - CoV. FCoV thuộc giống α -coronavirus và khác xa về mặt phân loại với SARS-CoV-2, một thành viên của giống β -coronavirus và là tác nhân gây bệnh coronavirus 2019 (CoVID-19). FCoV xảy ra ở hai kiểu kháng nguyên bề mặt (type I và II), bao gồm nhiều chủng.

Các kháng nguyên bề mặt của FCoV khác nhau ở phản ứng trung hòa kháng thể và có trình tự protein ở gai (S) riêng biệt. Loại II ít phổ biến hơn ở hầu hết các quần thể mèo so với loại I, và có khả năng bắt nguồn từ sự tái tổ hợp giữa FCoV loại I và coronavirus ở chó (xem hình bổ sung 2). Trong khi kiểu huyết thanh II sử dụng thụ thể aminopeptidase-N của mèo có trên nhung mao ruột để xâm nhập tế bào, thì thụ thể tế bào cho serotype I vẫn chưa được biết. Kháng nguyên bề mặt II FCoV là dễ dàng phát triển trong nuôi cấy tế bào, trong khi serotype I FCoV rất khó nuôi cấy.

FCoV xuất hiện dưới dạng hai loại sinh học/bệnh khác nhau, khác nhau về độc lực: một chủng vô hại **không đột biến** (còn được gọi là coronavirus đường ruột ở mèo [FECV]), rất phổ biến trong quần thể nhiều mèo và một chủng có độc lực **đột biến** (còn gọi là vi rút viêm phúc mạc truyền nhiễm ở mèo [FIPV]), gây ra FIP. Sự lây nhiễm luôn liên quan đến kiểu gen không đột biến, nhưng ở một tỷ lệ nhỏ mèo bị nhiễm FCoV (7–14% trong môi trường có nhiều mèo), một đột biến tự phát sẽ xảy ra ở từng con mèo dẫn đến thay đổi tính hướng tế bào từ tế bào ruột thành tế bào hướng ái lực đối với bạch cầu đơn nhân/đại thực bào. Sự chuyển đổi kiểu gen này là một sự kiện quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của FIP. Các chủng FCoV không đột biến và đột biến từ cùng một môi trường có liên quan >99%, nhưng khác nhau về độc lực. (Đoạn này mình sẽ giải thích một chút,

FCoV không đột biến thì có ái lực với tế bào ruột nên nó sẽ được thải ra phân, gây ra truyền bệnh giữa các con mèo, trong khi đó chủng đột biến (FIP) thì hướng đến các tế bào bạch cầu cụ thể là bạch cầu đơn nhân và đại thực bào nên nó không thải ra môi trường nên không có tính lây truyền cho con mèo khác).

3. Dịch tễ học nhiễm coronavirus mèo

FCoV được tìm thấy trên toàn cầu và phổ biến ở hầu hết các quần thể mèo. Nó có khả năng lây nhiễm cao và lây lan hiệu quả qua đường lây truyền qua đường phân-miệng, cho phép tỷ lệ phổ biến cao trong môi trường nhiều mèo, chẳng hạn như trại nuôi mèo, cơ sở trú ẩn/cứu hộ và nuôi động vật trong điều kiện thiếu thốn. Đặc biệt, nhiễm FCoV phổ biến khi điều kiện sống đông đúc, dùng chung khay vệ sinh và bát ăn (xem hình 3 bổ sung).

Trong một nghiên cứu, PCR phiên mã ngược định lượng (RT-qPCR) đã xác định tỷ lệ FCoV là 77% ở 179 con mèo từ 37 trạm cứu hộ động vật của Đức. Không có loại nào trong số 37 trạm cứu hộ được thử nghiệm không có FCoV. Một vài nghiên cứu khác về việc phát tán FCoV trong các trại nuôi mèo hoặc chỗ trú ẩn đơn lẻ đã cho thấy tỷ lệ lây nhiễm từ 74% đến 100%. Trong một cuộc điều tra về mèo trước và sau khi được đưa vào trạm cứu hộ của mèo ở California, Hoa Kỳ, tỷ lệ lây nhiễm chung của FCoV tùy theo nhập viện là 33% ở tất cả các con mèo và 90% ở mèo con và mèo nhỏ dưới 56 tuần tuổi; tỷ lệ lưu hành bệnh tăng lên đáng kể, đặc biệt là ở mèo trưởng thành, khi chúng được nhốt cùng nhau trong môi trường trong trạm cứu hộ.

Ban đầu, khi một con mèo bị nhiễm FCoV, vi-rút sẽ nhân lên trong các tế bào biểu mô trụ hoàn chỉnh (trưởng thành) ở đỉnh của các nhung mao của ruột non, từ đoạn xa tá tràng đến manh tràng. Ở một số con mèo, sự lây nhiễm dai dẳng của các tế bào biểu mô trụ đại tràng xảy ra (xem hình bổ sung 4a). Mèo bắt đầu thải vi rút trong vòng 7 ngày đầu tiên, thường sớm nhất là sau 2–3 ngày sau khi nhiễm bệnh và thường tiếp tục thải vi rút trong vài tuần, với một số con mèo thải vi rút lên đến 18 vài tháng hoặc thậm chí suốt đời. Lượng vi-rút thải ra đặc biệt cao trong giai đoạn đầu của nhiễm trùng; ở hầu hết mèo, tải lượng vi-rút sau đó giảm dần và việc phát tán có thể dừng hoàn toàn, nhưng tất cả vẫn dễ bị tái nhiễm và sau đó sẽ lại thải virus lại. Rất ít con mèo dường như có khả năng đề kháng và không bao giờ thải vi-rút.

Mèo con trong môi trường nhiều mèo nơi lưu hành FCoV thường bị nhiễm bệnh trong những tuần đầu tiên sau khi sinh; thực tế, nhiễm FCoV đã được chứng minh ở mèo con từ 2–4 tuần tuổi. Những ca nhiễm trùng ban đầu này đã đặt ra câu hỏi về hiệu quả bảo vệ bằng kháng thể của mẹ; mặc dù, cai sữa sớm cho mèo con là không được khuyến cáo.

Mèo con dưới 1 tuổi có khả năng thải FCoV cao hơn 2,5 lần so với mèo trưởng thành và mèo con thường thải ra lượng vi rút cao hơn đáng kể so với mèo già. Lượng vi rút phát tán cao ở mèo con dưới 6 tháng tuổi có thể được giải thích là do sự yếu ớt của hệ thống miễn dịch của chúng, cho phép vi-rút nhân lên một cách hiệu quả. Tải lượng vi-rút cao hơn ở mèo con cho thấy mức độ sao chép vi-rút cao hơn và do đó, tăng nguy cơ đột biến FCoV thành kiểu gen độc lực hơn.

Kết quả của nhiễm FCoV nguyên phát

Ba bối cảnh đã được ghi nhận liên quan tới nhiễm FCoV nguyên phát:

- ❖ Mèo đề kháng khá cao, nhanh chóng thải hoặc không bao giờ thải virus (khoảng 5%)
- ❖ Mèo thải virus mức độ hấp trong vòng 2-3 tháng hoặc dài hơn, và chỉ thải từng đợt (khoảng 7-8%)
- ❖ Mèo liên tục thải virus với số lượng lớn (khoảng 10-15%)

Do tốc độ đột biến cao của FCoV, những con mèo bị nhiễm bệnh đã thải ra một nhóm quần thể vi rút có liên quan đến di truyền nhưng khác biệt, được gọi là quần thể đột biến hoặc đám đột biến. Những con mèo bị nhiễm bệnh có thể liên tục bị tái nhiễm với cùng hoặc các chủng FCoV khác nhau. Một số nghiên cứu ở trạm cứu hộ và các môi trường nhiều mèo khác đã chứng minh rằng ít nhất một con mèo thải FCoV ở bất kỳ thời điểm nào. Trong nghiên cứu nói trên về mèo trước và sau khi được đưa vào nơi trú ẩn ở California, FCoV thải ra đã tăng gấp 10 đến 1 triệu lần ở một số con mèo chỉ sau một tuần ở nơi trú ẩn. Do sự hiện diện phổ biến của FCoV trong môi trường nhiều mèo, ưu tiên hàng đầu là ngăn ngừa nhiễm FCoV – và do đó ngăn ngừa khả năng phát triển FIP – ở mèo con và mèo có nguy cơ nhiễm bệnh cao, nếu có thể, bằng cách xác định những con mèo thải FCoV dai dẳng.

Để phát hiện đối tượng thải FCoV trong những tình huống này, mỗi con mèo phải trải qua một loạt ít nhất ba xét nghiệm RT-qPCR trong phân để tìm FCoV trong khoảng thời gian từ 1 tuần đến 1 tháng. Mặc dù hầu hết những con mèo bị nhiễm FCoV ít độc lực hơn đều không có triệu chứng và không cần điều trị, nhưng một số con có thể phát triển các dấu hiệu lâm sàng ở đường tiêu hóa (ví dụ: nôn mửa nhẹ và/hoặc tiêu chảy). Nếu có, những dấu hiệu này thường tự giới hạn và diễn ra trong thời gian ngắn. Tuy nhiên, ở một số ít mèo, bệnh tiêu chảy có thể kéo dài hàng tuần đến nhiều tháng. Một nghiên cứu xem xét mầm bệnh đường ruột ở mèo ở 100 con mèo trú ẩn cho thấy FCoV là mầm bệnh duy nhất trong số 12 mầm bệnh đường ruột được xác định phổ biến hơn đáng kể ở mèo bị tiêu chảy so với mèo bình thường (lần lượt là 58% và 36%).

**Bảng
1.****Các yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến sự phát triển FIP**

Yếu tố nguy cơ	Ví dụ
Nguồn gốc	<ul style="list-style-type: none">❖ Từ môi trường có tải lượng FCoV cao
Tiền sử	<ul style="list-style-type: none">❖ FIP chẩn đoán ở cùng trong gia đình hoặc nhóm mèo cùng huyết thống❖ Điều trị ức chế miễn dịch❖ Nhận nuôi hoặc mua lại từ trạm cứu hộ, trại nuôi mèo hoặc trung tâm tìm kiếm chủ nuôi cho mèo.❖ Sự kiện gây stress gần đây<ul style="list-style-type: none">- Phẫu thuật- Vaccin- Bệnh đường tiêu hóa- Bệnh đường hô hấp trên- Du lịch, đi ra nước ngoài, đến các show trình diễn của mèo- Thành viên mới trong nhà (trẻ em, hoặc thú cưng), chuyển nhà
Nguy cơ	<ul style="list-style-type: none">❖ Tuổi phơi nhiễm với FCoV (chủng sinh học ít độc lực): <2 tuổi❖ Giới: Mèo đực chưa thiến❖ Giống: Mèo thuần chủng ví dụ Bengals, Birman
Tình trạng sức khỏe	<ul style="list-style-type: none">❖ Đồng nhiễm (FIV, FeLV) hoặc bệnh hiện mắc phải❖ Ức chế miễn dịch
Tình trạng chỗ ở	<ul style="list-style-type: none">❖ Nhà nhiều mèo❖ Liên tục mèo mới tới❖ Thời gian ở kéo dài khác nhau trong môi trường nhiều mèo❖ Trộn lẫn mèo ở các lứa tuổi❖ Số lượng mèo nuôi chung quá lớn (>5 mèo)

4. Cơ chế bệnh sinh của FIP

Bộ gen của coronavirus sở hữu mức độ biến đổi di truyền cao do tỷ lệ lỗi RNA polymerase cao và do đó, dễ bị đột biến gen. Đột biến ở một con mèo dẫn đến sự chuyển đổi tính hướng tế bào (biểu mô đường tiêu hóa thành bạch cầu đơn nhân/đại thực bào) và sự lây nhiễm của bạch cầu đơn nhân/đại thực bào là rất quan trọng đối với sự lan toàn thân của FCoV (xem hình bổ sung 4b). Chỉ riêng sự xâm nhập của bạch cầu đơn nhân/đại thực bào **không đủ** để phát triển thành FIP; có khả năng, các đột biến dẫn đến sự sao chép bền vững và hiệu quả bên trong và hoạt hóa các tế bào đơn nhân/đại thực bào là bắt buộc (xem bảng 'điều kiện tiên quyết'). Các chủng FCoV từ những con mèo khác nhau mắc FIP trong cùng một gia đình hầu hết đều biểu hiện các đặc điểm di truyền độc nhất, chứng minh rằng những loại vi-rút này phát triển độc lập ở từng con mèo.

Cho đến nay, các đột biến virus cụ thể dẫn đến chuyển đổi kiểu gen vẫn chưa được xác định. Hai dạng đa hình của nucleotide đơn trong các gen mã hóa peptide tổng hợp của protein S, dẫn đến thay đổi axit amin (M1058L và S1060A), ban đầu được chứng minh là có liên quan đến việc chuyển đổi kiểu gen; tuy nhiên, sau đó chúng được đề xuất chỉ ra sự lây lan toàn thân của FCoV bất kể sự phát triển của FIP (nghĩa là cũng được xác định ở những con mèo khỏe mạnh; xem tập bổ sung 5a).

Điều kiện tiên quyết cho phát triển thành FIP ở mèo nhiễm FCoV

- ❖ Đột biến nội sinh của FCoV ở mỗi cá thể mèo chuyển ái lực của FCoV từ tế bào biểu mô đường tiêu hoá sang bạch cầu mono/đại thực bào.
- ❖ Độc lực của FIP liên quan FCoV là khả năng sao chép hiệu quả ở trong bạch cầu mono, do đó cho phép nhanh chóng lan rộng ra toàn thân
- ❖ Hoạt động đại thực bào, bạch cầu mono chứa FCoV liên quan tới độc lực của FIP đến chủ yếu tạo ra các cytokin và hoạt hoá hệ thống miễn dịch

5. Chẩn đoán FIP

Chẩn đoán FIP có thể đơn giản nếu một con mèo có dấu hiệu điển hình (Bảng 1) và kèm tràn dịch, vì các xét nghiệm sử dụng dịch trong khoang cơ thể thường có giá trị tiên đoán dương tính (PPV) cao hơn nhiều so với xét nghiệm máu. Tuy nhiên, nếu không có tràn dịch, chẩn đoán có thể trở nên khá khó khăn do sự đa dạng và không đặc hiệu của các dấu hiệu lâm sàng có thể xảy ra. FIP có thể biểu hiện bằng các dấu hiệu toàn thân hoặc dấu hiệu liên quan cụ thể đến các cơ quan liên quan và có hoặc không có sốt. Một nghiên cứu ghi nhận sốt chỉ ở 56% số mèo bị FIP và sốt thậm chí còn ít phổ biến hơn ở những con mèo không bị tràn dịch.

Một số con mèo bị FIP không có các bất thường về sinh hóa 'điển hình' cho FIP (tăng protein máu, tăng globulin máu, giảm albumin máu, tăng bilirubin máu). FIP thậm chí có thể không nằm trong danh sách chẩn đoán phân biệt trong các trường hợp không phù hợp với các thông tin điển hình của FIP (ví dụ: con mèo già từ một hộ gia đình chỉ có một con mèo). Các dấu hiệu không điển hình của FIP cũng có thể bị bỏ sót khi có bệnh lý khác đi kèm.

Khả năng chẩn đoán chính xác hoặc có chỉ số nghi ngờ chính xác tiên lượng cho cái chết của một con mèo bị FIP là trọng tâm của nhiều nghiên cứu. Để đi đến chẩn đoán FIP, bác sĩ thú y phải xem xét tiền sử của từng bệnh, nguy cơ và khám lâm sàng, đồng thời chọn các xét nghiệm chẩn đoán và loại mẫu phù hợp, để tăng chỉ số nghi ngờ theo cách 'đặt từng viên gạch một' (Hình 1).

Khi theo đuổi chẩn đoán FIP, các phương thức xét nghiệm giống hoặc khác nhau có thể được thực hiện trên nhiều loại mẫu khác nhau, bao gồm máu (máu toàn phần, huyết thanh, huyết tương,

tế bào đơn nhân máu ngoại vi [PBMCs]), tràn dịch (ngực, bụng, màng ngoài tim) , mô, dịch não tủy (CSF), thủy dịch và/hoặc dịch hút ra bằng kim nhỏ (FNA) và sinh thiết.

6. Nguy cơ và tiền sử

Cơ chế bệnh sinh của FIP rất phức tạp và tính nhạy cảm với FIP ở từng con mèo liên quan đến sự tương tác giữa các yếu tố độc lực của vi rút, các yếu tố vật chủ như đặc điểm di truyền, tuổi của mèo tại thời điểm tiếp xúc với FCoV, các bệnh kèm và/hoặc các yếu tố gây căng thẳng khác tại một thời điểm mèo nhỏ đang chiến đấu với nhiễm FCoV. Các yếu tố vật chủ có thể ảnh hưởng đến tình trạng hệ thống miễn dịch của mèo, bao gồm sự đa dạng của phức hợp tương hợp mô chính (MHC) (tạo ra protein để trình diện kháng nguyên trên bề mặt tế bào), sản xuất cytokine và quá trình chết theo chương trình của tế bào lympho. Ví dụ, các khía cạnh của MHC II có thể ảnh hưởng đến chất lượng của phản ứng miễn dịch. Ngoài ra, mối liên hệ giữa các chuỗi đơn nucleotide đa dạng liên quan đến thụ thể và cytokine và tăng tính nhạy cảm với FIP đã được đề xuất.

Một số yếu tố nguy cơ đối với sự phát triển của FIP, liên quan đến nguy cơ và tiền sử của mèo, đã được xác định (như được liệt kê trong Bảng 1 và được nêu dưới đây).

❖ Nuôi chung nhiều mèo

Trong môi trường nhiều mèo, có tới 12% số mèo bị nhiễm FCoV sẽ phát triển FIP và nguồn gốc từ môi trường nhiều mèo rõ ràng là một yếu tố nguy cơ quan trọng. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu, gần hai phần ba số mèo được chẩn đoán mắc FIP đang sống trong các hộ gia đình có một hoặc hai con mèo tại thời điểm chẩn đoán (có thể giải thích là do đã tiếp xúc trước đó và nhiễm FCoV trong thời gian dài trước khi chuyển đến hộ gia đình mới và sau đó phát triển thành FIP

❖ Tuổi

FIP ảnh hưởng lớn đến mèo dưới 2 tuổi. Các nghiên cứu ở Úc và Bắc Carolina, Hoa Kỳ đã báo cáo rằng 55% và 67%, tương ứng, mèo bị FIP dưới 2 tuổi.

❖ Giới tính và tình trạng thiến

Một số nghiên cứu đã phát hiện ra khuynh hướng FIP ở mèo đực. Ngoài ra, một số nghiên cứu đã ghi nhận nguy cơ gia tăng đối với mèo chưa thiến, đặc biệt là mèo đực.

❖ Giống

Mèo thuần chủng chiếm tỷ lệ khá cao trong số những con mèo mắc bệnh FIP và tính nhạy cảm di truyền đối với căn bệnh này đã được thảo luận ở những con mèo phả hệ. Trong nghiên cứu ở Bắc Carolina, FIP có mặt ở gần 1,3% số mèo thuần chủng so với 0,35% của những con mèo lai; 71% số mèo trong quần thể nghiên cứu ở Úc mắc bệnh FIP là thuần chủng. FIP dường như ảnh hưởng đến một số dòng mèo có huyết thống trong gia đình, và một số giống nhất định dường như có xu hướng nhiều hơn/ít hơn hoặc đại diện quá/thiếu biểu hiện, mặc dù các phát hiện khác nhau giữa các nghiên cứu của từng quốc gia.(xem tập tin bổ sung 7).

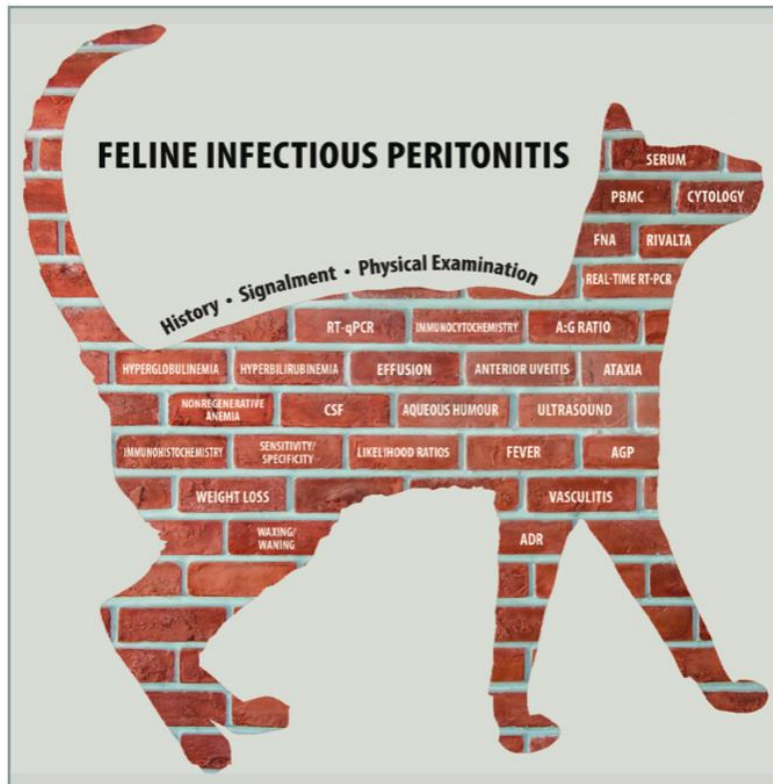
❖ Căng thẳng

Căng thẳng cũng được cho là làm tăng nguy cơ phát triển FIP. Trong một nghiên cứu, sự việc căng thẳng cụ thể trước đó đã được ghi nhận ở 56,7% số mèo được chẩn đoán mắc FIP. Nếu FIP nằm trong danh sách chẩn đoán phân biệt, việc đánh giá các yếu tố rủi ro thông qua bảng câu hỏi chi tiết về bệnh sử, bao gồm các yếu tố gây căng thẳng gần đây, là bước đầu tiên đặc biệt quan trọng trong quá trình chẩn đoán. Một bảng câu hỏi về tiền sử liên quan đến sức khỏe để hỗ trợ quá trình này được cung cấp dưới thành tệp bổ sung.

❖ Retroviruses: virus sao chép ngược

Nhiễm virus sao chép ngược có thể là một yếu tố rủi ro đối với FIP. Một nghiên cứu đã chỉ ra mối liên quan giữa nhiễm vi-rút gây suy giảm miễn dịch ở mèo (FIV) và tăng nguy cơ mắc FIP.

Trước khi vắc-xin cho vi-rút cho bệnh bạch cầu ở mèo (FeLV) ra đời vào những năm 1970/1980, 30–50% mèo mắc bệnh FIP đồng thời mắc FeLV.



Hình 1. Thiết lập chẩn đoán cho FIP. Bác sỹ thú y phải cân nhắc tiền sử, nguy cơ và ghi nhận trong khám lâm sàng, sau đó là lựa chọn test chẩn đoán và lấy mẫu xét nghiệm dựa trên những điều này, để xây dựng chi số ngờ từng viên gạch một

Vicki Thayer and Susan Gogolski, based on Melissa Kennedy's diagnostic brick wall

7. Thăm khám lâm sàng

Mèo bị FIP thường có các dấu hiệu lâm sàng không đặc hiệu như chán ăn, thờ ơ, sốt từng cơn (thường không đáp ứng với thuốc kháng sinh), nổi hạch và sụt cân hoặc đối với mèo con, không tăng cân (Bảng 2). Những dấu hiệu lâm sàng không đặc hiệu này có thể xảy ra bất kể có tràn dịch hay không, và có thể được chủ nuôi kể lại hoặc, đặc biệt là trong giai đoạn đầu của bệnh, được ghi nhận khi khám.

Bảng 2. Dấu hiệu lâm sàng liên quan đến FIP	
Hệ cơ quan	Dấu hiệu lâm sàng
Không đặc hiệu	❖ Thờ ơ, chán ăn, sụt cân (hoặc không thể tăng cân/ tăng trưởng còi cọc) không phát triển khỏe mạnh, sốt (sốt từng cơn, thường nhỏ hơn 40 độ) vàng da, hạch lympho, da niêm mạc nhạt màu

Bảng 2. Dấu hiệu lâm sàng liên quan đến FIP	
Hệ cơ quan	Dấu hiệu lâm sàng
Bụng	❖ Chướng, báng (dịch trong ổ bụng) khối u ổ bụng (thành ruột cứng hoặc bệnh lý hạch bạch huyết ở chỗ nối hồi-manh tràng), tiêu chảy, lớn hạch lympho (viêm hạch hoại tử tế bào hạt)
Hô hấp	❖ Khó thở, thở nhanh
Tim mạch	❖ Tràn dịch màng ngoài tim, suy tim (tràn dịch xung quanh tim)
Sinh sản	❖ Bìu lớn (tràn dịch), cương dương kéo dài (dương vật liên tục cứng)
Thần kinh	❖ Co giật, thái độ/hành vi bất thường (đăng trí, hành vi hung hăng, lẫn trốn/thay đổi thói quen) triệu chứng tiền đình trung ương (rung giật nhãn cầu, nghiêng đầu, quay vòng, đờ đẫn, phản ứng tư thế không đầy đủ, kích thích đồng tử không đều, thất điều (mất điều hòa vận động), liệt nửa hoặc một phần tư người, mất phối hợp, tăng cảm giác, liệt (chân trước, thần kinh sinh ba, mặt, thần kinh tọa) mù vỏ não
Mắt	❖ Viêm màng bồ đào trước +/- sau, viêm võng mạc, mù, xuất huyết tiền phòng, viêm quanh mạch máu, tích tụ dịch (bong võng mạc), mù tiền phòng, dịch xuất tơ huyết, đốm giác mạc (do sự lắng đọng tế bào), méo đồng tử, bất đồng kích thước đồng tử, thay đổi màu sắc màu mắt (móng mắt).
Da	❖ Hoại tử thượng bì nhiễm độc, sẩn trong da, dấu hiệu lâm sàng của viêm mạch/ tĩnh mạch, hội chứng da dễ rách

Sự khác biệt giữa FIP 'ướt' và 'khô' là không được sử dụng vì đây không phải là hai thực thể bệnh khác nhau. Mặc dù sự khác biệt giữa các dạng FIP 'tràn dịch' (không nhu mô) và 'không tràn dịch' (nhu mô) (thuật ngữ đã được sử dụng trong thời gian trước) rất quan trọng cho mục đích chẩn đoán, ban đầu mèo có biểu hiện FIP không tràn dịch thường sẽ phát triển tràn dịch ở giai đoạn sau. Hơn nữa, các tổn thương hạt (bạch cầu) được tìm thấy khi khám nghiệm tử thi ở những con mèo có biểu hiện FIP tràn dịch.

Vì FIP dễ chẩn đoán hơn khi có tràn dịch, nên siêu âm lặp lại nên được thực hiện để tìm các vị trí tràn dịch nhỏ ở bụng hoặc ngực có thể được lấy mẫu để phân tích tế bào học (xem phần sau).

Do biểu hiện lâm sàng của FIP rất đa dạng (xem Hình 2–13 trong bảng ‘nhiều biểu hiện của FIP’), nên việc thăm khám toàn diện là điều cần thiết (Hình 14). Sốt nhẹ ở mèo con khỏe mạnh có thể là dấu hiệu đầu tiên của bệnh. Do đó, mèo con nên được đo thân nhiệt theo cách dễ chịu với mèo (ví dụ: nhiệt kế đo ở tai; Hình 14a) trong các lần thăm khám cho mèo con.

FIP thường dẫn đến tăng tính thấm thành mạch, tiết dịch ra khỏi lòng mạch và tạo thành tràn dịch giàu protein. Tràn dịch là thay đổi điển hình nhất ở mèo mắc FIP. Trong một nghiên cứu trên 224 con mèo đã xác nhận FIP, 78% số mèo bị tràn dịch. Trong một nghiên cứu khác trên 127 con mèo bị nghi ngờ mắc FIP, 86% bị tràn dịch, với 92/109 bị dịch ổ bụng và 109/11 bị tràn dịch màng phổi. Tương tự như vậy, FIP là một trong những bệnh phổ biến nhất nguyên nhân ở mèo bị tràn dịch. Trong một nghiên cứu liên quan đến 197 con mèo bị tràn dịch, 41% trường hợp bị FIP, trong khi trong một nghiên cứu hồi cứu gần đây hơn liên quan đến 306 con mèo được chẩn đoán tràn dịch màng phổi do nguyên nhân đã được xác định tại một bệnh viện trường đại học, chỉ có 9% số mèo bị FIP.

Tràn dịch có thể xảy ra ở nhiều dạng khác nhau – dịch ổ bụng (phổ biến nhất, thường là chướng to ra; Hình 12), tràn dịch màng phổi (có thể quan sát thấy khó thở, thở nhanh và tiếng tim bị mờ), tràn dịch màng tim hoặc hiếm gặp là tràn dịch bìu. Trong một nghiên cứu về tràn dịch màng phổi, FIP và chấn thương được phát hiện là hai nguyên nhân phổ biến nhất ở mèo con và mèo nhỏ tuổi.

FIP có thể gây ra các tổn thương dạng khối u và tổn thương có mũ và bạch cầu hạt. Các triệu chứng lâm sàng tùy thuộc vào (các) cơ quan nào bị ảnh hưởng, với thận, gan, ruột (bao gồm các hạch bạch huyết tại chỗ), não và mắt thường bị ảnh hưởng nhất.

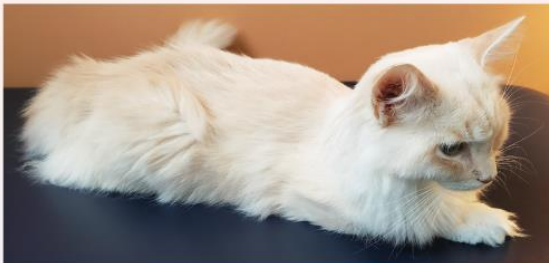
Nhiều biểu hiện của FIP

Biểu hiện không đặc hiệu



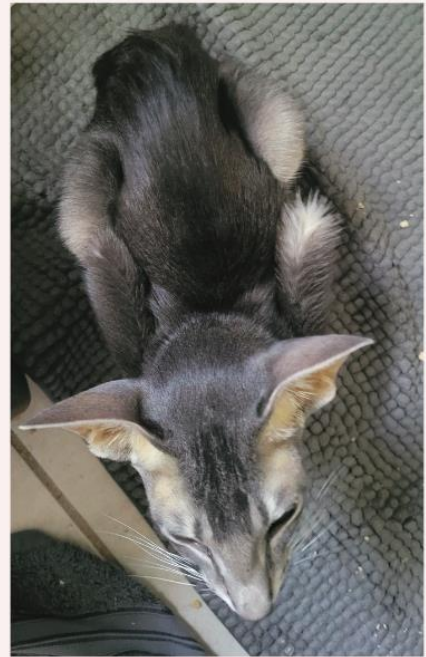
Hình 2. Mèo từ chỗ khu hồi cứu, nó thờ ơ (triệu chứng sớm của FIP). Chậm lớn, không phát triển khoẻ mạnh là những phần nản thường gặp ở mèo con mắc FIP. Mèo thậm chí có thể co giật, đây là thể thần kinh của FIP

Courtesy of Julie Jacobs



Hình 3. Ragdoll đực với tiền sử chán ăn, sốt và sụt cân 0.9 kg trong 2 tuần, kèm theo tràn dịch và nguyên nhân là do FIP.

Courtesy of Stacey Delaney



Hình 4. Mèo cái Oriental lông ngắn từ trung tâm trú ẩn, biểu hiện sụt cân. Kèm theo vàng da và tràn dịch.

Biểu hiện thần kinh



a

Hình 5. (a) Mèo cái Persian đã triệt sản biểu hiện trầm cảm, yếu, và run. (b) Cũng là con mèo đó với tiến triển của triệu chứng thần kinh: giảm ý thức, yếu và co giật cục bộ.



b



Hình 6. Mù do vấn đề ở vỏ não trên mèo Bengal với biểu hiện giãn đồng tử hai bên



Hình 7. Mèo đực thuần chủng 5 tuổi đã thiếu lông ngắn mắc FIP không tràn dịch phổi biểu hiện sụt cân tiến triển, thiếu máu và sau đó là mù. Mẫu sinh thiết bằng kim nhỏ ở thận, gan, lách, hạch phúc mạc có PCR dương tính.

Biểu hiện ở mắt



Hình 8. Mèo Oriental lông ngắn viêm màng bồ đào, phù giác mạc do glomcom



Hình 9: Sụt cân và các triệu chứng thần kinh tiên tri, và đồng tử không đều ở mèo đực 12 tuổi, lông ngắn, thuần chủng

Courtesy of Glenn Olah



Hình 10. Hai con mèo có biểu hiện ở mắt khác nhau của viêm màng bồ đào trước ở FIP, móng mắt thay đổi màu sắc, mờ ở tiền phòng (mủ tiền phòng hoặc máu tiền phòng) và tổn thương giác mạc (lắng đọng keratin) ở hình (b) có thêm bằng chứng đồng tử không đều nó xảy ra trong viêm màng bồ đào trước ở mèo bị FIP. Lặp lại khám mắt trong trường hợp FIP khó chẩn đoán.
Images courtesy of Marybeth Rymer (a) and Haley Batemen (b)



Hình 11. Viêm màng bồ đào tiết ra sợi fibrin và buồn trước của mắt (b) tăng sinh mạch máu và fibrin vón thành cục

Images courtesy of Jessica Meekins

Tràn dịch màng bụng



a

Hình 12. (a,b) Mèo có bụng báng (chứa dịch) biểu hiện bụng căng lên, sụt cân và giảm khối cơ.



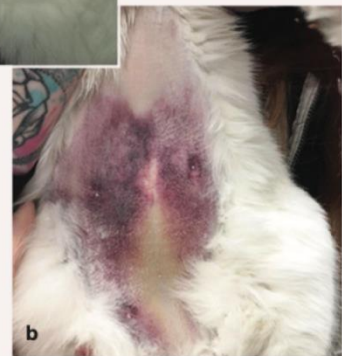
b

Biểu hiện ở da



a

Hình 13. Vùng bẹn ở phía bụng ở mèo đực 8 tuổi đã chẩn, thuần hoá với viêm mạch máu ở da, viêm lách thâm nhiễm bạch cầu, nó phát triển muộn sau khi tràn dịch đã được chẩn đoán FIP. Mèo với sự thay đổi ở da khó để mà chẩn đoán ra FIP. Những hình ảnh này chỉ ra giai đoạn đầu (a) và giai đoạn sau (b) của viêm mạch máu



b

Tổn thương hạt (bạch cầu) có thể phát hiện qua sờ nắn bụng với các dạng các khối u trong bụng (ví dụ, hạch bạch huyết mạc treo [MLNs]) hoặc các nốt không đồng đều có thể sờ thấy trên bề mặt của thận hoặc gan có kích thước bình thường hoặc kích thước lớn (Hình 14c).

Khi các dấu hiệu về đường tiêu hóa xảy ra ở mèo bị FIP, điều này có thể đặt ra một thách thức chẩn đoán cụ thể. Những con mèo này có thể có tiền sử nôn mửa, tiêu chảy hoặc táo bón và thường không bị sốt. Hạch mạc treo lớn xảy ra do viêm hạch bạch huyết hoại tử hạt, hoặc các tổn thương đường ruột đơn độc ở chỗ nối hồi-manh tràng hoặc đại tràng có kèm theo bệnh hạch bạch huyết tại chỗ. Có thể khó phân biệt các tổn thương này với u tân sinh, mycobacteriosis hoặc toxoplasmosis. Hơn nữa, những biểu hiện đường ruột này có thể gây ra bệnh lý ruột mất protein và dẫn đến protein toàn phần và globulin thấp – điều ngược lại với những gì có thể xảy ra ở mèo mắc bệnh FIP



Hình 14. Khám toàn diện (a,b) sờ là một dấu hiệu sớm không đặc hiệu của FIP. Nhiệt độ nên được đo mỗi lần đi khám, làm một cách nhẹ nhàng (như đo thân nhiệt ở tai) nếu tăng, thì đo thân nhiệt ở hậu môn để xem có thực sự sốt không. sờ bụng làm phần cần thiết của thăm khám để xác định có lớn hạch mạc treo, nốt tổn thương không đều trên bề mặt gan, thận do tổn thương hạt (bạch cầu) không. Hơn nữa, dịch ổ bụng hay thường gặp ở FIP, có thể đánh giá bằng dấu sóng vô. (D) khám mắt có thể chẩn đoán phân biệt với lắng đọng keratin, viêm màng bồ đào trước và sau, đồng tử lệch nhau, và bong võng mạc. Khám mắt nên được phối hợp trong thăm khám lâm sàng để làm rõ chẩn đoán FIP

Hệ thống thần kinh (ví dụ: não, tủy sống hoặc màng não) thường bị ảnh hưởng, với các dấu triệu chứng thần kinh được báo cáo ở 30% số mèo mắc FIP trong một số nghiên cứu. Hậu quả lên thần kinh phản ánh vị trí giải phẫu thần kinh và có thể là khu trú, đa ổ hoặc lan tỏa. Trong một nghiên cứu, 48% mèo bị viêm màng não do FIP; trong một nghiên cứu khác, 8% mèo bị viêm tủy do FIP và 56% mèo bị FIP thể thần kinh, là các tổn thương đa ổ. Các dấu hiệu lâm sàng có thể bao gồm co giật, phản ứng không phù hợp hoặc hành vi bất thường, phản xạ tư thế bất thường, thất điều, tăng cảm giác, rung giật nhãn cầu, đồng tử không đều/rối loạn vận động, liệt dây thần kinh sọ hoặc mù võ não (Bảng 2).

FIP ở mắt biểu hiện dưới dạng viêm màng bồ đào một bên hoặc hai bên và/hoặc viêm màng mạch của võng mạc. Trong hai nghiên cứu về viêm màng bồ đào, FIP là nguyên nhân phổ biến, được chẩn đoán ở 16% số mèo. Vệt sáng thủy dịch (thủy dịch bản chất là nước, do hiện diện viêm ở thủy dịch nên protein xuất hiện trong thủy dịch tạo ra hiện tượng khúc xạ, tức là sẽ thấy một vệt loé sáng ở tiền phòng khi soi dưới khe kính có đèn), máu tiền phòng, dịch viêm tiền phòng, xuất tiết tơ huyết và sừng hoá có thể ở tiền phòng khi khám mắt (Hình 10 và 11). Viêm màng mạch võng mạc có thể biểu hiện dưới dạng vòng quanh mạch máu võng mạc do thâm nhiễm tế bào viêm hoặc là khu trú của bong vùng dưới võng mạc lan tỏa. Vì các dấu hiệu lâm sàng của FIP có thể thay đổi theo thời gian, những thay đổi mới ở mắt có thể phát sinh, và do đó, soi đáy mắt nhiều lần được chỉ định trong những trường hợp khó chẩn đoán.

Các biểu hiện khác của FIP bao gồm các thay đổi về da. Chúng có thể biểu hiện dưới dạng nhiều nốt hoặc sẩn ngứa hoặc không ngứa gây ra bởi viêm tĩnh mạch hoại tử da hoặc viêm mạch

(Hình 13). Hội chứng da mỏng manh cũng đã được báo cáo. Chứng cương cứng dương vật được mô tả là kết quả của những thay đổi hạt (bạch cầu) ở các mô xung quanh dương vật.

Một ví dụ khác về trường hợp khó chẩn đoán là một con mèo có biểu hiện viêm cầu thận do phức hợp miễn dịch liên quan đến FIP gây ra mà không có bất kỳ dấu hiệu nào khác của FIP.

Khi các dấu hiệu về đường tiêu hóa xảy ra ở mèo mắc bệnh FIP, điều này có thể đặt ra một thách thức chẩn đoán đặc biệt.

8. Chẩn đoán phân biệt

Do có nhiều triệu chứng lâm sàng và biểu hiện bệnh lý của FIP, việc loại trừ các chẩn đoán phân biệt là một phần thiết yếu của quá trình chẩn đoán (Bảng 3). Một ví dụ về trường hợp nhiễm mycobacteriosis – một chẩn đoán phân biệt có khả năng gây khó khăn – được bổ sung ở bảng 12, bác sĩ thú y lo ngại về FIP, cho đến khi tế bào học xác nhận các loài Mycobacteria.

9. Các xét nghiệm chẩn đoán

Hiểu rõ về độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán, tỷ lệ khả năng (LR) và độ chính xác chẩn đoán của từng xét nghiệm chẩn đoán là rất quan trọng khi chẩn đoán FIP; đây là những thuật ngữ thống kê phổ biến được sử dụng để mô tả mức độ chính xác của xét nghiệm chẩn đoán có thể xác định liệu một con mèo có mắc FIP hay không (xem bảng). Độ nhạy, độ đặc hiệu và LR không bị ảnh hưởng bởi tỷ lệ lưu hành trong dân số được nghiên cứu, trong khi giá trị tiên lượng dương tính (PPV) và âm tính (NPV) bị ảnh hưởng bởi tỷ lệ mắc bệnh. PPV sẽ cao hơn khi tỷ lệ mắc bệnh cao và thấp hơn khi tỷ lệ mắc bệnh thấp, và các giá trị tiên lượng không nên được áp dụng cho các quần thể mèo khác nhau trừ khi biết rằng tỷ lệ mắc bệnh là tương tự giữa các quần thể này. Nếu tỷ lệ mắc bệnh đã biết, PPV cao báo hiệu khả năng cao là mèo có kết quả xét nghiệm dương tính mắc FIP. Trong một căn bệnh gây tử vong cao như FIP, tính đặc hiệu của xét nghiệm chẩn đoán quan trọng hơn độ nhạy của xét nghiệm vì nó sẽ giúp ngăn ngừa trợ tử cho những con mèo bị chẩn đoán nhầm với FIP.

Thuật ngữ thống kê được sử dụng khi mô tả các xét nghiệm chẩn đoán khác nhau của FIP

Độ nhạy	Xét nghiệm có khả năng ghi nhận mèo bị FIP
Độ đặc hiệu	Xét nghiệm có khả năng ghi nhận mèo không bị FIP
Tỷ lệ khả năng	Có FIP/ không có FIP Không bị ảnh hưởng bởi tỷ lệ lưu hành của bệnh. Xét nghiệm chẩn đoán tốt nếu LR+>10 hoặc LR- <0.1
Độ chính xác của xét nghiệm chung	Dương tính thật+âm tính thật/ Tổng số lượng xét nghiệm
Giá trị tiên lượng dương tính (PPV)	Khả năng mèo xét nghiệm dương tính có bị FIP dựa trên mức độ lưu hành của bệnh trong số lượng mèo được khám
Giá trị tiên lượng âm tính (NPV)	Khả năng mèo xét nghiệm âm tính có bị FIP dựa trên mức độ lưu hành của bệnh trong số lượng mèo được khám

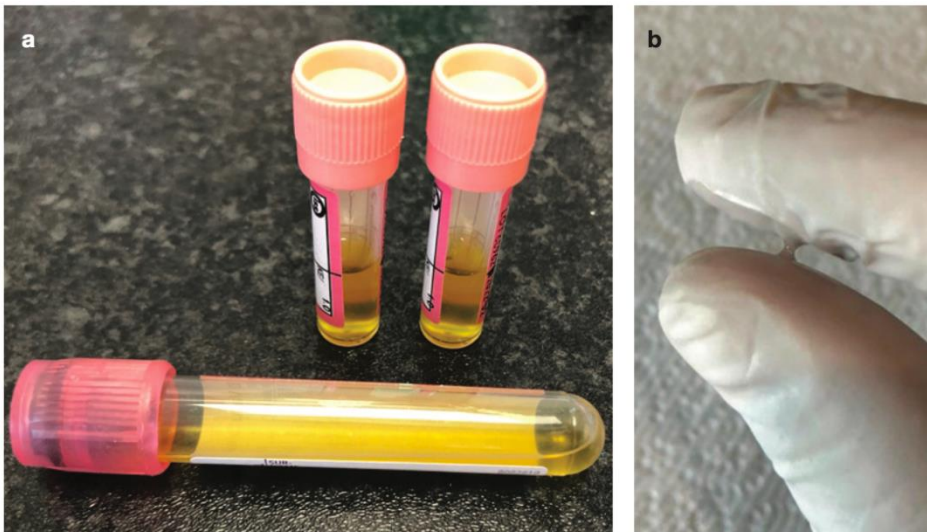
Khi FIP là một chẩn đoán phân biệt, công việc xét nghiệm cơ bản điển hình bao gồm công thức máu toàn phần, sinh hóa, phân tích nước tiểu và xét nghiệm FeLV/FIV. Mặc dù không phải là bệnh đặc trưng, nhưng nhiều con mèo mắc FIP sẽ bị thiếu máu nhẹ không tái tạo, giảm bạch cầu lympho, tăng bilirubin máu, tăng globulin máu và tỷ lệ albumin/globulin (A:G) <0,4 và tăng amyloid A trong huyết thanh và glycoprotein axit alpha-1 (AGP) nồng độ. Các bất thường về bệnh học lâm sàng khác có thể xuất hiện tùy thuộc vào hệ thống cơ quan bị ảnh hưởng (xem Bảng 4 và 5 để biết tóm tắt về xét nghiệm chẩn đoán).

Một bệnh tỷ lệ tử vong cao như FIP, độ đặc hiệu của xét nghiệm chẩn đoán thì quan trọng hơn độ nhạy.

Bảng 3.		Các chẩn đoán phân biệt với FIP
Bệnh	So sánh và cân nhắc về lâm sàng	
Viêm màng phổi/màng bụng nhiễm trùng	❖ Mèo thường sẽ ốm. Tràn dịch nhiễm trùng có màu vàng đến màu đục mà thỉnh thoảng có mùi hôi. Dịch chứa nhiều tế bào, tế bào học đặc trưng bởi bạch cầu trung tính thoái hoá và vi khuẩn nội bào. Cấy có thể mọc vi khuẩn truyền nhiễm	
U ác tính	❖ U lympho liên quan đến nhiều cơ quan và nhiều hạch (giống như FIP, ảnh hưởng đến mèo nhỏ) các u ác tính khác thì hay gặp ở mèo già, tế bào học giải thích tế bào tăng sinh. Chọc lấy mẫu dưới hướng dẫn siêu âm hoặc sinh thiết cơ quan bị ảnh hưởng để chẩn đoán.	
Giun đũa mèo	❖ Ít gặp ở mèo so với FIP. Có thể liên quan đến nhiều cơ quan và gây ra triệu chứng đường tiêu hoá (tiêu chảy), mắt, tụy, gan và bệnh lý thần kinh. Chẩn đoán khi ghi nhận tachyzoites (thể hoạt động) trong mẫu xét nghiệm, hoặc có kháng thể IgM hoặc IgG nồng độ (hiệu giá) cao.	
Viêm đường mật	❖ Bản chất mạn tính hơn so với FIP. Men gan (ALP và ALT) tăng. Vàng da/tăng bilirubin có thể có. Viêm đường mật có thể liên quan đến bệnh ruột mạn tính và hoặc viêm tụy. Chọc hút gan mật để lấy mô bệnh học dùng để chẩn đoán bản chất mạn tính hơn so với FIP. Men gan (ALP và ALT) tăng. Vàng da/tăng bilirubin có thể có. Viêm đường mật có thể liên quan đến bệnh ruột mạn tính và hoặc viêm tụy. Chọc hút gan mật để lấy mô bệnh học dùng để chẩn đoán	
Viêm tụy	❖ Mèo bị viêm tụy có thể biểu hiện chán ăn, vàng da, sốt và sụt cân. Tràn dịch ổ bụng có thể xuất hiện dưới dạng dịch tiết không nhiễm trùng, thường có số lượng bạch cầu trung tính không thoái hóa cao. Siêu âm bụng và/hoặc đo lường khả năng miễn dịch lipase tuyến tụy của mèo có thể phát hiện viêm tụy	
Suy tim sung huyết	❖ Có thể tràn dịch, hầu hết là dịch thấm, mèo với suy tim sung huyết không sốt điển hình. Tiếng thổi ở tim hoặc nhịp gallop có thể nghe được.	
Chấn thương	❖ Tràn dịch do chấn thương thường là máu, có thể chẩn đoán phân biệt với FIP bằng lấy dịch và làm tế bào học.	
Mycobacteria	❖ Sốt, hạch to, triệu chứng hô hấp, khối ở trong bụng và viêm màng bồ đào xảy ra do nhiễm loài vi khuẩn mycobacteria. Chúng không thường làm giảm globulin máu hay giảm tỷ lệ A:G như ở FIP. Xét nghiệm tế bào ghi nhận đây là vi khuẩn kháng acid cồn. PCR và cấy có thể giúp chẩn đoán. Tế bào học ghi nhận rất ít tế bào (dịch thấm) siêu âm tìm để xác định chẩn đoán	

9.1. Phân tích dịch lấy từ tràn dịch

Nhiều nghiên cứu sử dụng các phương thức xét nghiệm khác nhau đã phát hiện ra rằng độ chính xác chẩn đoán là cao nhất với phân tích dịch, vì vậy dịch nên được phân tích bất cứ khi nào lấy được. Nếu không có bằng chứng tràn dịch, rõ ràng hoặc qua hình ảnh, thì việc chẩn đoán FIP khi mèo còn sống sẽ rất khó khăn.



Hình 15. (a) Dịch ổ bụng do FIP được chọc hút để xét nghiệm. (b) đánh giá ban đầu về dịch lấy được, màu vàng và có độ dính (phản ánh nồng độ protein cao trong dịch) là điển hình.

Tuy nhiên, một số trường hợp FIP có thể khó chẩn đoán ngay cả khi có tràn dịch. Mặc dù tràn dịch do FIP gây ra thường có màu vàng và dính (Hình 15), nhưng một số con mèo bị tràn dịch có màu hồng hơn hoặc chảy nước/không dính.

Hơn nữa, vị trí tràn dịch có thể bất ngờ. Ví dụ, mèo đực chưa thiến có thể chỉ bị tràn dịch bìu và sưng to do viêm thanh mạc liên quan đến màng bao tinh hoàn. Tràn dịch màng ngoài tim đôi khi xảy ra mà không tràn dịch khác.

Thông thường, dịch FIP chứa nồng độ protein cao và số lượng bạch cầu thấp, do đó, khác nhau về cách phân loại giữa dịch tiết hay là dịch thấm biến đổi, tùy thuộc vào tổng nồng độ protein và tổng số tế bào. Tuy nhiên, một số con mèo bị FIP có thể có nồng độ rất cao số lượng tế bào trong tràn dịch (ví dụ, viêm phúc mạc thứ phát do vi khuẩn). Thậm chí tràn dịch dưỡng trấp đôi khi cũng được báo cáo ở những con mèo mắc FIP. Tràn dịch đôi khi đóng cục khi tiếp xúc với không khí. Làm ấm nhẹ trong bể nước có thể giúp hòa tan cục vón để lấy lại dạng dịch để phân tích thêm.

Phân tích trong phòng thí nghiệm thường cho thấy hàm lượng protein >35 g/l, tỷ lệ A:G $<0,4$ và số lượng tế bào $<5 \times 10^9$ tế bào/l.

Điện di protein tràn dịch không tăng thêm nhiều giá trị nếu protein toàn phần và albumin được đo thường xuyên, với điều kiện là nồng độ globulin (tổng protein trừ tất cả albumin) và tỷ lệ A:G được tính toán. Một nghiên cứu đã báo cáo rằng mức AGP cao trong tràn dịch FIP (>1550 $\mu\text{g/ml}$), với độ nhạy và độ đặc hiệu là 93%, nhưng chẩn đoán FIP không phải lúc nào cũng được xác nhận bằng nhuộm miễn dịch hoặc mô bệnh học. Hóa (tế) bào miễn dịch (ICC) của cụm tế bào FCoV có độ nhạy tương đối cao, nhưng độ đặc hiệu ở mức vừa phải, thường xảy ra kết quả dương tính giả. (Xem phần thảo luận sau về 'Phát hiện kháng nguyên virus'.)

Cách để chuẩn bị lam kính tế bào học chẩn đoán từ dịch của tràn dịch

Thông tin quan trọng phải luôn nhớ:

- ❖ Chuẩn bị đủ số lượng máu và ống có chứa EDTA (chất chống đông)
- ❖ Luôn sử dụng lam kính sạch và mới
- ❖ Thay bộ nhuộm đều đặn đúng lịch trình theo hướng dẫn của nhà sản xuất
- ❖ Không làm khô mẫu bằng nhiệt, mà để mẫu khô tự nhiên trước khi nhuộm

Kiểm tra về màu sắc/độ đục của dịch:

- ❖ Nếu dịch trong, độ đục là tối thiểu, thì nên cô đặc mẫu bằng cách ly tâm là 165-360 g trong 5'. Điều này có thể đạt được bằng một máy ly tâm có bán kính 14,6 cm và quay tốc độ 1000-1500 vòng/phút. Sau khi ly tâm phần lớn dịch nổi phía trên sẽ được bỏ ra ngoài chỉ còn lại 0.5ml dịch ở dưới đáy. Sau đó, thêm 0.5ml dịch, lắc đều, 1 giọt dung dịch được nhỏ lên lam kính.
- ❖ Sau đó phết và dàn đều dịch lên lam kính
- ❖ Nếu dịch mờ, nhỏ trực tiếp dịch lên lam kính mà không cần quay li tâm

Nhuộm lam kính

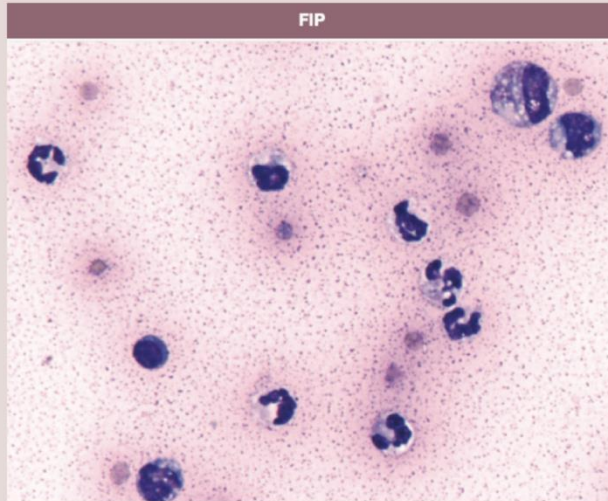
- ❖ Sử dụng nhuộm Giemsa như là Diff-quick
- ❖ Làm theo quy trình nhuộm của nhà sản xuất, việc nhuộm tiêu bản đã chứng minh làm tăng khả năng bắt màu (so với việc ngâm lam kính một cách thụ động)
- ❖ Sau khi nhuộm, rửa lam kính bằng nhiệt độ phòng trong 20s
- ❖ Dụng đúng lam kính và để khô tự nhiên

Soi tiêu bản dưới kính hiển vi (vật kính X10, X20) để:

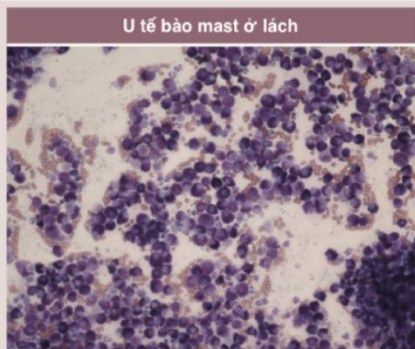
- ❖ Đủ số lượng tế bào được bảo quản tốt được sử dụng để đánh giá qua kính hiển vi
- ❖ Đánh giá xem mẫu được nhuộm phù hợp không bằng cách định danh tế bào dựa vào hình thái của tế bào quen thuộc (ví dụ tế bào máu ngoại vi như bạch cầu trung tính, nó sẽ có trong hầu hết các mẫu), và đặc điểm của từng loại tế bào theo các loại nhuộm khác nhau

Tế bào học và nuôi cấy vi khuẩn có thể đóng một vai trò quan trọng trong việc phân biệt FIP với các nguyên nhân gây tràn dịch khác. Ví dụ về các mẫu tế bào thu được từ tràn dịch và được minh họa trong Hình 16, nhấn mạnh tầm quan trọng của kỹ thuật chẩn đoán này. Nói chung, tế bào học của tràn dịch FIP cho thấy viêm mủ hạt với đại thực bào, bạch cầu trung tính không thoái hóa và rất ít tế bào lympho. Điều này ngược lại với, ví dụ, với bạch cầu trung tính, bạch cầu trung tính nhiễm độc và vi khuẩn nội bào có trên mẫu tế bào học, điều này sẽ hướng tới viêm màng bụng/viêm màng phổi do vi khuẩn; hoặc các tế bào ung thư, chẳng hạn như các nguyên bào lympho lớn với các hạt nhân nổi bật, sẽ chỉ ra ung thư hạch. Bảng trên chứa các mẹo hữu ích để chuẩn bị các tiêu bản tế bào học chẩn đoán tại phòng khám.

Tế bào học của dịch từ tràn dịch và mẫu mô từ mèo bị FIP và một số chẩn đoán phân biệt phổ biến

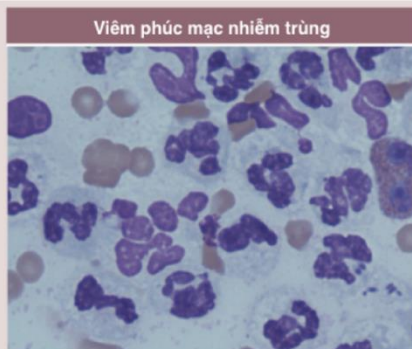


Hình 16a. FIP (tràn dịch): quần thể tế bào trộn lẫn (bạch cầu trung tính không thoái hoá, đại thực bào và một bạch cầu lympho) rải rác với hồng cầu ở nền có protein của bạch cầu ưa axit thường gặp trong dịch của FIP. Phương pháp nhuộm wright cải tiến, X10



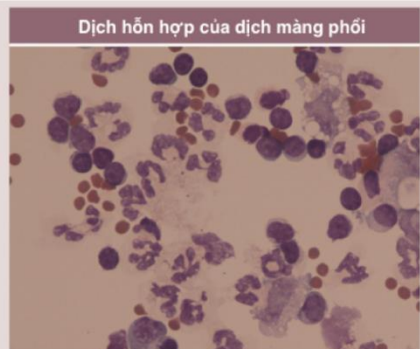
U tế bào mast ở lách

Hình 16b. Khối u tế bào mast ở lách: Các tế bào mast được biệt hóa rõ ràng với nhiều hạt màu tím đa sắc thường che lấp đi nhân. Sinh thiết bằng kim nhỏ ở lách, nhuộm Wright-giemsa, X20



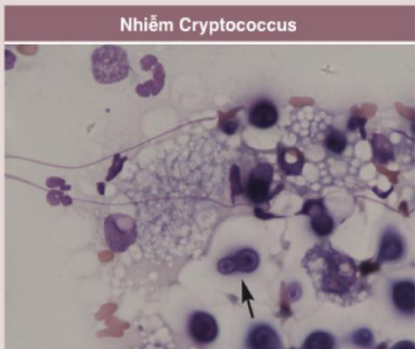
Viêm phúc mạc nhiễm trùng

Hình 16c. Viêm phúc mạc nhiễm trùng (tràn dịch): có rất nhiều bạch cầu trung tính, một số càng ra với chất nhuộm sắc phân tán, một số khác thì có không bào với trực khuẩn trong tế bào chất. Quay li tâm, nhuộm Wright-Giemsa, X100



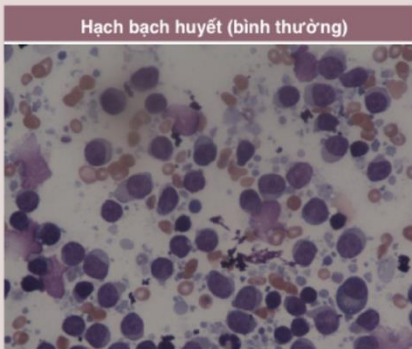
Dịch hỗn hợp của dịch màng phổi

Hình 16d. Dịch hỗn hợp của dịch màng phổi (vs tuần hoàn: máu): có sự hiện diện hỗn hợp của tế bào gồm: lympho có kích thước nhỏ và trung bình, bạch cầu trung tính, đại thực bào và hồng cầu. Cái đại thực bào có không bào thực bào (ảnh) hồng cầu.



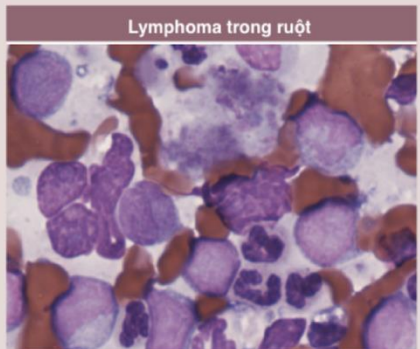
Nhiễm Cryptococcus

Hình 16e. Cryptococcosis (nấm): phết tế bào ở cái u cổ của mèo. Nó là đại thực bào, ít bạch cầu trung tính hơn, một số tương bào (tế bào lympho B ở dạng hoạt động), nhiều nấm men, một số có vỏ lớn đặc trưng của Cryptococcosis. Một con (mũi tên) đang nảy chồi với nền hẹp (nền là diện tiếp xúc của nụ), nhuộm Wright-giemsa, X50



Hạch bạch huyết (bình thường)

Hình 16f. Hạch lympho bình thường: có sự trộn lẫn giữa các loại tế bào lympho trên FNA của hạch lympho. Các tế bào lympho nhỏ là chủ yếu nhưng tương bào, nguyên bào lympho (tế bào lympho chưa trưởng thành), mảnh vụn nhân và thể lympho hạt (một dạng tế bào chất có hình dạng, nó không phải là các tế bào hạch lympho) hiện diện, thỉnh thoảng có vài đại thực bào. Wright-giemsa, X50



Lymphoma trong ruột

Hình 16g. Lymphoma trong ruột (tràn dịch): Nó là các biến thể tế bào to lymphoma với vô số nguyên bào lympho. Cận lắng của ly tâm, nhuộm Wright-giemsa, X100

Images courtesy of Sally Lester (a-f) and Christopher Lanier (g)

Xét nghiệm Rivalta là một công cụ chẩn đoán đơn giản, nhanh chóng và rẻ tiền để xét nghiệm tràn dịch. Đây là một phương pháp có giá trị để loại trừ FIP, đặc biệt khi có những lo ngại về chi phí, chẳng hạn như trong các nơi trú ẩn. Xét nghiệm được thực hiện bằng cách thêm một giọt dịch

vào dung dịch hơi axetic. Hàm lượng protein cao và sự hiện diện của các chất trung gian gây viêm – đặc điểm của tràn dịch do FIP gây ra – sẽ làm cho giọt kết tủa, cho thấy kết quả xét nghiệm dương tính (Hình 17). Nếu giọt tan biến, đây được coi là kết quả xét nghiệm âm tính. Lưu trữ dịch trong tối đa 3 tuần không ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm. Tuy nhiên, việc giải thích kết quả xét nghiệm có thể là một thách thức do tính chủ quan và phụ thuộc vào kinh nghiệm của bác sĩ lâm sàng.

Cách thực hiện phản ứng Rivalta

- ❖ Trộn 8ml nước cất ở nhiệt độ phòng vào 20 microliter (1 giọt) axit acetic 100% trong ống xét nghiệm bằng nhựa (thể tích là 10ml)
- ❖ Cẩn thận nhỏ 1 giọt của dịch tràn lên bề mặt của hỗn hợp này
- ❖ Quan sát giọt dịch:
 - **Dương tính** là khi giọt kết tủa và dính vào bề mặt của dung dịch, giữ nguyên hình dạng của nó và liên kết với bề mặt dịch, hoặc trôi từ từ xuống đáy ống dưới dạng một giọt nước hoặc giống như con sứa
 - **Âm tính**: khi giọt nhỏ vào tan ra và trở thành dung dịch trong suốt

Trong các nghiên cứu trước đó, thử nghiệm của Rivalta đã chứng minh độ nhạy và độ đặc hiệu cao để chẩn đoán FIP. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu lớn trên 851 con mèo, độ nhạy và độ đặc hiệu thấp hơn (lần lượt là 91% và 66%), mặc dù NPV vẫn còn cao và PPV đạt gần 90% ở mèo dưới 2 tuổi. Điều này có nghĩa là kết quả xét nghiệm Rivalta âm tính khiến FIP rất khó xảy ra. Kết quả xét nghiệm Rivalta dương tính làm tăng sự nghi ngờ về FIP, đặc biệt là ở mèo con; tuy nhiên, điều này phải được xác nhận bằng các xét nghiệm khác, vì kết quả dương tính cũng có thể xảy ra ở mèo bị viêm màng bụng/viêm màng phổi do vi khuẩn hoặc ung thư hạch. Tế bào học của dịch và nuôi cấy vi khuẩn có thể giúp phân biệt giữa các nguyên nhân này.



Hình 17. Phản ứng Rivalta dương tính

Xét nghiệm Rivalta âm tính thì không giống như bị FIP. Một rivalta dương tính tăng lên mức độ nghi ngờ nhiễm FIP, đặc biệt là ở mèo nhỏ, tuy nhiên nó cần xác định bởi các xét nghiệm khác.

9.2. Chẩn đoán hình ảnh

Đánh giá tập trung vào ổ bụng bằng siêu âm giống như trong chấn thương, để phân loại và theo dõi (AFAST) là xét nghiệm sàng lọc đầu tay cho phép bác sĩ lâm sàng nhanh chóng xác định xem có dịch tự do và bất thường mô mềm của cơ quan đích có liên quan hay không. Thử nghiệm này được sử dụng rộng rãi trong môi trường cấp cứu để phát hiện nhanh dịch tự do nhưng nó cũng có thể được sử dụng như một sàng lọc siêu âm có trọng điểm (PoCUS) ở những con mèo bị nghi ngờ có dịch tự do liên quan đến FIP. Kỹ thuật này bao gồm việc đặt đầu dò siêu âm ở bốn vị trí khác nhau trên bụng, tương đối dễ học.

Hơn nữa, AFAST là một phương thức hình ảnh thay đổi theo thời gian, nhanh chóng (<3 phút) ít ảnh hưởng đến mèo. Vì nhiều con mèo ban đầu không có biểu hiện sóng võ ở ổ bụng đáng chú ý hoặc bệnh của chúng chuyển từ trạng thái không qua có tràn dịch. Xét nghiệm AFAST nhiều lần là một công cụ chẩn đoán tuyệt vời để xác định những trường hợp này.

Hình 18–21 là các hình ảnh AFAST dương tính cho thấy chất lỏng tự do không rỗng âm (cùng với mỗi hình ảnh [a] là một phiên bản giống hệt nhau, được chú thích [b]). Những phát hiện như vậy ở một con mèo bị nghi ngờ mắc FIP là một dấu hiệu cho việc cần lấy mẫu và phân tích dịch ngay.

Như một xét nghiệm sàng lọc các bất thường về dịch tự do và mô mềm, AFAST có thể được sử dụng vừa là công cụ theo dõi vừa là phần mở rộng của khám lâm sàng (Xem tài liệu bổ sung 14 để biết hướng dẫn cụ thể). Ngoài ra, nếu dịch tự do không được phát hiện và các ghi nhận về tiền sử, nguy cơ và khám lâm sàng rất gợi ý về FIP, sau đó chỉ định kiểm tra siêu âm bụng tổng quát. Đã có những hạn chế về nghiên cứu tính hữu ích của chẩn đoán siêu âm bụng trong chẩn đoán FIP khi mèo còn sống.

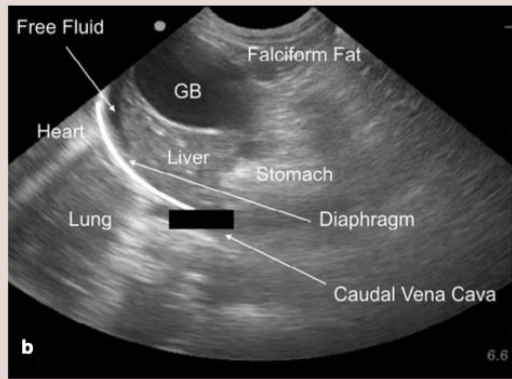
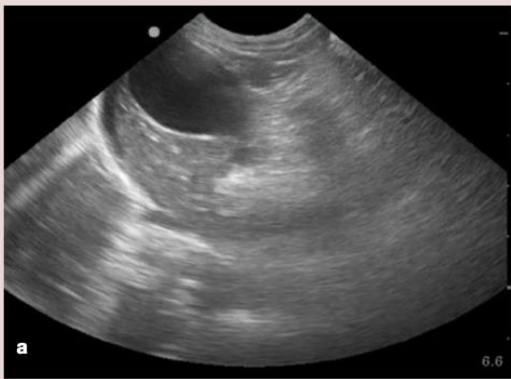
Một nghiên cứu hồi cứu xem xét các kết quả siêu âm bụng liên quan đến FIP ở 16 con mèo đã chứng minh rằng, khi FIP đang được xem xét, một số phát hiện nhất định như hạch bạch huyết ở bụng (mạc treo [Hình 22], lách, v.v.), thay đổi cấu trúc thận, xuất hiện tràn dịch (phức mạc hoặc sau phức mạc [Hình 23]) và những thay đổi ở ruột sẽ nâng FIP lên đầu danh sách chẩn đoán phân biệt.

Tùy thuộc vào biểu hiện lâm sàng, kết quả khám thực thể, thiết bị hình ảnh có sẵn và đánh giá của bác sĩ thú y về tình trạng lâm sàng của mèo bệnh, chụp X quang lồng ngực có thể được chỉ định nếu nghi ngờ tràn dịch màng phổi (Hình 24). Nếu mèo cực kỳ khó thở, thì nên chụp X quang tư thế đứng hoặc chụp X-quang ngực hoặc PoCUS ở ngực vì những con mèo này có nguy cơ cao bị ngừng hô hấp.

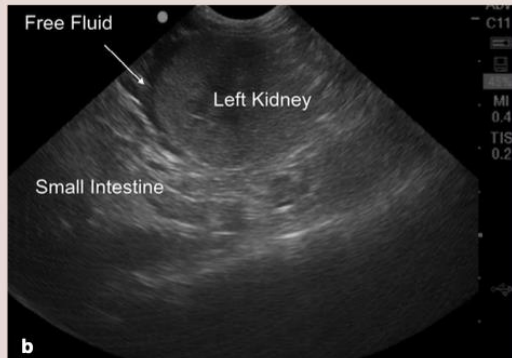
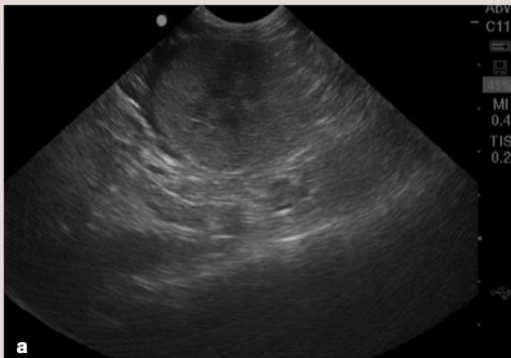
Trong trường hợp không có suy hô hấp rõ ràng nhưng vẫn nghi ngờ có dịch, đánh giá tập trung vào lồng ngực bằng siêu âm giống như cho chấn thương, phân loại và theo dõi dựa trên siêu âm (TFAST) nên được thực hiện vì, giống như tràn dịch ổ bụng, siêu âm có nhiều khả năng phát hiện một lượng nhỏ dịch. dịch (Hình 25 và 26). (Xem bảng 14 để biết hướng dẫn cụ thể.) Có thể kết hợp mặt cắt hoành-gan AFAST với mặt cắt TFAST vị trí màng ngoài tim bên phải (PCS) để xác định xem có tràn dịch màng phổi hay không. Tràn dịch màng ngoài tim có thể liên quan với FIP, nhưng không thường gặp.

Tuy nhiên, trong khi chụp X quang ngực thường được chẩn đoán tràn dịch màng phổi, thì tiêu chuẩn vàng cho tràn dịch màng ngoài tim là siêu âm tim. Toàn bộ tim được đánh giá để có thể nhìn thấy màng ngoài tim tăng âm. Nếu chất lỏng tích tụ giữa tim và màng ngoài tim, đỉnh tim sẽ tròn (Hình 27).

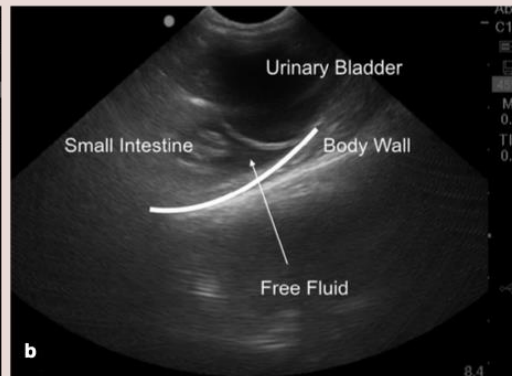
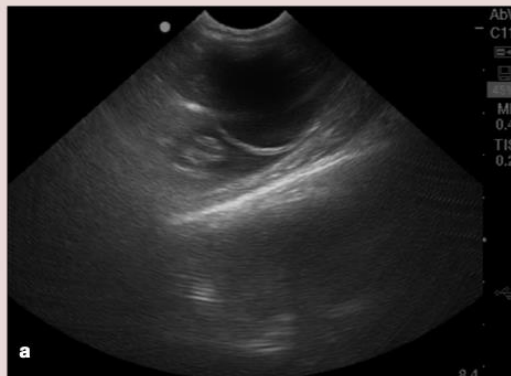
Positive AFAST images demonstrating anechoic free fluid*



Hình 18. AFAST dương tính tại mặt dưới ức (mặt cắt cơ hoành-gan) tích tụ rõ ràng âm điển hình của dịch tự do giữa gan và cơ hoành. Để nhìn phần trên cơ hoành, dịch màng phổi và màng tim và bệnh lý phổi có thể được ghi nhận.



Hình 19. AFAST dương tính (mặt cắt lách-thận) ở vùng cung xương sườn và cơ dựng sống, vùng rỗng âm tích tụ của dịch tự do nằm dọc theo cực trên của thận trái và phần đuôi của lách. Cơ quan cần nhìn là thận trái và lách, mặc dù có thể nhìn thấy hai thận ở mặt cắt này.

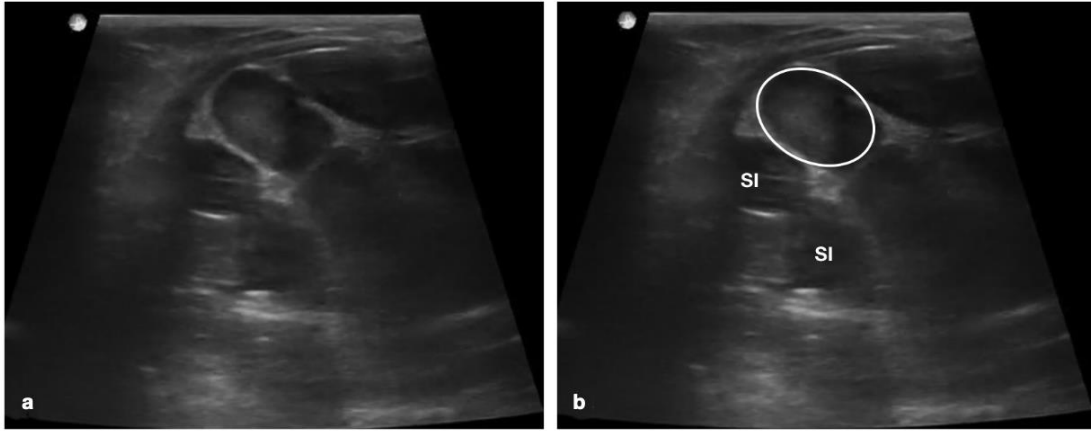


Hình 20. AFAST dương tính (mặt cắt bàng quang-ruột già với bàng quang chứa đầy nước tiểu), vùng trống âm tích tụ là dịch tự do giữa bàng quang và thành bụng hầu hết theo trọng lực sẽ đọng lại ở vùng thấp gọi là ngách bàng quang ruột già. Có quan cần nhìn là bàng quang. Ruột non có thể thấy trong mặt cắt này

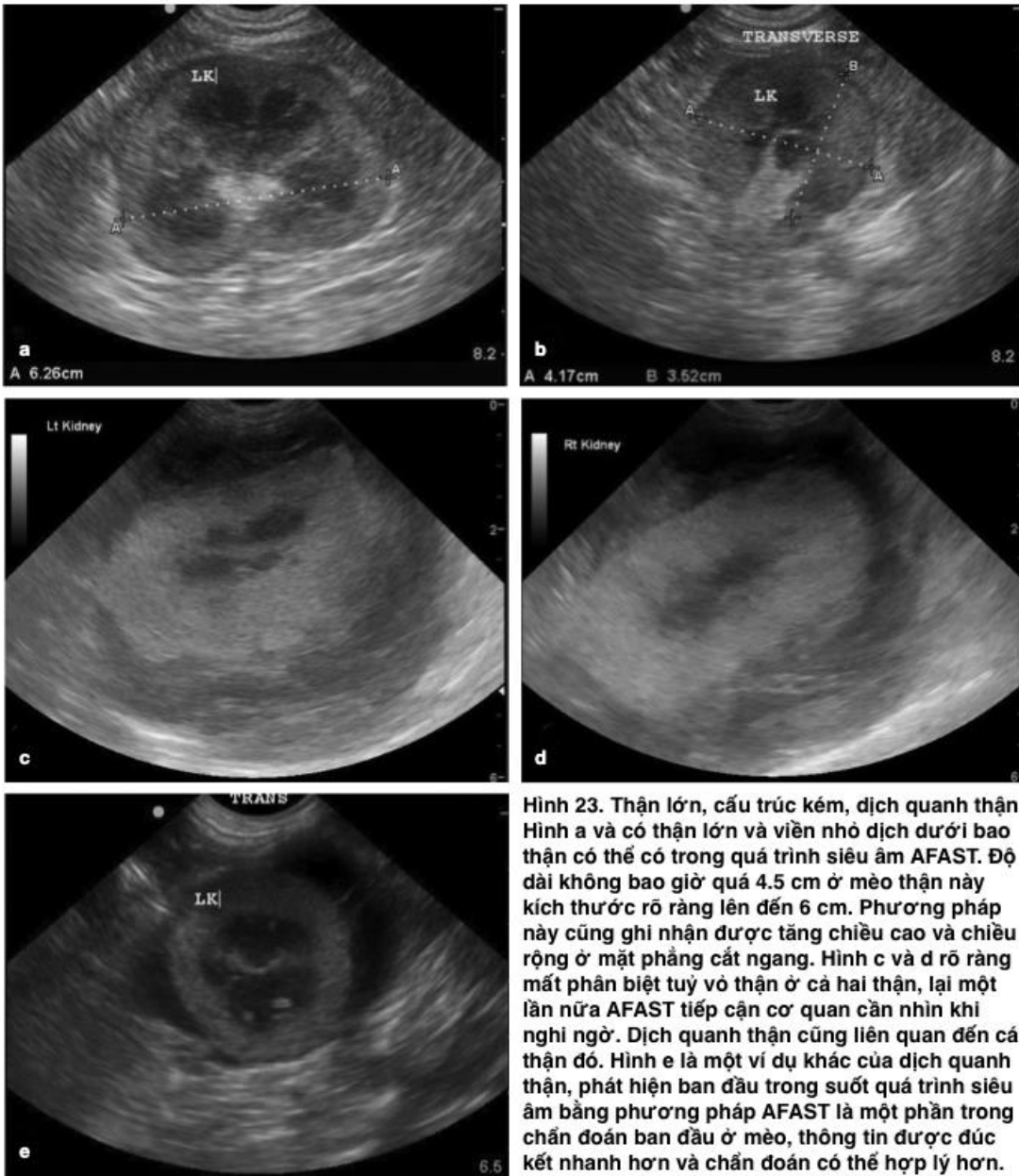


Hình 21 AFAST dương tính, (mặt cắt gan-rốn thận) ở ngang mức rốn chỉ ra vùng trống âm tích tụ là dịch tự do giữa các quai ruột (mũi tên) thành bụng và mạc nối (nếp gấp màng bụng) động xuống theo trọng lực được gọi là ngách rốn. Cơ quan cần nhìn là ruột non và lách.

*For each figure, (b) is a labeled version of (a). Images courtesy of, and with permission from, Dr Gregory Lisicandro, Hill Country Veterinary Specialists and FASTVET.com, Spicewood, Texas, USA; and Point-of-Care Ultrasound Techniques for the Small Animal Practitioner, 2nd edition © 2021¹³⁴



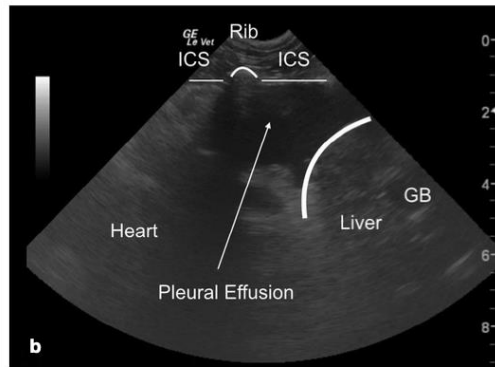
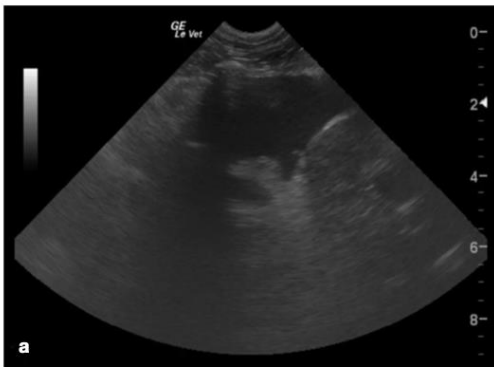
Hình 22. Hạch lympho bệnh lý ở mạc treo. Vùng giảm âm ở giữa ổ bụng có thể quan sát trong quá trình làm AFAST và tiếp cận cơ quan cần nhìn và có thể phát hiện trong siêu âm bụng tổng quát. Hình (a) hình ảnh hạch lympho không được đánh dấu và (b) được đánh dấu với đường viền hình oval và ruột non (SI). Lớn được định nghĩa là không nhỏ hơn 5mm, tuy nhiên có thể 7-8mm cân nhắc là bình thường. Tỷ lệ trụ ngắn/dài là một phương pháp khác có thể được sử dụng, bình thường nó <0.5



Hình 23. Thận lớn, cấu trúc kém, dịch quanh thận. Hình a và b có thận lớn và viền nhỏ dịch dưới bao thận có thể có trong quá trình siêu âm AFAST. Độ dài không bao giờ quá 4.5 cm ở mào thận này kích thước rõ ràng lên đến 6 cm. Phương pháp này cũng ghi nhận được tăng chiều cao và chiều rộng ở mặt phẳng cắt ngang. Hình c và d rõ ràng mất phân biệt tủy vỏ thận ở cả hai thận, lại một lần nữa AFAST tiếp cận cơ quan cần nhìn khi nghi ngờ. Dịch quanh thận cũng liên quan đến cái thận đó. Hình e là một ví dụ khác của dịch quanh thận, phát hiện ban đầu trong suốt quá trình siêu âm bằng phương pháp AFAST là một phần trong chẩn đoán ban đầu ở mào, thông tin được đúc kết nhanh hơn và chẩn đoán có thể hợp lý hơn.



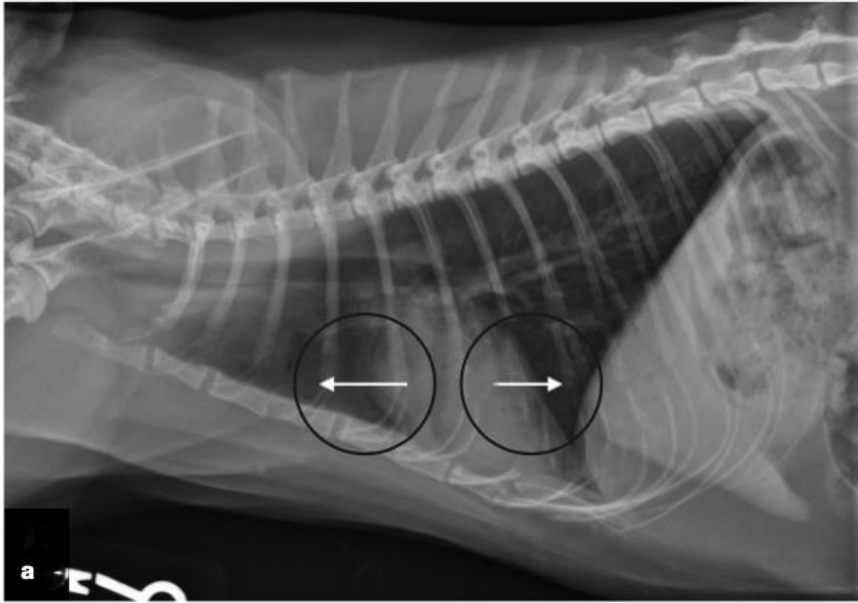
Hình 24. Xquang tư thế nghiêng phải và nằm ngửa của lồng ngực mèo có tràn dịch màng phổi.



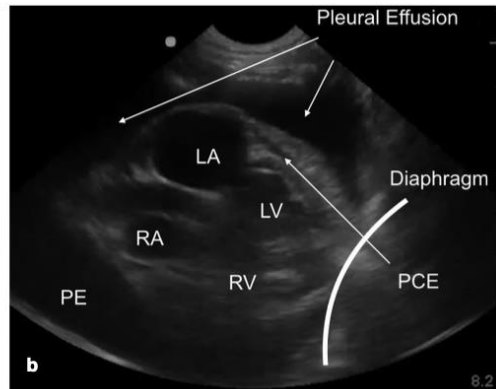
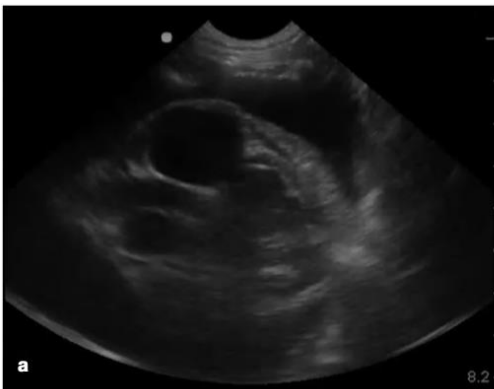
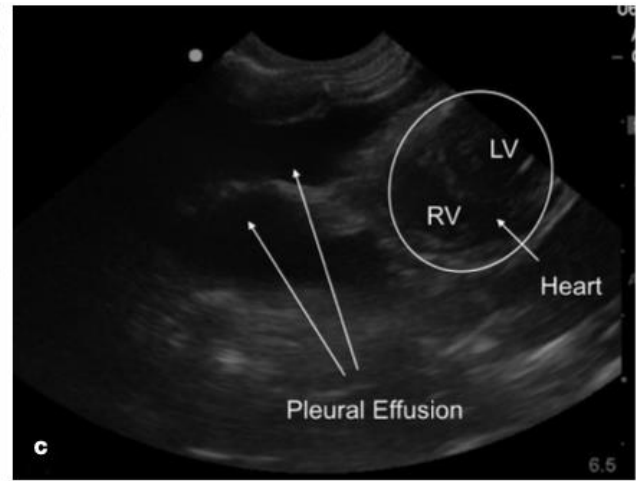
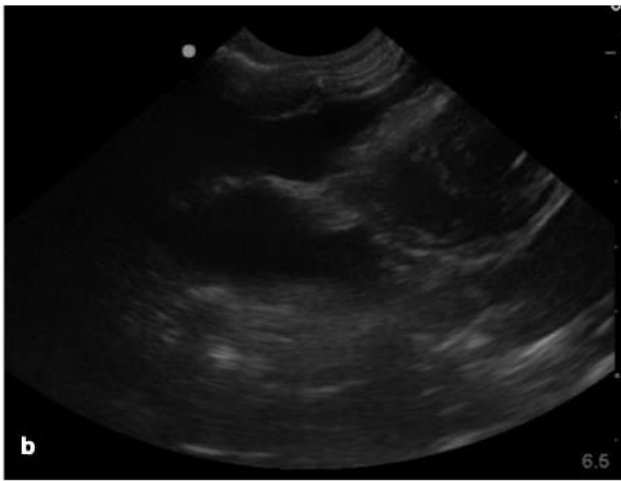
Hình 25. Dịch màng phổi tại vị trí ngách tim hoành. Trong suốt quá trình dùng TFAST đầu dò dịch chuyển từ phía dưới, tức là từ tim xuống cơ hoành, nơi mà dịch sẽ chịu tác dụng trọng lực sẽ đọng lại, đó là ngách tim hoành

Images courtesy of, and with permission from, Dr Gregory Lisciandro, Hill Country Veterinary Specialists and FASTVET.com, Spicewood, Texas, USA; and Point-of-Care Ultrasound Techniques for the Small Animal Practitioner, 2nd edition © 2021¹³⁴

AFAST là xét nghiệm sàng lọc đầu tiên được sử dụng rộng rãi trong phòng cấp cứu xác định dịch tự do. Nó cũng được sử dụng siêu âm sàng lọc có trọng điểm ở mèo nghi ngờ Mắc FIP có dịch tự do



Hình 26. Trần dịch màng phổi ở ngách tim cổ. Trong siêu âm TFAST đầu dò dịch chuyển về phía đầu (lên phía trên) qua tim đến ngách tim cổ nơi mà phụ thuộc trong lực khi đứng, hoặc ức của mào và định vị ở phía trên của tim, hãy nhìn vào mũi tên.



Hình 27. Trần dịch màng phổi và tràn dịch màng ngoài tim, toàn bộ tim có thể nhìn thấy. (LA) nhĩ trái, (LV) thất trái, (RV) thất phải, (RA) nhĩ phải, PE dịch màng phổi, PCE dịch màng tim

9.3. Mô bệnh học

Mô bệnh học của các tổn thương khá cụ thể để chẩn đoán FIP, nhưng việc lấy mẫu là xâm lấn hoặc chỉ có thể được thực hiện sau khi khám nghiệm tử thi. Nói chung, ưu tiên lấy mẫu của nhiều mô để cải thiện độ nhạy và có thể bao gồm: Hạch mạc treo, ruột non và ruột già, mạc nối, lá lách, thận và gan. Bệnh lý thường cho thấy viêm mạch máu với hoại tử quanh mạch máu. Các tổn thương nốt bạch cầu có thể được xác định xung quanh mạch máu, đặc biệt là trên bề mặt thanh mạc. Hóa mô miễn dịch (IHC; xem phần thảo luận sau về 'Phát hiện kháng nguyên vi-rút') sẽ tiết lộ kháng

nguyên FCoV liên quan đến đại thực bào trong các tổn thương; do đó IHC cụ thể hơn mô bệnh học đơn thuần và được coi là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán.

Một con mèo bị nghi ngờ FIP thường quá ốm yếu hoặc suy nhược để tiến hành lấy mẫu mô bệnh học và hoá mô miễn dịch bằng phẫu thuật. Các xét nghiệm gần đây về chẩn đoán FIP trước khi chết đã sử dụng các kỹ thuật xâm lấn tối thiểu như chọc hút bằng kim nhỏ dưới sự hướng dẫn của siêu âm hoặc sinh thiết Tru-cut (TCB) của thận và gan. Một nghiên cứu đã điều tra xem liệu một số kết hợp nhất định của các xét nghiệm chẩn đoán (mô học, Hoá mô miễn dịch và/hoặc RT-PCR [RT-nPCR]) được thực hiện trên các mẫu sinh thiết TCB thu được sau khi khám nghiệm tử thi có thể được sử dụng để chẩn đoán FIP trước khi chết.

Các tổn thương mô học trước đây liên quan đến FIP đã được tìm thấy ở một số cơ quan, nhưng không phải tất cả; và một số con mèo bị tổn thương nội tạng phù hợp với FIP có mắc các bệnh khác với FIP. Dựa trên những phát hiện này, khuyến nghị nên lấy sinh thiết từ nhiều cơ quan để tăng tỷ lệ chẩn đoán FIP. Các mẹo để lấy FNA chẩn đoán được cung cấp trong bảng

Làm thế nào để có được FNA chẩn đoán thành công

- ❖ Loại bỏ gel siêu âm khỏi bề mặt da trước khi chọc hút bằng kim nhỏ.
- ❖ Chọn kim 20-27 G, 2,5-3,8 cm (dùng kim cột sống 6,3-8,9 cm cho các tạng sâu hơn) cùng với ống tiêm 6-12 ml. Lưu ý rằng kim có thước lớn hơn sẽ làm được nhưng không nhất thiết làm tăng khả năng lấy được mẫu chẩn đoán.
- ❖ Các nghiên cứu khác nhau khác nhau về kỹ thuật nào là tốt nhất cho một cơ quan cụ thể: hút hoặc không hút. Nói chung, kỹ thuật chọc hút được khuyến khích cho lá lách và các hạch bạch huyết ổ bụng, và kỹ thuật chọc không hút được khuyến cáo cho gan và thận.
- ❖ Kỹ thuật hút không giống nhau được tạo ra khi pít tông được dịch chuyển đến cùng một điểm trong các ống tiêm có kích thước khác nhau. Kể từ đây, ống tiêm được chọn phải là loại mà bác sĩ lâm sàng lấy được FNA có thể dễ dàng kiểm soát nhất.
- ❖ Nên sử dụng các phiến kính được phủ polylysine nếu thực hiện ICC để đảm bảo các tế bào liên kết với slide trong quá trình xử lý.
- ❖ Kim phải được chọc theo nhiều hướng để lấy mẫu, di chuyển về phía trước và phía sau theo những chuyển động ngắn ba hoặc bốn lần. Nên lấy bốn hoặc năm hút cho mỗi mẫu. Nên thay kim cho mỗi lần hút vì người ta thấy rằng khả năng đạt được chẩn đoán xác định sẽ tăng lên ở những lần hút tiếp theo.
- ❖ Có ba phương pháp khác nhau để phết tỳ phụ thuộc vào độ đặc của chất hút: dàn tế bào lên lam kính, phết và trải dài trên lam kính.
- ❖ Hạch bụng: chọn kim 21G, Hạch bụng nhiều khả năng không chẩn đoán được so với dưới da.
- ❖ Lấy tối thiểu ba mẫu không hút cho mỗi hạch bạch huyết. Tế bào lympho rất dễ vỡ, vì vậy hãy cẩn thận khi chuẩn bị phết tế bào.
- ❖ Thận chọn kim 25 G 1,5-5 cm. Độ nhạy chẩn đoán của FNA phết tế bào học 42%.
- ❖ Gan: Độ nhạy chẩn đoán của phết tế bào FNA là 82%

Phương pháp xác định FCoV là nguyên nhân

- ❖ **Phương pháp trực tiếp:** nguyên nhân của nhiễm trùng thường có thể xác định trực tiếp bằng các xác định genome của virus bằng PCR (phát hiện acid nucleic của virus, RNA hoặc DNA) hoặc trong trường hợp của FCoV (RNA của virus) sử dụng dung dịch RT-PCR (phát hiện acid nucleic của virus) hoặc xác định kháng nguyên của virus (protein virus)
- ❖ **Phương pháp gián tiếp** bằng cách xác định kháng thể chống lại tác nhân truyền nhiễm

9.4. Phát hiện axit nucleic của virus

Phát hiện RNA của virus là một cách để xác nhận FCoV là tác nhân gây bệnh cơ bản (xem bảng bên dưới). RT-PCR (còn được gọi là RT-qPCR) phát hiện axit nucleic của FCoV làm trên máu, các dịch khác (ví dụ: dịch lấy từ tràn dịch, Dịch não tuỷ hoặc thủy dịch) và các mẫu mô hoặc FNA. Tuy nhiên, vì FCoV ít độc lực hơn có thể lây lan một cách có hệ thống ở mèo không bị FIP, và các phương pháp PCR rất nhạy cảm, nên việc xác định RNA của FCoV bằng RT-qPCR trong máu, dịch hoặc mô không nhất thiết phải đặc hiệu để chẩn đoán FIP (xem bảng dưới). Một nghiên cứu đã xem xét chẩn đoán RT-qPCR của hạch mạc treo bằng chọc hút kim nhỏ ở mèo không tràn dịch và nhận thấy độ nhạy tổng thể là 90% và độ đặc hiệu là 96,1%.

Ngoài ra, người ta đã chứng minh rằng độ nhạy của RT-qPCR không khác biệt đáng kể giữa FNA và sinh thiết vết mổ; do đó, kỹ thuật sinh thiết xâm lấn là không bắt buộc để lấy mẫu vật cho xét nghiệm RT-qPCR

RT-qPCR có thể cho biết lượng vi-rút trong mẫu. Mèo bị FIP thường có tải lượng vi-rút cao hơn so với mèo bị nhiễm FCoV khỏe mạnh, có nghĩa là kết quả RT-qPCR dương tính với tải lượng vi-rút cao sẽ đưa FIP lên danh sách chẩn đoán phân biệt. Dịch và mô mới lấy là phù hợp nhất cho RT-qPCR, nhưng mô được cố định có thể chấp nhận được.

Các đột biến trong gen protein S cũng có thể được phát hiện bằng RT-PCR của gen S sử dụng các đoạn môi cụ thể, hoặc bằng cách giải trình tự sau RT-PCR. Đối với các RT-qPCR đặc hiệu cho đột biến, những thứ này thường sẽ được kết thành một xét nghiệm, được gọi là cụm xét nghiệm, để giải thích kết quả. Thử nghiệm sẽ bao gồm một bộ khuếch đại PCR nhắm mục tiêu vào một khu vực được lưu trữ sẽ phát hiện tất cả các loài FCoV và một bộ thứ hai trong đó một trong các đoạn môi (tiền hoặc lùi) đặc hiệu ở đầu 3' cho đột biến đang được tìm kiếm và đoạn môi đột biến cụ thể sẽ chỉ liên kết nếu có đột biến. Nó sẽ không liên kết với các trình tự khác với đột biến đang được tìm kiếm, vì vậy sẽ có một số kết quả có thể xảy ra đối với chẩn đoán:

- ❖ FCoV RT-qPCR-/RT-qPCR đột biến gai – (ví dụ: không nhiễm FCoV);
- ❖ FCoV RT-qPCR+/RT-qPCR đột biến gai– (ví dụ: nhiễm FCoV, không có đột biến gai);
- ❖ FCoV RT-qPCR+/RT-qPCR đột biến gai+ (ví dụ: nhiễm FCoV, có đột biến gai); và
- ❖ RT-qPCR-/tăng đột biến RT-qPCR+ (ví dụ: xét nghiệm có thể đã bị sai).

Cả hai phương pháp gián tiếp và trực tiếp chỉ ra sự tồn tại của FCoV, và không đặc hiệu cho virus đột biến dẫn đến FIP

Trong một nghiên cứu gần đây, FCoV chứa đột biến gen S đã được tìm thấy trong ít nhất một dịch thể hoặc mô ở tất cả những con mèo mắc FIP, nhưng sự phân bố khác nhau giữa các con mèo, do đó khuyến nghị nên phân tích nhiều mẫu để tăng độ nhạy. Thông số kỹ thuật - khả năng phát hiện đột biến gen S đối với FIP còn nhiều tranh cãi. Mặc dù tính đặc hiệu của RT-PCR gen S tốt trong dịch và mô trong một số nghiên cứu, nhưng kết quả dương tính giả thường được thấy. Tính hữu ích của RT-PCR gen S đặc biệt sử dụng mỗi cụ thể đã bị nghi ngờ và phát hiện đột biến gen S bằng cách giải trình tự có thể cụ thể hơn để chẩn đoán FIP. Tuy nhiên, ngay cả phương pháp giải trình tự cũng không thể cải thiện đáng kể độ đặc hiệu trong một vài nghiên cứu.

Kết quả RT-qPCR dương tính với tải lượng virus cao đưa FIP thành hàng đầu trong chẩn đoán phân biệt

9.5. Phát hiện kháng nguyên virus

Kháng nguyên FCoV có thể được phát hiện bằng cách nhuộm kháng nguyên trong các tế bào đích, dịch hoặc đại thực bào của mô, sử dụng các phương pháp nhuộm miễn dịch khác nhau. Sự gắn kết của các kháng thể với các kháng nguyên FCoV liên kết với tế bào chủ sau đó được hiển thị (bằng IHC, ICC hoặc miễn dịch huỳnh quang [IF]), tạo ra sự thay đổi màu sắc hoặc phát quang.

Việc phát hiện kháng nguyên FCoV trong đại thực bào của các mô bị ảnh hưởng thông qua nhuộm miễn dịch có tính đặc hiệu cao và đáng tin cậy, miễn là nó được thực hiện với có kiểm soát và thuốc thử thích hợp để ngăn chặn sự gắn kết không đặc hiệu của kháng thể kháng FCoV với các mô. Do đó, nó được coi là phương pháp tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán FIP. Các mẫu mô tại các cơ quan bị ảnh hưởng có thể được lấy trong quá trình mổ bụng thăm dò, bằng nội soi ổ bụng hoặc sinh thiết dưới hướng dẫn của siêu âm, hoặc khi khám nghiệm tử thi.

Mặc dù phương pháp nhuộm miễn dịch không thể phân biệt giữa virus không đột biến và virus đột biến, nhưng sự hiện diện của một lượng lớn kháng nguyên, cần thiết cho quá trình nhuộm màu dương tính, cho thấy tốc độ nhân lên của virus cao trong các đại thực bào - sự kiện quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của FIP. Tuy nhiên, kết quả IHC âm tính không loại trừ FIP vì các kháng nguyên FCoV có thể phân bố khác nhau trong các tổn thương. Lý tưởng nhất là các mẫu nên được lấy từ các khu vực có thay đổi mô bệnh học.

Việc nhuộm miễn dịch FCoV cũng có thể được thực hiện trên các mẫu tế bào học từ các mô, dịch tiết, dịch não tủy hoặc thủy dịch (dịch do thể mi tiết vào tiền phòng và hậu phòng để duy trì hình thể của nhãn cầu cũng như cung cấp dinh dưỡng cho giác mạc và thủy tinh thể) bằng cách sử dụng ICC hoặc IF.

ICC trên hạch mạc treo được lấy từ sinh thiết bằng kim nhỏ đã được đề xuất như một phương pháp không xâm lấn để chẩn đoán FIP, nhưng một nghiên cứu chỉ cho thấy độ nhạy vừa phải là 53% và kết quả dương tính giả ở mèo mắc bệnh ung thư hạch. Một nghiên cứu so sánh hiệu quả của việc nhuộm miễn dịch FCoV ở gan và ở thận lấy bằng TCB và FNA cho thấy độ nhạy ở cả hai mô đều kém (lần lượt là 24% và 17–31% đối với TCB và FNA ở gan; 17% và 11–20% đối với TCB và FNA ở thận), mặc dù kết hợp hai kỹ thuật lấy mẫu tăng nhẹ độ nhạy (đến 38% đối với mẫu gan và 14% đối với mẫu thận).

Kháng nguyên FCoV phát hiện trong đại thực bào tại mô bằng phương pháp nhuộm miễn dịch được xem là tiêu chuẩn vàng cho chẩn đoán FIP

Khả năng nhuộm miễn dịch FCoV đối với dịch (lấy từ tràn dịch) có độ nhạy khác nhau trong các nghiên cứu khác nhau, từ 57% đến 100%. Kết quả âm tính giả có thể xảy ra nếu dịch tràn không chứa đủ đại thực bào hoặc nếu kháng thể kháng FCoV trung hoà hết kháng nguyên FCoV. Hơn nữa, trong khi nhuộm miễn dịch từ lâu đã được cho là rất đặc hiệu, kết quả dương tính giả đã xảy ra trong các nghiên cứu gần đây hơn. Trong một nghiên cứu, 2/7 con mèo bị tràn dịch do các bệnh khác (suy tim và ung thư đường mật) có kết quả dương tính giả với nhuộm miễn dịch. Trong một nghiên cứu khác, 8/29 con mèo bị tràn dịch do các bệnh khác (suy tim ở ba con mèo và u ác tính ở năm con mèo) được thử nghiệm dương tính giả bởi ICC. ICC với phương pháp nhuộm kép cho phép đại thực bào cũng như kháng nguyên FCoV có khả năng làm tăng độ đặc hiệu.

Phòng xét nghiệm sẽ dùng mẫu gì để phân tích

- ❖ FCoV là một virus RNA và nó cũng thường đột biến trong suốt quá trình nhân lên. Như vậy thay đổi cấu tạo về vị trí gắn đầu dò hoặc vị trí đoạn mồi có thể ảnh hưởng đến độ nhạy của test.
- ❖ Kiểm tra phòng lab thực hiện xét nghiệm gì, về độ nhạy độ đặc hiệu cho những xét nghiệm cụ thể.
- ❖ Nhân thức rằng độ chính xác chẩn đoán của một vài xét nghiệm phụ thuộc trực tiếp vào mẫu được phân tích (ví dụ real RT-PCR chạy trên dịch hoặc huyết thanh)
- ❖ Trước khi gửi mẫu cho bất cứ xét nghiệm chẩn đoán nào hoặc các phòng lab, nên đặt câu hỏi: tại sao lại là test này và kết quả đó có ý nghĩa gì?
- ❖ Khi so sánh kết quả xét nghiệm của phòng lab, phải chắc chắn là chung một phòng lab và chung phương pháp xét nghiệm cho mẫu đã sử dụng, và cộng đồng khoa học phải xác nhận cho bất kỳ xn RT-qPCR hoặc là xét nghiệm kháng thể đó. Để xác nhận nếu phòng lab đang sử dụng xét nghiệm có giá trị không, bác sĩ lâm sàng có thể yêu cầu về các nghiên cứu đang hoặc đã sử dụng phương pháp của xét nghiệm đó, nó gồm độ nhạy, đặc hiệu, kháng nguyên đã được sử dụng cho kháng thể và thiết kế của xét nghiệm RT-qPCR. Giá trị tham chiếu bình thường cho mỗi phòng lab là khác nhau

Phương pháp nhuộm miễn dịch FCoV bằng cách sử dụng ICC đã thành công trong việc phát hiện kháng nguyên FCoV trong Dịch não tủy (CSF) của mèo mắc bệnh FIP thần kinh. Tuy nhiên, một nghiên cứu lớn hơn đánh giá CSF ICC ở mèo có và không có FIP (có hoặc không có dấu hiệu thần kinh) đã tìm thấy kết quả dương tính trong 17/ 20 con mèo bị FIP nhưng cũng có 3/18 con mèo không bị FIP (mỗi con một con bị ung thư hạch trung thất, viêm màng não và bệnh lý mạch máu do tăng huyết áp kèm theo xuất huyết não), cho thấy độ đặc hiệu thấp. Kháng nguyên FCoV cũng đã được ICC phát hiện trong các mẫu thủy dịch ,với độ nhạy 64% và độ đặc hiệu 82%; kết quả dương tính giả xảy ra ở một con mèo đối chứng bị ung thư hạch và một con mèo đối chứng bị ung thư biểu mô tuyến ở phổi

9.6. Phát hiện kháng thể kháng FCoV

Phát hiện kháng thể chống lại tác nhân lây nhiễm là phương pháp gián tiếp xác định tác nhân gây bệnh tiềm ẩn. Có thể phát hiện kháng thể kháng FCoV bằng xét nghiệm miễn dịch hấp thụ liên kết với enzyme (ELISA), hoặc kháng thể miễn dịch huỳnh quang gián tiếp (IFA) hoặc xét nghiệm nhanh về di chuyển miễn dịch. Do thiếu tiêu chuẩn hóa giữa các phương pháp nhằm mục tiêu là kháng thể, kết quả của các xét nghiệm khác nhau và từ các xét nghiệm khác nhau phòng thí nghiệm có thể khác nhau; do đó chúng rất khó so sánh và một số có thể không đáng tin cậy. Các cân nhắc thêm xét nghiệm bổ sung trong phòng xét nghiệm được tóm tắt trong bảng.

Do kháng thể kháng FCoV có thể được sử dụng để phát hiện nhiễm FCoV; tuy nhiên, sự hiện diện của kháng thể không hữu ích để chẩn đoán FIP, vì kháng thể không chỉ có ở mèo mắc FIP mà còn ở mèo nhiễm FCoV khỏe mạnh hoặc mèo nhiễm FCoV mắc các bệnh khác. Do đó, kháng thể chống lại FCoV trong huyết thanh hoặc huyết tương ở mèo chỉ cho thấy mèo đã tiếp xúc với FCoV thông qua lây nhiễm tự nhiên hoặc tiêm phòng, với các kháng thể thường phát triển vào ngày 10–28 sau khi lây nhiễm.

Mặc dù mèo mắc FIP có xu hướng có hiệu giá kháng thể kháng FCoV cao hơn so với mèo không mắc FIP, nhưng thường không có sự khác biệt về hiệu giá kháng thể kháng FCoV trung bình giữa mèo khỏe mạnh và mèo mắc FIP. Hơn nữa, kết quả xét nghiệm kháng thể âm tính không loại trừ FIP, vì có tới 10% số mèo bị FIP không có kháng thể chống FCoV. Tỷ lệ này thậm chí còn cao hơn ở những con mèo bị FIP thần kinh mà không tràn dịch.

Ngoài máu (huyết thanh, PBMC (tế bào đơn nhân ngoại vi) hoặc huyết tương), xét nghiệm kháng thể kháng FCoV cũng đã được thực hiện trên nhiều loại mẫu khác bao gồm dịch thu được từ tràn dịch, Dịch não tủy và thủy dịch. Tuy nhiên, giá trị chẩn đoán khi sử dụng các mẫu này cũng bị hạn chế do các kháng thể có thể dễ dàng rò rỉ từ máu vào dịch tiết (do chọc vào trũng mạch máu gây máu có kháng thể trộn lẫn với dịch của tràn dịch hoặc là) có hàm lượng protein cao hoặc vượt qua hàng rào máu-não bị đảo lộn (kháng thể có thể đi vào dịch não tủy). Ngoài ra, kết quả âm tính có thể xảy ra ở mèo bị FIP do liên kết với kháng thể bởi FCoV, như đã được chỉ ra đối với tràn dịch. Nhìn chung, xét nghiệm kháng thể trong huyết thanh, huyết tương hoặc bất kỳ chất lỏng nào khác không được khuyến nghị để chẩn đoán FIP.

Bảng 4.**Xét nghiệm chẩn đoán thường quy cho FIP**

Xét nghiệm	Kết quả điển hình ở FIP	Bàn luận	
Máu	Công thức máu	Thiếu máu không tái tạo, hồng cầu nhỏ, giảm lympho, giảm tiểu cầu, bạch cầu trung tính nhân hình dãi (không phân đoạn: chưa trưởng thành)	Không đặc hiệu cho FIP
	Sinh hoá huyết thanh	Tăng globulin, hạ albumin, tăng bilirubin, tỷ A/G thấp Các bất thường phụ thuộc vào các cơ quan liên quan	Tỷ A/G <0.4: nhiều khả năng hơn chút >0.6: ít có khả năng hơn chút
	AGP	Tăng vừa phải đến nhiều	>1.5g/l= có khả năng ở mức độ vừa >3g/l=khả năng xảy ra cao hơn <1.5g/l=ít có khả năng xảy ra
Dịch tử dịch tràn	Rivalta	Dương tính	Nếu âm tính, FIP rất khó xảy ra
	Đếm tế bào và tế bào học	Tế bào ở mức thấp đến trung bình, có các nốt (bạch cầu) viêm	Điều quan trọng là loại trừ các u ác tính và tràn dịch do nhiễm khuẩn
	Nuôi cấy vi khuẩn	Âm tính	Điều quan trọng là để loại trừ nhiễm trùng
	Phân tích sinh hóa	Nồng độ protein cao Tỷ A/G thấp	A/G <0.4 nhiều khả năng là FIP A/G >0.8 ít có khả năng là FIP
Dịch não tủy	AGP	Tăng vừa phải đến nhiều	>1.5 g/l có khả năng bị FIP
	Đếm tế bào và tế bào học	Tăng số lượng tế bào từ vừa đến nhiều, tăng bạch cầu trung tính, bạch cầu đơn nhân, các nốt (bạch cầu) viêm	Có thể giúp loại trừ các chẩn đoán phân biệt ở mèo có dấu hiệu thần kinh, nhưng không đặc hiệu cho FIP. Phân tích CFS có thể không quan tâm ở mèo mặc FIP
Nồng độ protein	Nồng độ protein	Tăng vừa đến nặng	Có thể giúp loại trừ các chẩn đoán phân biệt ở mèo có dấu hiệu thần kinh, nhưng không đặc hiệu cho FIP. Phân tích CFS có thể không đáng quan tâm ở mèo mặc FIP
	Thủy dịch	Đếm tế bào và tế bào học	Tăng bạch cầu trung tính, nốt (bạch cầu) hoặc viêm hỗn hợp
Khác	X quang và siêu âm	Tràn dịch màng bụng, màng phổi hoặc màng ngoài tim. Hạch ổ bụng Thay đổi cấu trúc của gan, lách, thận và ruột Bằng chứng của viêm phúc mạc	Hiệu quả cao trong định vị bất kì tràn dịch Lấy mẫu dưới hướng dẫn của siêu âm (FNA. TCB)

Bảng 4.**Xét nghiệm chẩn đoán thường quy cho FIP**

Xét nghiệm	Kết quả điển hình ở FIP	Bàn luận
CT hoặc MRI	Tắc nghẽn dịch não tủy, rỗng tủy, thoát vị lỗ chẩm, hoặc tăng bắt thuốc cản từ trên màng não và nhu mô (tế bào biểu mô lót trong các ống tủy) chỉ ra bệnh lý tủy T3-L6, hội chứng tiền đình trung ương và bệnh hệ thống thần kinh trung ương đa ổ	Hữu ích cho các triệu chứng thần kinh ở mèo. Có thể không đáng quan tâm ở những con mèo mắc FIP

Bảng 5.**Phương pháp trực tiếp và gián tiếp phát hiện FCoV trong chẩn đoán FIP - tổng quan**

Xét nghiệm	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Bàn luận	
Máu	RT-PCR (gồm cả real time RT-PCR và RT-nPCR)	9 - 77%	88 - 100%	Không đặc hiệu cho FIP, nhiễm virus FCoV trong máu có thể được ghi nhận ở mèo không mắc FIP Thường tải lượng virus rất thấp ở mèo mắc FIP
	Real time RT-PCR cho gen M	46 - 100%	48 - 100%	Không đặc hiệu cho FIP, mRNA FCoV có thể phát hiện trong mèo không nhiễm FIP
	RT-PCR gen S	0 - 23%	95%	Có thể đưa đến kết quả âm tính giả, không hữu ích trong chẩn đoán FIP Thường tải lượng virus rất thấp ở mèo mắc FIP
	Giải trình tự đột biến gen S	7 - 43%	Không có sẵn	Hữu ích hơn RT-PCR gen S, còn đang tranh cãi đột biến gen S có đặc hiệu cho FIP hay chỉ là dấu hiệu của lan ra toàn thân của FCoV
	Phát hiện kháng thể gồm 7b bằng ELISA	28 - 85%	25 - 92%	Không đặc hiệu cho FIP, kháng thể kháng FCoV có thể được phát hiện ở mèo không mắc FIP
Dịch từ dịch tràn	Phát hiện kháng nguyên FCoV bằng kháng thể nhuộm huỳnh quang hoặc hoá bào miễn dịch	57 - 100%	71 - 100%	Nếu dương tính kết hợp với các xét nghiệm chẩn đoán thường quy thì rất giống FIP Kết quả dương tính giả có thể ở mèo không mắc FIP
	RT-PCR (gồm cả real time RT-PCR và RT-nPCR)	72 - 100%	83 - 100%	Không đặc hiệu cho FIP, RNA của FCoV có thể phát hiện ở mèo không mắc FIP.
	RT-PCR gen S	64 - 69%	86 - 96%	Có thể dương tính giả, không hữu ích trong chẩn đoán xác định FIP
	Giải trình tự đột biến gen S	40 - 65%	83 - 98%	Hữu ích hơn RT-PCR gen S, còn đang tranh cãi đột biến gen S có đặc hiệu cho FIP hay chỉ là dấu hiệu của lan ra toàn thân của FCoV
	Phát hiện kháng thể	86%	85%	Không đặc hiệu cho FIP, kháng thể kháng FCoV có thể được phát hiện ở mèo không mắc FIP
Dịch não tuỷ	Phát hiện kháng nguyên FCoV bằng hoá bào miễn dịch	78 - 91%	50 - 88%	Nếu dương tính kết hợp với các xét nghiệm chẩn đoán thường quy thì rất giống FIP Kết quả dương tính giả có thể ở mèo không mắc FIP
	RT-PCR (gồm cả real time RT-PCR và RT-nPCR)	17 - 86%	100%	Không đặc hiệu cho FIP, kháng thể kháng FCoV có thể phát hiện ở mèo không mắc FIP. Nhạy tốt hơn ở mèo có triệu chứng thần kinh hơn là không
	RT-PCR gen S	8 - 44%	95%	Có thể dương tính giả, không hữu ích trong chẩn đoán xác định FIP

Bảng 5.		Phương pháp trực tiếp và gián tiếp phát hiện FCoV trong chẩn đoán FIP - tổng quan		
Xét nghiệm	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Bàn luận	
	Phát hiện kháng thể	0 - 94%	93 - 100%	Không đặc hiệu cho FIP, kháng thể kháng FCoV có thể phát hiện ở mèo không mắc FIP. Nhạy tốt hơn ở mèo có triệu chứng thần kinh hơn là không
Thủy dịch	Phát hiện kháng nguyên FCoV bằng hoá bào miễn dịch	64%	82%	Nếu dương tính kết hợp với các xét nghiệm chẩn đoán thường quy thì rất giống FIP Kết quả dương tính giả có thể ở mèo không mắc FIP
	RT-PCR (gồm cả real time RT-PCR và RT-nPCR)	25 - 50%	100%	Không đặc hiệu cho FIP, kháng thể kháng FCoV có thể phát hiện ở mèo không mắc FIP.
	RT-PCR gen S	10 - 13%	100%	Có thể dương tính giả, không hữu ích trong chẩn đoán xác định FIP
Cơ quan	Phát hiện kháng nguyên FCoV bởi IHC	98%	100%	Tiêu chuẩn vàng cho chẩn đoán FIP
	Phát hiện kháng nguyên FCoV bởi ICC trong mẫu lấy từ FNA	17 - 31% gan 11 - 20% thận 53% (MLNs)	91% (MLNs)	Nếu dương tính kết hợp với các xét nghiệm chẩn đoán thường quy thì rất giống FIP Kết quả dương tính giả có thể ở mèo không mắc FIP
	RT-PCR (gồm cả real time RT-PCR và RT-nPCR và mẫu sinh thiết)	65 - 100%	50 - 96%	Không đặc hiệu cho FIP, kháng thể kháng FCoV có thể phát hiện ở mèo không mắc FIP. Độ nhạy phụ thuộc vào cơ quan liên quan
	RT-PCR gen S	15 - 71%	67 - 100%	Có thể dương tính giả, không hữu ích trong chẩn đoán xác định FIP
	Giải trình tự đột biến gen S	70 - 89%	88 - 100%	Hữu ích hơn RT-PCR gen S, còn đang tranh cãi đột biến gen S có đặc hiệu cho FIP hay chỉ là dấu hiệu của lan ra toàn thân của FCoV

10. Tóm tắt các xét nghiệm chẩn đoán FIP

Khó khăn khi cố gắng chẩn đoán FIP là cả phương pháp phát hiện gián tiếp và trực tiếp đều chỉ cho biết sự hiện diện của FCoV chứ không xác định được loại vi rút đột biến dẫn đến FIP. FCoV hiện diện ở nhiều con mèo và thậm chí việc phát hiện bên ngoài đường ruột trong tràn dịch, mô, CNS hoặc thủy dịch không phải là chẩn đoán cho FIP, vì FCoV không đột biến thì vô hại và có thể tìm thấy ở mọi nơi trong cơ thể. FCoV đột biến (vi rút chứa một số đột biến gen S) không giải quyết được hoàn toàn vấn đề vì vi rút chứa những đột biến này đã được tìm thấy trong mô hoặc dịch của mèo không có FIP

Có lẽ cách tiếp cận tốt nhất để chẩn đoán tương đối chính xác là tìm số lượng lớn FCoV RNA trong cơ thể mèo, vì ai cũng biết rằng mèo mắc FIP thì tải lượng vi rút cao hơn nhiều so với mèo nhiễm FCoV khỏe mạnh. Do đó, kết quả RT-qPCR dương tính với tải trọng cao, nếu đi kèm với các dấu hiệu lâm sàng và kết quả bệnh lý lâm sàng nhất quán, ít nhất cũng rất gợi ý về FIP.

Chẩn đoán xác định FIP vẫn là một thách thức. Cách duy nhất để thực sự xác nhận FIP là phát hiện kháng nguyên vi-rút liên quan đến đại thực bào trong các tổn thương bằng cách sử dụng IHC. Tuy nhiên, nếu tiền sử của mèo và các dấu hiệu lâm sàng hiện tại phù hợp với FIP và RNA của FCoV được phát hiện trong dịch hoặc mô bằng cách sử dụng thời gian thực RT-PCR, thì khả năng cao là mèo mắc FIP. Cuối cùng, phương pháp chẩn đoán để chẩn đoán FIP phải được điều chỉnh cho phù hợp với biểu hiện cá thể của từng con mèo. Bảng 4 và 5 (được cung cấp bổ sung 15a và 15b) chứa các kết quả xét nghiệm chẩn đoán thích hợp có thể làm tăng đáng kể chỉ số nghi ngờ rằng FIP là nguyên nhân cơ bản gây ra các dấu hiệu lâm sàng của mèo.

Ngoài ra, sơ đồ được điều chỉnh cho các cách trình bày khác nhau của FIP đã được cung cấp bởi các nhóm chuyên gia (xem tệp bổ sung 16) để giúp hướng dẫn các học viên khi giải quyết một trường hợp.

11. Điểm quan trọng

Điểm quan trọng

- ❖ Nhiễm FCoV, thường không có triệu chứng, thường gặp ở hầu hết các con mèo bởi vì virus có khả năng lây nhiễm cao và lây lan một cách hiệu quả qua đường phân-miệng, dẫn đến tỷ lệ lưu hành ở môi trường có nhiều mèo, như phối giống ở nhà ở cho mèo, chỗ trú ẩn và chỗ hỗ trợ cứu trợ và chỗ nhốt mèo (thiếu điều kiện nuôi dưỡng cơ bản)
- ❖ Chẩn đoán FIP có thể là thử thách do thiếu sự đặc trưng về biểu hiện lâm sàng cũng như thay đổi trên kết quả xét nghiệm, đặc biệt là khi không có tràn dịch. Không có một xét nghiệm không xâm lấn nào có sẵn để chẩn đoán xác định cho mèo trước khi chết ở mèo không có tràn dịch. Giống như, không có thủ thuật chẩn đoán có sẵn để tiên lượng cho mèo nhiễm FCoV sẽ có thể tiến triển thành FIP.
- ❖ Mèo với FIP điển hình có những triệu chứng không đặc hiệu như bỏ ăn, thờ ơ, sốt con (thường không đáp ứng với kháng sinh), vàng da, bệnh lý hạch, và sụt cân hoặc ở mèo con, không thể tăng cân. Triệu chứng lâm sàng đặc hiệu hơn gồm có tràn dịch, viêm màng bồ đào trước và triệu chứng thần kinh.
- ❖ Một vài yếu tố nguy cơ (vật chủ, virus và môi trường sống) đã được xác nhận trong FIP, gồm các biến cố stress gần đây được ghi nhận trong tiền sử của mèo
- ❖ BSTY phải xem xét tiền sử, nguy cơ, các ghi nhận lâm sàng đầy đủ khi lựa chọn xét nghiệm chẩn đoán và loại mẫu sẽ dùng để thiết lập chỉ số nghi ngờ theo hướng “đặt từng viên gạch một”
- ❖ Thăm khám lặp lại, gồm tìm kiếm các vị trí tích dịch để làm phân tích tế bào học, thường cần thiết cho những trường hợp khó chẩn đoán. Nếu mèo có tràn dịch, chẩn đoán có thể trực tiếp khi sử dụng mẫu là dịch có giá trị tiên lượng cao hơn việc sử dụng mẫu máu. Phản ứng Rivalta là một ví dụ của sự dễ dàng, nhanh và rẻ đối với mẫu dịch lấy có độ nhạy tốt để loại trừ FIP (91-100%). Nếu rivalta âm tính, thì nguyên nhân khác gây ra tràn dịch hơn là FIP
- ❖ Nếu không có tràn dịch, chẩn đoán lại là một thử thách do triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu và rất nhiều kiểu. Hiểu đúng về độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên lượng và tỷ lệ khả năng của test (có/không có FIP) và độ chính xác của chẩn đoán là quan trọng để chẩn đoán FIP. Trước khi lựa chọn xét nghiệm nào, bác sĩ nên đặt câu hỏi: tại sao lại là xét nghiệm này và xét nghiệm này có nghĩa là gì?
- ❖ Khi xem xét PCR, **điều quan trọng phải luôn nhớ** một RT-PCR không giống nhau (ví dụ: mục tiêu là trình tự là FCoV). Trước khi gửi mẫu, bác sĩ phải liên hệ với phòng lab để thông báo với phòng xét nghiệm về cái mục tiêu của xét nghiệm, nhằm giúp hướng dẫn mẫu sẽ lấy.
- ❖ Không giống như các bệnh lý ở mèo, máu thường không giúp cho việc chẩn đoán FIP
- ❖ Cách duy nhất để xác định FIP là để xác định virus (bằng cách nhuộm kháng nguyên hoặc RT-PCR) ở mô và cần phải lấy mẫu mô bệnh học. Phát hiện kháng nguyên FCoV trong đại thực bào tại mô bị bệnh qua nhuộm miễn dịch được coi là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán FIP.
- ❖ Cuối cùng, tiếp cận chẩn đoán FIP phải phù hợp với từng biểu hiện cụ thể ở mèo (Cá thể hoá)

Bài 4: Siêu âm AFAST và TFAST

AFAST và TFAST (đánh giá tập trung vào lồng ngực và ổ bụng trong chấn thương, phân loại và theo dõi) là siêu âm giới hạn chỉ tập trung vào việc xác định sự hiện diện của dịch trong khoang phúc mạc, màng phổi và màng ngoài tim. Kết quả để đánh giá có cần hay không việc ổn định bệnh nhân ngay lập tức và các lần siêu âm sau có thể dùng để theo dõi bệnh nhân nhập viện. Trong trường hợp khẩn cấp, siêu âm trọng điểm ngày càng được sử dụng như là phần mở rộng của khám thực thể và các mô tả kỹ lưỡng về các siêu âm này đã được xuất bản. Bài viết này giới thiệu về cách thực hiện và diễn giải các siêu âm AFAST và TFAST.

AFAST và TFAST không nhằm mục đích kiểm tra toàn diện. Chúng có nhiều hạn chế về kỹ thuật, bao gồm trình độ kỹ năng của người thực hiện, chất lượng máy móc và thực tế là chúng thường được thực hiện trong điều kiện không được tối ưu (ví dụ: bệnh nhân căng thẳng, phòng ồn ào, ánh sáng xung quanh sáng). Bất chấp những hạn chế này, việc tuân thủ một quy trình nhất quán sẽ giúp tối đa hóa kết quả chẩn đoán.

Chuẩn bị bệnh nhân, tư thế và các yếu tố quét

Sự ổn định của vật nuôi tại thời điểm được đưa đến phòng khám cấp cứu có thể xác định vị trí quét và mức độ chuẩn bị của vật nuôi. Thông thường, vật nuôi không được cạo lông khi làm, trừ khi thực hiện lấy mẫu xét nghiệm dưới hướng dẫn của siêu âm hoặc các biện pháp can thiệp khác. Nếu vật nuôi có bộ lông rất dài hoặc dày, việc cạo lông là cần thiết. Nên sử dụng cồn isopropyl và/hoặc gel tăng âm cho siêu âm.

Ưu tiên nằm nghiêng sang bên, và không có sự khác biệt về tỷ lệ phát hiện dịch tự do giữa các bệnh nhân nằm nghiêng bên trái hoặc bên phải. Thận phải sẽ khó hình dung hơn khi nằm ở về phía sườn bị đè (nghĩa là bệnh nhân nằm nghiêng bên phải), vì vậy quét ở tư thế nằm nghiêng bên trái đã được chứng minh là nhanh hơn.

Siêu âm AFAST có thể được thực hiện với vật nuôi nằm về một bên. Siêu âm TFAST hoàn chỉnh được thực hiện với vật nuôi ở tư thế nằm luân phiên bên trái và bên phải hoặc nằm ngửa. Bệnh nhân khó thở nên được cung cấp oxy và nên được siêu âm trong tư thế nằm nghiêng nằm ngửa. Siêu âm AFAST và TFAST thực hiện sau nếu trong trường hợp bệnh nhân cần cấp cứu gấp thì phải ổn giải quyết rồi mới siêu âm.

Tối ưu hóa hình ảnh yêu cầu hiểu biết cơ bản về điều khiển máy siêu âm. Đối với một cửa sổ nhất định, độ sâu và tiêu điểm của hình ảnh được tối ưu hóa trước tiên. Mức gain (2D) thường được đặt ở mức 70% (tùy thuộc vào công ty và máy) để tạo ra hình ảnh có thể xem được trong phòng có ánh sáng xung quanh cao. Siêu âm chế độ B-mode hoặc 2D thang độ xám (“độ sáng”) được sử dụng và các độ phân âm khác nhau được thể hiện bằng các sắc thái xám tương đối sáng/trắng (tăng âm) và tương đối tối/đen (giảm âm), giữa hai cực của trắng và đen. Tối nhất, giảm âm nhất được gọi là rỗng âm, có nghĩa là “không có âm dội” và là điển hình của chất lỏng (dịch tiết, dịch tiết biến đổi và một số loại dịch tiết).

Giải thích các phát hiện chung

Tràn dịch các khoang, nếu có, thường được tìm thấy liền kề với nội tạng và rỗng âm, mặc dù thành phần tế bào, lipid hoặc protein có thể làm tạo ra hồi âm của dịch. Siêu âm đơn thuần không thể xác định chắc chắn cấu tạo hoặc nguyên nhân của tràn dịch. Các chất hồi âm trong dịch không đồng nghĩa với dịch tiết; dịch không hồi âm hoặc dịch hồi âm có thể là dịch thấm, dịch thấm biến đổi

hoặc dịch tiết. Tràn dịch các khoang ở thú nhỏ khác nhau về nguyên nhân (Bảng 1). Khi tràn dịch các khoang được xác định và việc chọc dò lấy mẫu được chỉ định về mặt lâm sàng, nên sử dụng các quy trình tiêu chuẩn để chọc lấy dịch miễn là không có chống chỉ định lấy mẫu xét nghiệm (nghĩa là giảm tiểu cầu hoặc rối loạn đông máu dưới bất kỳ hình thức nào).

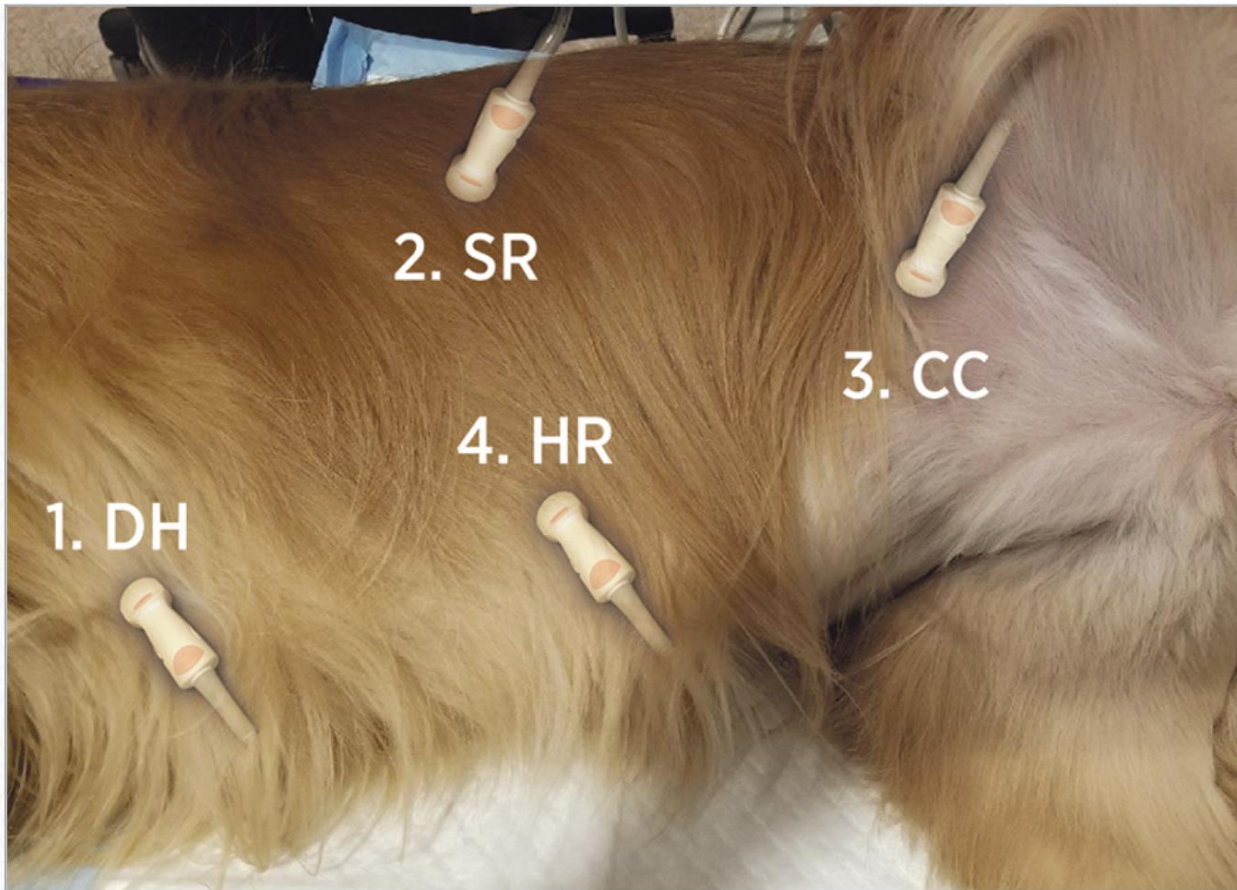
Bảng 1: Tràn dịch các khoang

Tràn dịch màng bụng
Tràn máu ổ bụng (chấn thương, tụ máu, u ác tính)
Dịch thấm (hạ albumin máu, tăng áp tĩnh mạch cửa)
Dịch tiết của nhiễm trùng (vỡ áp xe hoặc thủng tạng rỗng, vỡ túi mật)
(Tạng rỗng ở đây là dạ dày, tá tràng, hồng hồi tràng, manh, đại tràng)
Khác (u ác tính), bệnh thận, viêm phúc mạc nhiễm trùng ở mèo)
Dò nước tiểu vào phúc mạc (màng bụng)
Tràn dịch nhũ (dưỡng) chấp
Tràn dịch màng phổi
Suy tim sung huyết
Ung thư
Chảy máu, tràn dịch nhũ trấp
Tràn dịch màng ngoài tim
Chảy máu từ tim do ung thư
Tràn dịch màng tim tự phát, Rách nhĩ trái

Trong cấp cứu ở người, siêu âm lồng ngực đã được chứng minh là một xét nghiệm nhanh chóng và chính xác để xác định tràn khí màng phổi. Tuy nhiên, việc xác định chính xác tràn khí màng phổi đòi hỏi khả năng phân biệt tạp âm dội lại—được tạo ra khi chùm tia siêu âm gặp khí trong khoang màng phổi—từ kiểu bình thường điển hình của chuyển động trượt nhìn thấy trong phổi (xem Kỹ thuật TFAST).

Kỹ thuật AFAST

Kỹ thuật thực hiện siêu âm AFAST được mô tả chi tiết ở nơi khác.¹⁻³ là Bốn “cửa sổ” siêu âm đánh giá trong AFAST hoàn chỉnh (HÌNH 1). Tại mỗi cửa sổ, đặt đầu dò sao cho logo của công ty máy nằm ở bên trái màn hình, cho biết rằng điểm đánh dấu đầu dò (hoặc “khía”) đang hướng về phía sọ, dọc theo trục dài của vật nuôi. Sau đó, xoay đầu dò 90° sao cho khía hướng về phía bên phải của bệnh nhân. Điều này làm phía bên phải của chó hoặc mèo được định hướng về phía bên trái của hình ảnh siêu âm trên màn hình, giống như đang xem phim chụp X quang vùng bụng.

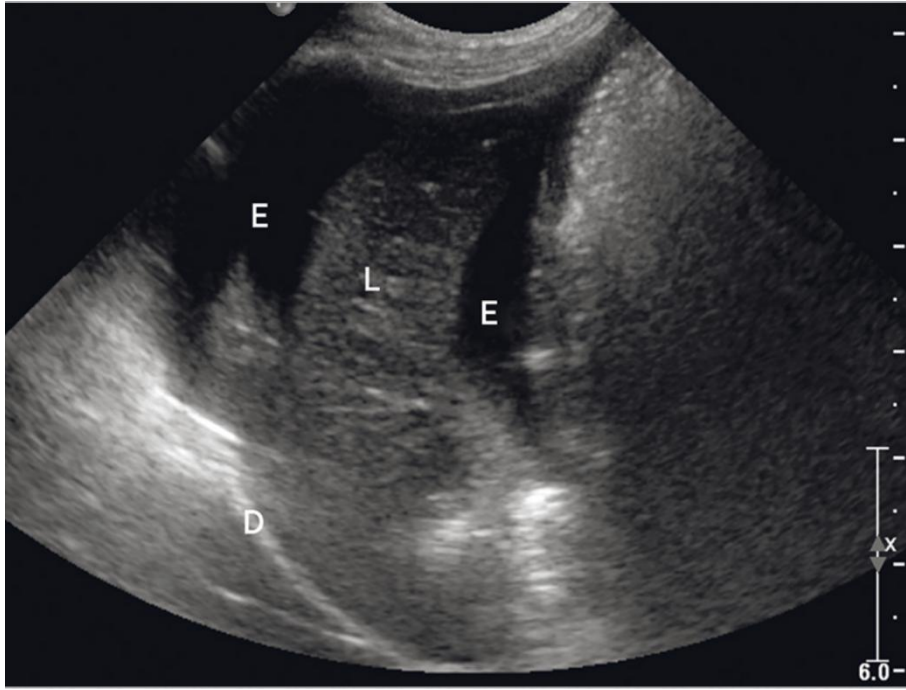


Hình 1: vị trí của bốn mặt cắt của AFAST, chó nằm nghiêng phải. Ở mỗi cửa sổ đặt đầu dò theo trục dọc và sau đó xoay ngang theo trục của vật nuôi. Đầu dò ở mặt cắt gan thận có thể giảm độ mờ để thu được hình ảnh, đầu dò phải được đặt bên dưới con chó hoặc mèo và hướng về phía lưng và đầu ở mức xương sườn thứ 13. Nếu ổn định, vật nuôi có thể được lật ngược lại để phía trái ở trên và phía phải ở dưới. CC, mặt cắt (cửa sổ) bàng quang ruột; DH, mặt cắt cơ hoành-gan; HR, mặt cắt gan thận; SR, mặt cắt lách thận

Mặt cắt gan cơ hoành

Để thu được hình ảnh từ mặt cắt gan cơ hoành, đặt đầu dò ở vị trí dưới ức, độ sâu của hình ảnh phù hợp và chùm tia xoay hướng về phía trên (đầu) là đủ thấy bề mặt tăng âm, đường cong hoành-phổi và nhu mô gan hỗn tạp âm. Độ sâu và tiêu cự của hình ảnh phải được tối ưu hóa sao cho cơ hoành nằm ở vùng xa nhất có thể thấy trên màn hình siêu âm. (Nghĩa là phải nhìn thấy đc cơ hoành thì depth và focus mới là tối ưu)

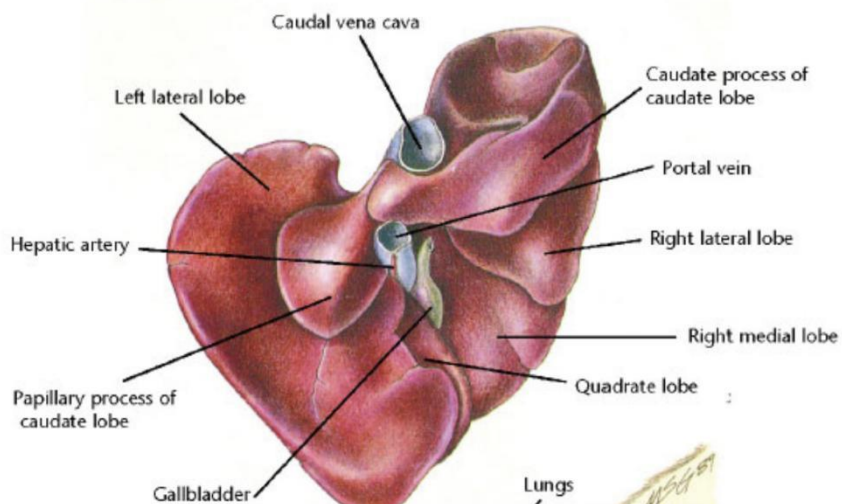
Nghiêng đầu dò siêu âm qua trái và phải của vật nuôi (không phải xoay đầu dò nha), theo đường viền của cơ hoành, đồng thời duy trì mặt phẳng đứng dọc theo trục dài của bệnh nhân. Ở một vật nuôi bình thường, gan và cơ hoành vẫn tiếp xúc trực tiếp với nhau. Nếu tràn dịch màng bụng xuất hiện ở mặt cắt này, nó có thể xuất hiện dưới dạng rỗng âm (màu đen) giữa gan và cơ hoành hoặc giữa các thùy gan (HÌNH 2).



Hình 2: mặt cắt gan hoành có gan (L), cơ hoành (D), và lượng dịch lớn trong ổ bụng chen vào giữa cơ hoành và gan

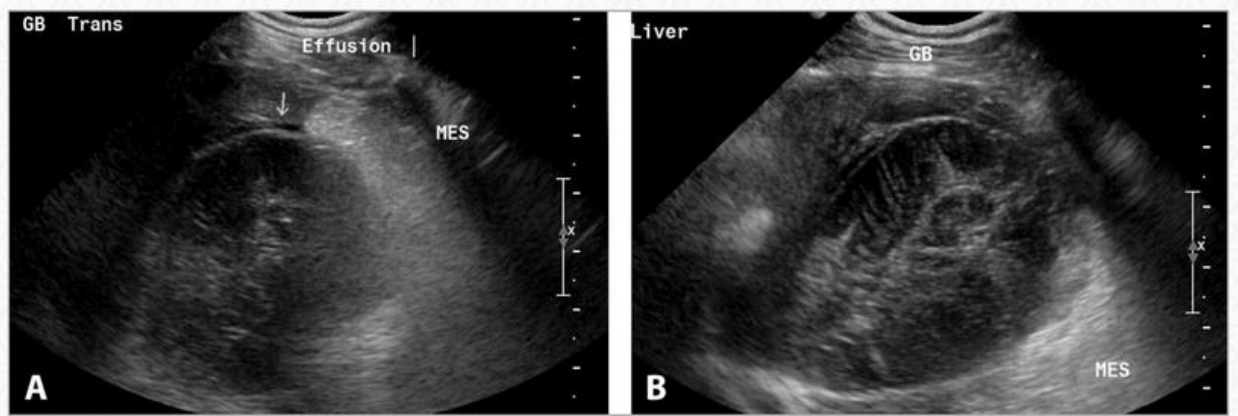
Đánh giá túi mật

Một đánh giá đầy đủ mặt cắt gan-hoành bao gồm đánh giá túi mật và quan sát màng ngoài tim qua cơ hoành. Túi mật được ở bên phải đường giữa, giữa thùy giữa bên phải và thùy vuông của gan ở chó và sau thùy giữa bên phải ở mèo (hình 3). Ở chó và mèo bình thường, túi mật xuất hiện dưới dạng cấu trúc có thành mỏng, hình trứng đến hình tròn và bên trong rỗng âm. Ở một con chó có kích thước nhỏ đến trung bình điển hình, có thể dễ dàng tìm thấy túi mật từ vị trí dưới xương ức ban đầu bằng cách nghiêng đầu dò về phía bên phải của vật nuôi



Hình 3: gan nhìn từ mặt sau: quadrate lobe: thùy vuông, right medial right: thùy giữa phải, gallbladder: túi mật.

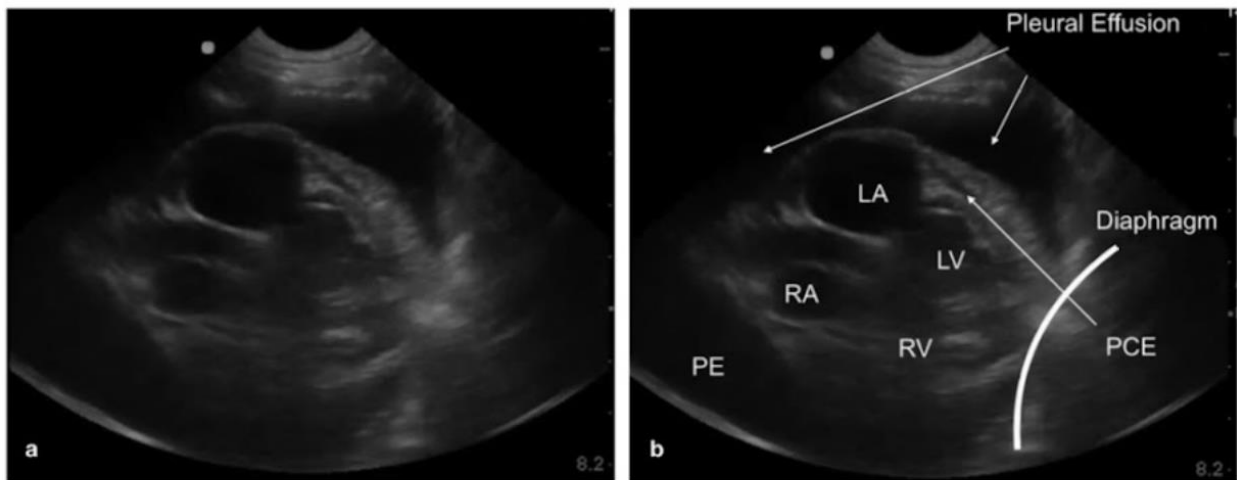
Những bất thường nhỏ của túi mật có thể không rõ ràng trong quá trình kiểm tra AFAST; tuy nhiên, sự hiện diện kết hợp của tổ chức có thể tích lớn, chất chứa trong túi mật không di động, dịch xung quanh rỗng âm và mỡ lân cận tăng âm (đại diện cho thâm nhiễm mỡ viêm hay gọi là mỡ viêm) nên được nghi ngờ, vỡ túi mật và viêm phúc mạc.(hình 4)



Hình 4: Túi mật hoại tử trên siêu âm, trực ngang (A) và trực dọc (B) và có dò mật, có thể thấy khối tổ chức lớn, Effusion: dịch (rỗng âm) ở quanh túi mật và MES là mạc nối (bản chất là mỡ) tới bất chỗ bị thủng lại Của túi mật. Cái hình này k ghi nhận được chất trong túi mật không di chuyển. (Đây là hình mình thêm vào để các bạn dễ hình dung thôi ;))

Đánh giá màng ngoài tim

Mặt cắt gan-hoành là một mặt cắt tốt cho tim. Ở mèo và chó cỡ vừa và nhỏ, chỉ cần điều chỉnh tối thiểu các thông số hình ảnh (độ sâu và tiêu cự) để hình dung phần đỉnh của tim. Nếu dễ thấy, tràn dịch màng ngoài tim có rỗng âm bao quanh đỉnh tim, được bao quanh bởi lớp viền âm mỏng đại diện cho màng ngoài tim (hình 5). Chỉ sử dụng cửa sổ này, có thể không phân biệt được giữa tràn dịch màng tim và màng phổi; do đó, kiểm tra TFAST toàn diện bảo đảm xác định khi có tràn dịch màng phổi hoặc màng tim ở chó hoặc mèo



Hình 5: PCE dịch màng tim, PE (pleural efusion) dịch màng phổi LA nhĩ trái, LV thất trái, RV thất phải, RA nhĩ phải.

Mặt cắt lách thận

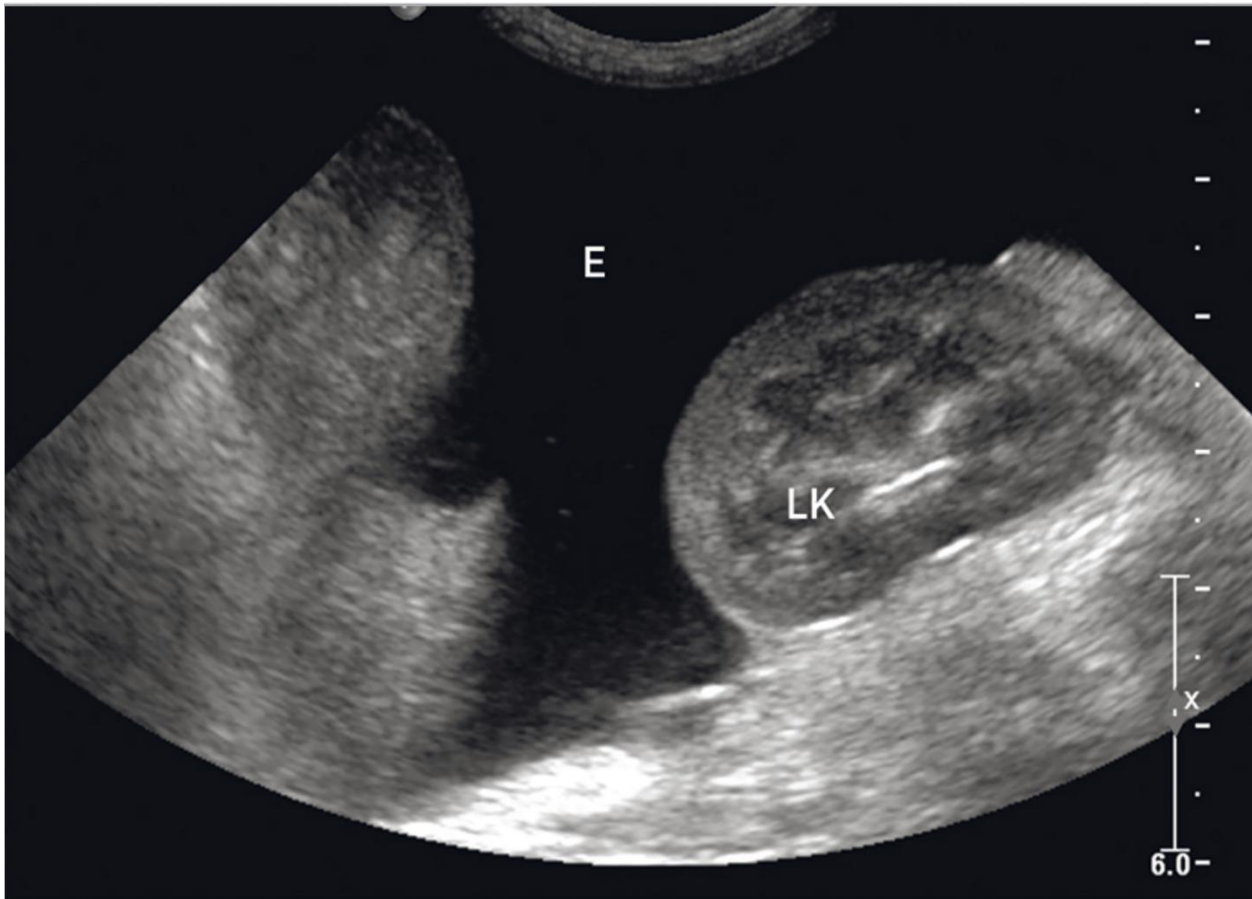
Nếu vật nuôi được đặt ở tư thế nằm nghiêng bên trái, mặt cắt lách thận (SR) sẽ nằm dưới xương sườn bị đè. Mặt cắt này là lách âm đồng nhất, hình trứng phản âm đồng nhất của lách và hình trứng, hình dạng hỗn hợp âm điển hình của thận. Thận bình thường có vỏ ngoài tăng âm và phần tủy bên trong tương đối giảm âm. Bởi vì cả lá lách và thận trái đều di động nên chúng có thể không nằm liền kề nhau và ruột non hoặc mỡ mạc treo có thể chen vào

Đối với nhiều người thực hiện, việc kiểm tra sườn bị đè là một thách thức, nhưng các mốc giải phẫu ở bên ngoài hữu ích.

Đặt đầu dò theo trục dọc ở dưới (đuôi) xương sườn bị đè ở giữa xương sườn thứ 13 và phía bụng (phía trước) của cơ dựng sống lưng. Giữ trục dọc và sau đó nghiêng về phía dưới ngoài để tìm thận trái. (Hướng đầu dò về phía cột sống)

Với thận làm trung tâm của hình, nghiêng đầu dò ra ngoài và hướng lên để tìm lách.

Rỗng âm nổi giữa nhu mô thận hoặc lách, giữa các quai ruột non, hoặc trong mỡ mạc treo là hình ảnh tràn dịch màng bụng (Hình 6). Một lượng nhỏ dịch nằm ngay cạnh thận có thể khó phân biệt là dịch trong phúc mạc hay sau phúc mạc.

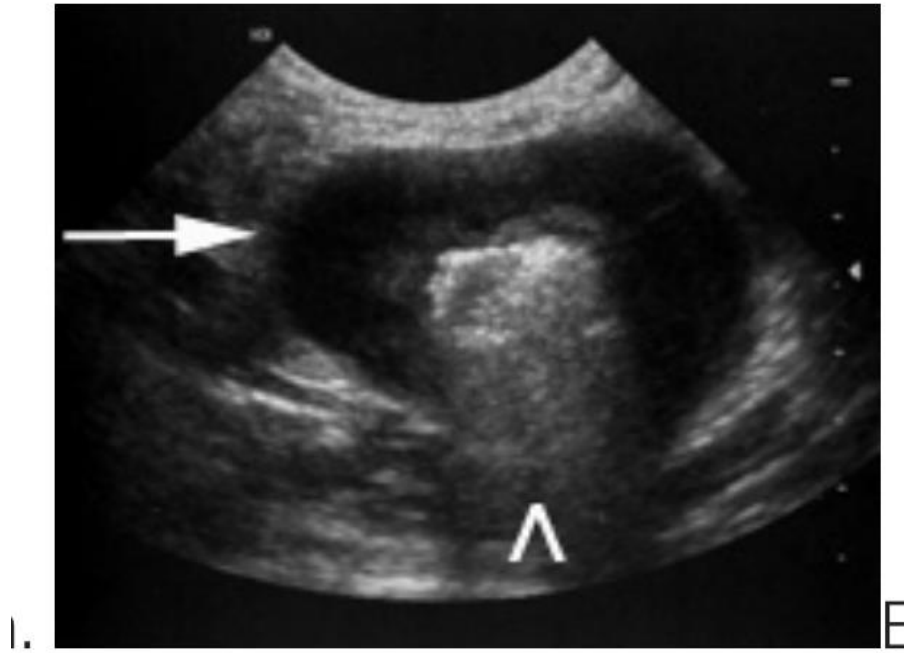


Hình 6: mặt cắt lách thận có thận trái (LK) và dịch màng bụng (E). Thể tích dịch lớn đã đẩy lách ra khỏi mặt cắt lách thận

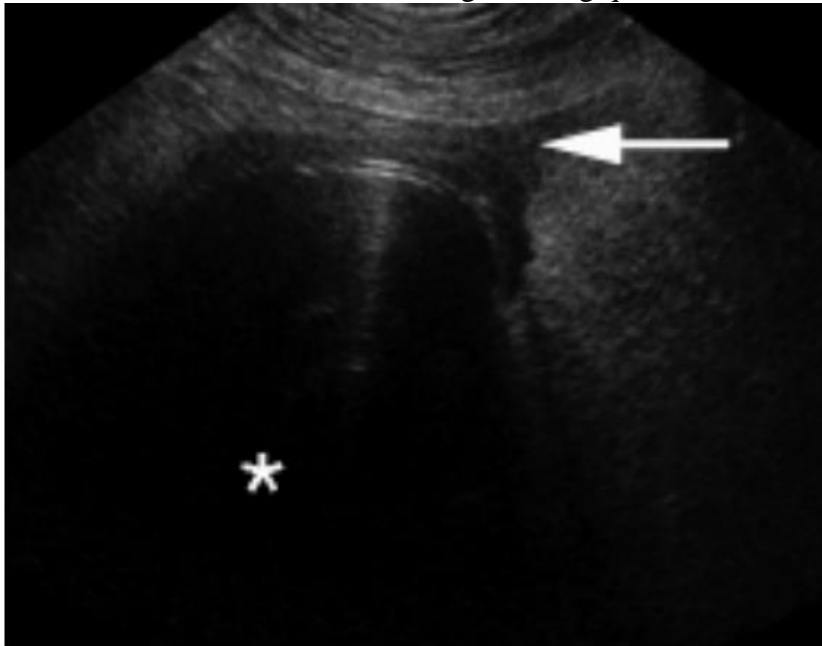
Mặt cắt bàng quang đại tràng

Các điểm mốc chính được sử dụng để định hướng mặt cắt bàng quang đại tràng (CC) là bàng quang và mặt bụng của đại tràng xuống. Để tạo mặt cắt này, đặt đầu dò dọc theo đường giữa về phía dưới (đuôi) với định hướng chiều dọc hình ảnh dọc theo trục dọc của vật nuôi. Phần thân của bàng quang di động và thường nghiêng xuống sườn bị đè (theo trọng lực), vì vậy nó có thể không dễ thấy khi mới đặt đầu dò. Quá nhiều áp lực lên đầu dò có thể làm xẹp hoặc thay đổi vị trí của bàng quang có thể tích nhỏ (chứa ít nước tiểu) và gây khó khăn cho việc xác định.

Bàng quang bình thường dạng một cấu trúc hình trứng chứa nước tiểu (rỗng âm), bao quanh là lớp vỏ âm mỏng với 3 lớp rõ rệt. Đại tràng thường chứa khí, nó tạo ra bóng lưng bản ở phía sau (do phản âm nhiều lần) và phản âm nhiều lần bề mặt niêm mạc ruột, và hoặc phân, nó thường bóng lưng sạch ở phía sau (Hình 7,8). Những xáo ảnh này sẽ cản trở việc tạo hình ảnh của các cấu trúc ở phía sâu hơn của đại tràng

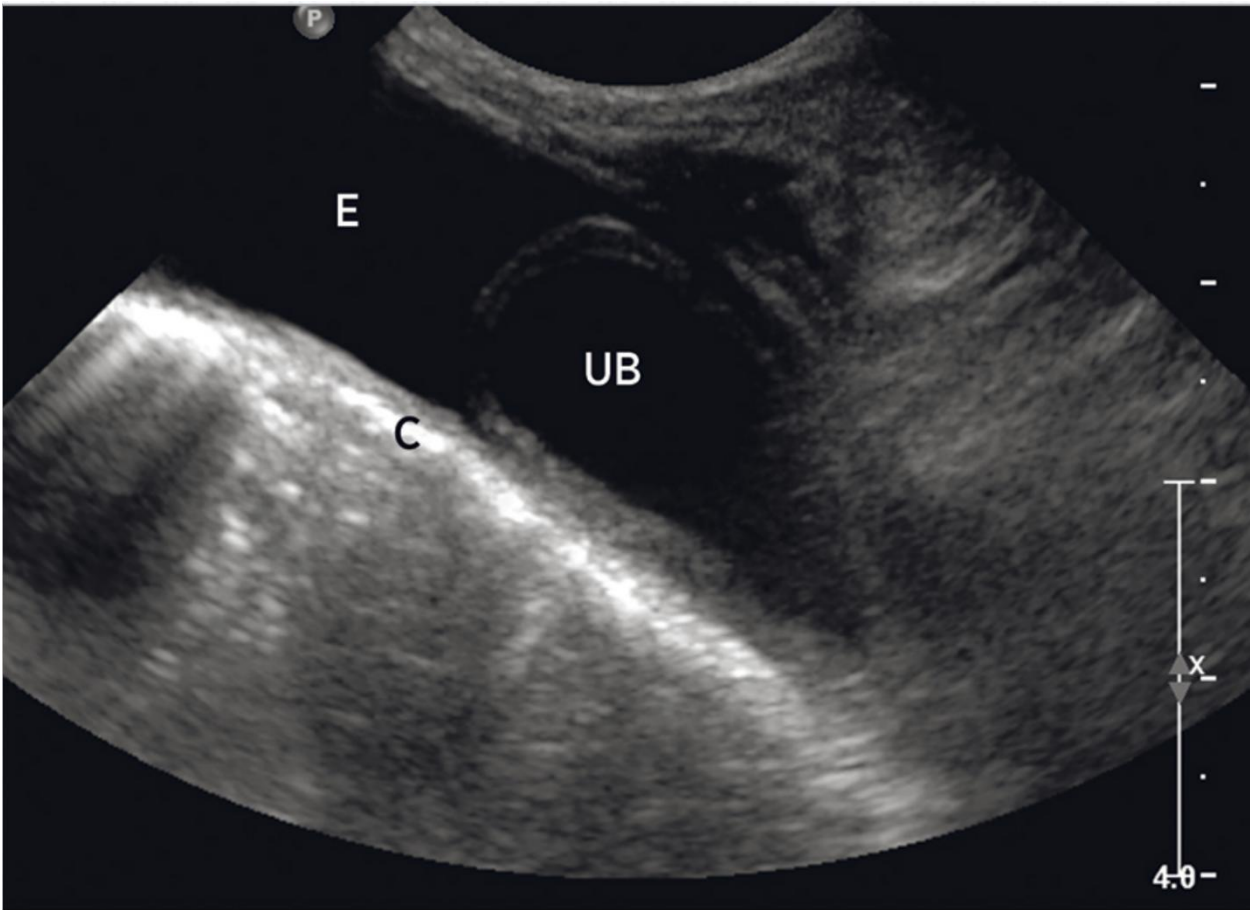


Hình 7: Bóng lưng bản với màu xám, lốm đốm chỉ ra quai ruột chứa đầy khí chó k phải di vật, mũi tên ngang chỉ ra viền của thành ruột, còn cấu trúc rỗng âm xung quanh là dịch



Hình 8: Bóng lưng sạch này là do kim loại hoặc vật rắn có khả năng hấp thụ âm và phản hồi âm hoàn toàn nên không có hồi âm ở phía sau. Đây là bằng chứng dị vật.

Nếu tràn dịch màng bụng mức độ trung bình được thấy ở mặt cắt này, hãy thận trọng khi diễn giải hình dạng của thành bàng quang. Khi đường cong được giới hạn ở hai bên bởi chất lỏng rỗng âm (ví dụ: nước tiểu trong lòng bàng quang và tràn dịch màng bụng bên ngoài), do hiện tượng khúc xạ (còn được gọi là bóng l ở thành bàng quang, giả vỡ bàng quang hoặc xáo ảnh thành bàng quang bị đứt ra) có thể xảy ra khi thành bàng quang tiếp tuyến với chùm tia siêu âm, tạo ra hình ảnh của thành bàng quang không liên tục. Không nên nhầm lẫn sự xuất hiện của tràn dịch trong mặt cắt bàng quang đại tràng (Hình 9) với vỡ bàng quang thực sự, khi đó bàng quang sẽ bị xẹp.

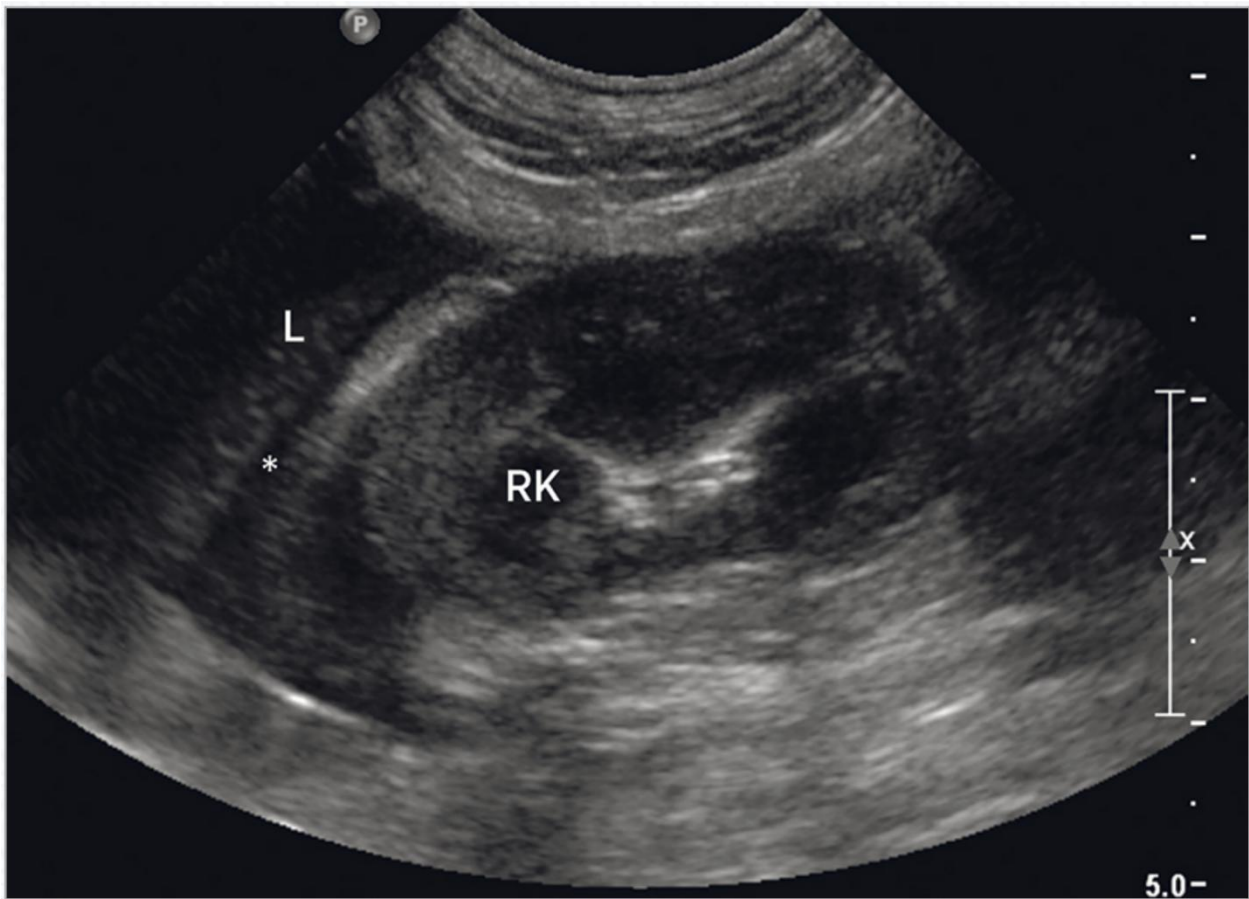


Hình 9. Mặt cắt bàng quang đại tràng có bàng quang (UB), đại tràng xuống © và thể tích lớn dịch màng bụng (E)

Cửa sổ gan thận

Cửa sổ gan thận (HR) có thể khó nhìn được, đặc biệt là ở những con chó lớn. Thận phải nằm trong hố thận ở mỏm đuôi của thùy đuôi gan ở chó; ở mèo, nó thường được tách ra khỏi thùy đuôi của gan bằng mỡ sau phúc mạc. So với thận trái, thận phải thường nằm ở vị trí cao hơn (về phía đầu) và nằm ngang hơn.

Để nhìn được mặt cắt gan thận, đặt đầu dò đuôi vào xương sườn thứ 13 bên phải, từ bụng đến hệ thống cơ dưới trực thất lưng và nghiêng về phía sau trong (hướng về phía cột sống) để tìm bề mặt của thận phải với gan. Vị trí tương đối thận phải trên cao nên cần thiết phải hướng đầu dò về phía trên (đầu) trước khi nghiêng. Ở những giống chó lớn hoặc có ngực sâu, có thể cần phải tiến hành tiếp cận khoang liên sườn thứ 11 hoặc 12 để hình dung thận phải. Trong mặt cắt gan thận, rỗng âm giữa nhu mô gan và thận biểu hiện tràn dịch màng bụng hoặc sau phúc mạc (Hình 10).



Hình 10: Mặt cắt gan thận gồm thận phải RK, gan L và dịch màng bụng chen giữa (*)

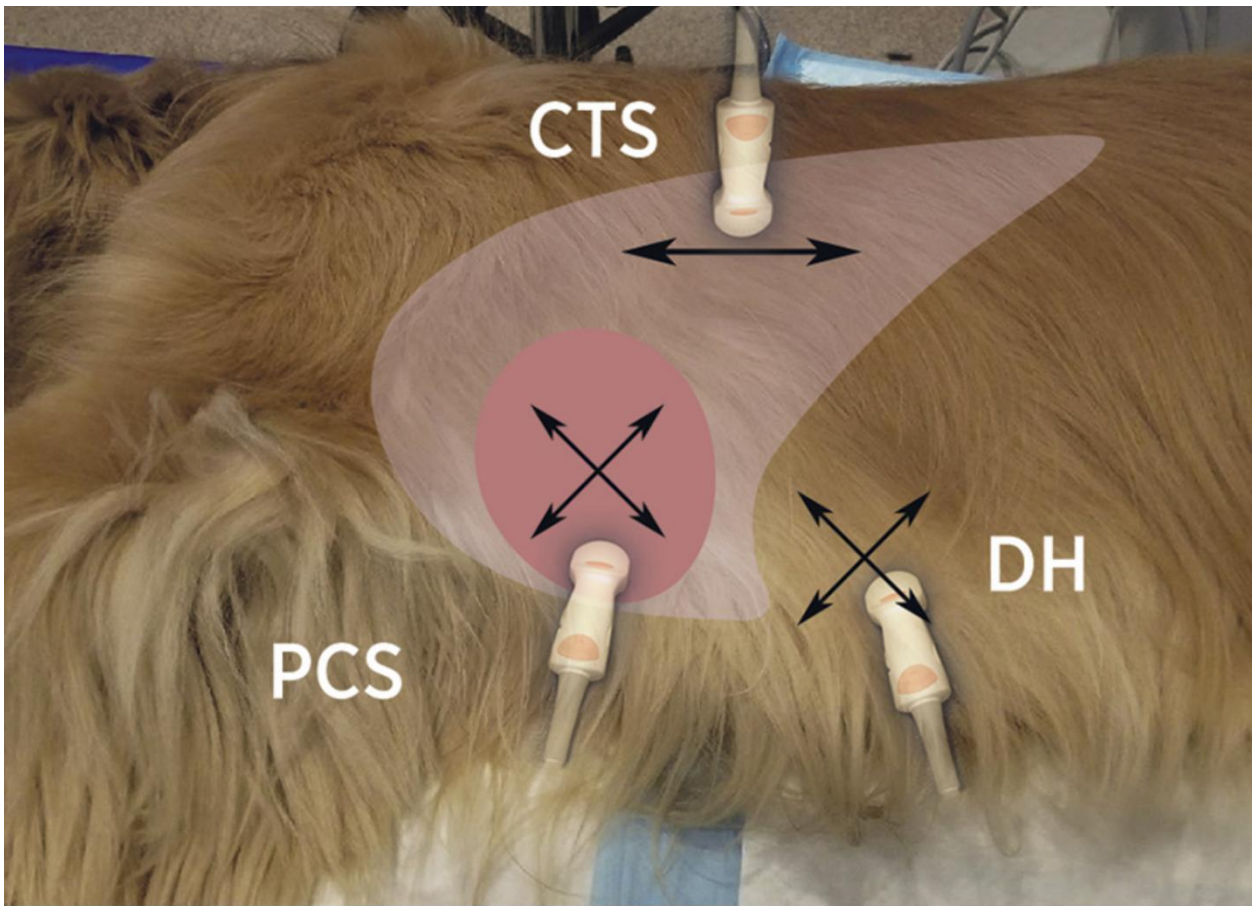
Kỹ thuật TFAST

Siêu âm TFAST 1 đánh giá cả hai nửa lồng ngực trong bệnh lý khoang màng phổi (có khí hoặc tràn dịch) và tràn dịch màng ngoài tim. Với việc được đào tạo và/hoặc kinh nghiệm, siêu âm này có thể bao gồm siêu âm tim cũng như đánh giá nhu mô phổi ngoại vi đối với các bệnh phổi ngoại biên hoặc lan tỏa. Sau khi bệnh nhân đã ổn định, phổi nên được đánh giá toàn bộ bằng cách chụp X quang lồng ngực 3 tư thế.

Trong siêu âm tim, điểm đánh dấu logo của máy được đặt ở bên phải màn hình sao cho phía trên (đầu) của chỏ hoặc mào nằm ở bên phải của người xem. Điều này trái ngược với siêu âm bụng. Trong phần mô tả sau đây, vị trí của đầu dò và logo của máy giống như những vị trí được sử dụng để quét bụng.

Đánh giá bệnh lý khoang màng phổi

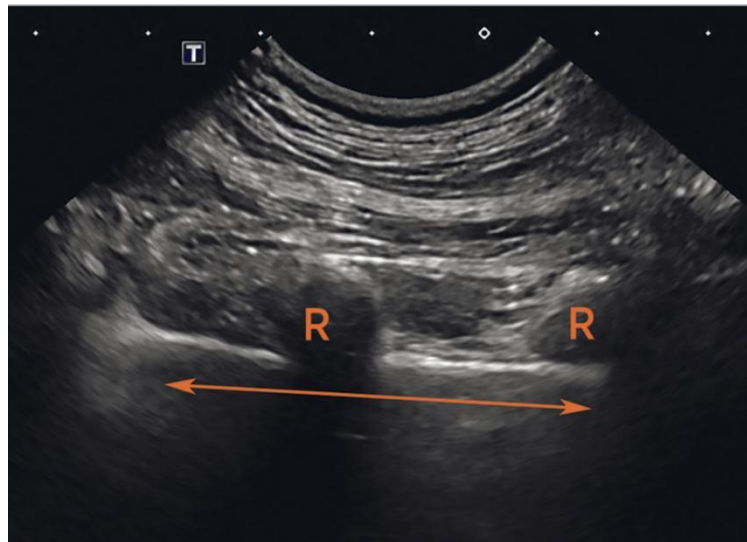
Mục tiêu chính của kiểm tra TFAST là đánh giá sự hiện diện của khí trong khoang màng phổi trái và/hoặc phải. Vị trí đầu dò để xác định khí trong khoang màng phổi đã được mô tả là vị trí đặt ống dẫn lưu: mặt sau ngoài dọc theo thành ngực, với rãnh đầu dò hướng về phía trên đầu (phía đầu nằm ở phía bên trái của màn hình), trong khoảng liên sườn thứ 7 đến thứ 9, hai bên (Hình 11)



Hình 11. Sơ đồ kiểm tra TFAST được thực hiện ở tư thế nằm nghiêng bên phải. Mặt cắt DH (gan-hoành) không phải là một phần của bài kiểm tra TFAST thông thường; tuy nhiên, bằng cách nghiêng đầu dò theo hướng trên và tăng độ sâu của hình ảnh, kỹ thuật viên siêu âm có thể có một mặt cắt khác để đánh giá khoang màng phổi, thùy phổi phụ và cấu trúc tim. CTS, vị trí ống ngực; DH, cửa sổ gan-cơ hoành; PCS, vị trí màng ngoài tim

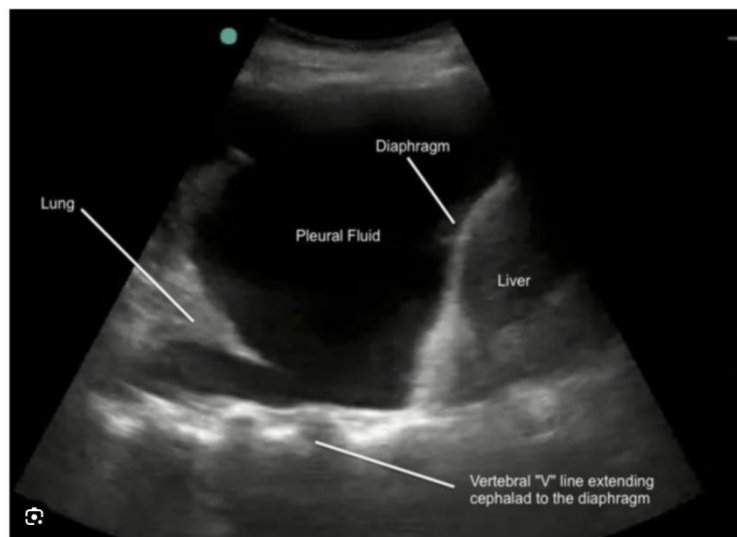
Sơ đồ siêu âm TFAST thực hiện ở tư thế nằm nghiêng phải. Cửa sổ hoành gan DH không phải thường làm trong siêu âm TFAST; nghiêng góc về phía trên để tăng độ sâu cho hình ảnh, người siêu âm có thể sử dụng mặt cắt khác để đánh giá khoang màng phổi, thùy phổi phụ và cấu trúc của tim; CTS vị trí đặt ống dẫn lưu ngực; DH mặt cắt hoành gan, PCS: vị trí quanh tim

Từ vị trí này, đường giữa màng phổi (tạng) với màng phổi (thành) được xác định. Ở một vật nuôi bình thường, chuyển động trượt qua lại nhịp nhàng đường này tạo thành dấu hiệu trượt (Hình 12). Sự vắng mặt của dấu hiệu trượt là dấu hiệu của khí trong khoang màng phổi. Nếu phát hiện tràn khí màng phổi ở bệnh nhân khó thở, chọc dò màng phổi điều trị được chỉ định. Khi phổi nở ra bình thường, thì nhu mô phổi không thể thấy bằng siêu âm.



Hình 12. Hình ảnh siêu âm mặt lưng của phổi-màng phổi (mũi tên hai đầu), cho thấy dấu hiệu trượt dương tính: chuyển động qua lại nhịp nhàng của màng phổi dọc theo bề mặt màng phổi bên trong quá trình hô hấp bình thường. Các xương sườn (R) tạo ra một đường cong tăng âm và phía sau là vùng rỗng âm (xương hấp thụ âm, nên bóng lưng không có âm tạo ra hiện tượng bóng lưng sạch); Bóng lưng của xương sườn nằm ở phía sau cạnh ngoài của xương sườn và kéo qua bề mặt phổi-màng phổi

Tràn dịch lồng ngực (màng phổi và màng tim) có đặc điểm siêu âm giống tràn dịch màng bụng. Khi có đủ tràn dịch trong lồng ngực, xẹp phổi xảy ra và nhu mô phổi bị xẹp có thể được hình dung dưới dạng các cấu trúc phản âm hình tam giác trôi nổi trong tràn dịch. Do đó, tràn dịch màng phổi có thể cải thiện cửa sổ âm thanh cho nhu mô phổi cũng như tim. Cân nhắc nguyên nhân đối với tràn dịch màng phổi được liệt kê trong bảng 1



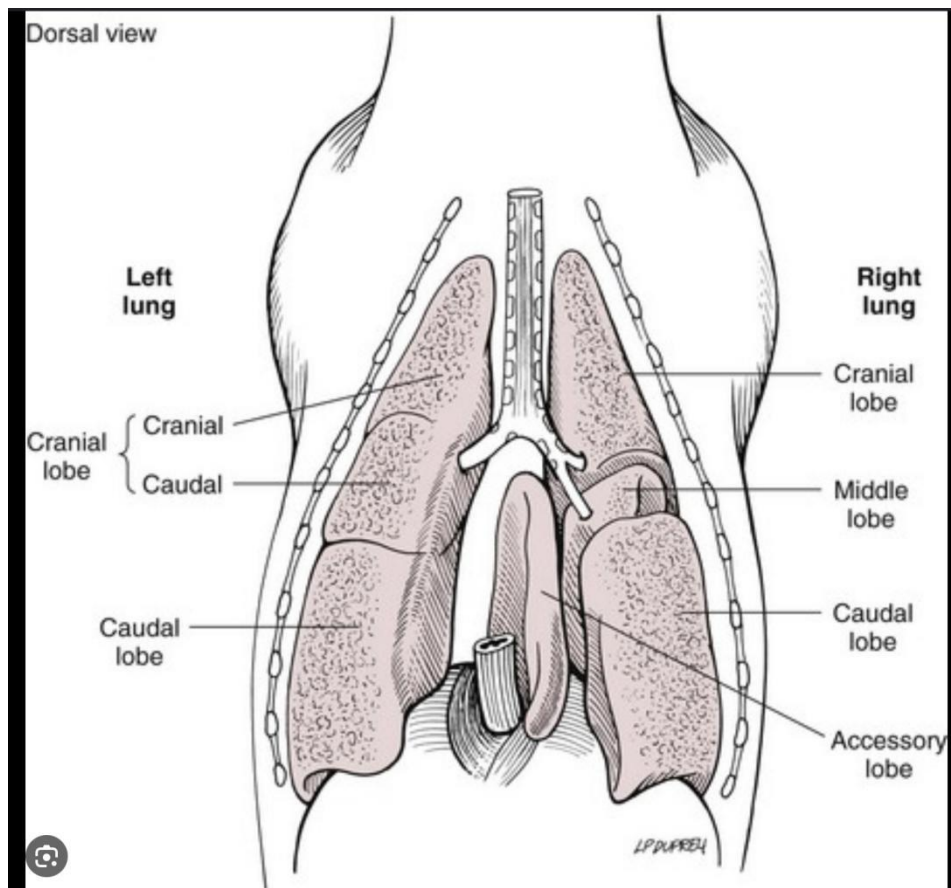
Hình 13: Lung: nhu mô phổi bị dịch lượng lớn trong màng phổi đè xẹp tạo ra một cấu trúc tăng âm so với phổi thông thường (do đặc lại) và có hình tam giác, pleural fluid: dịch màng phổi, diaphragm: cơ hoành, liver: gan

Đánh giá nhu mô phổi bằng Vet BLUE

Mục tiêu chính của siêu âm phổi tại giường thú y (Vet BLUE) là xác định nhu mô phổi bị bệnh. Mô phổi bị bệnh thường liên quan đến dịch hoặc tế bào trong khoảng kẽ và/hoặc phế nang (nghĩa là phổi ướt), dẫn đến tăng khả năng đâm xuyên của chùm tia siêu âm ra qua màng phổi tạng (giảm khí tăng dịch, tế bào sẽ tăng tính đâm xuyên của sóng siêu âm chứ không bị phản âm liên tục như chưa

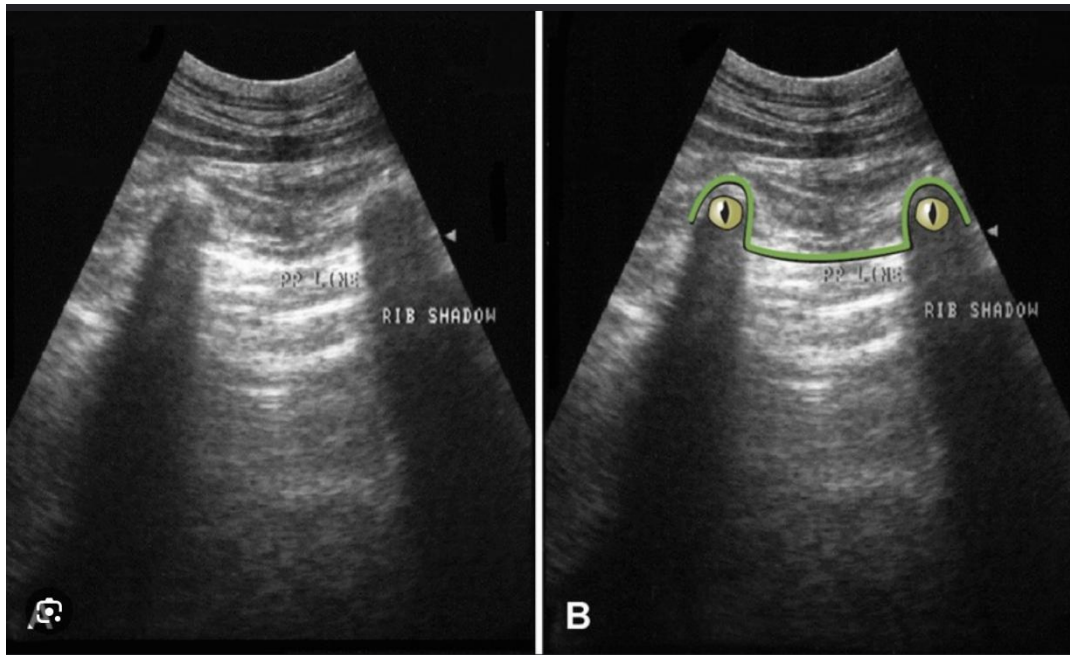
khí). Vet BLUE khai thác hiện tượng này bằng cách sử dụng kết quả siêu âm liên quan đến phổi ướt như một dấu hiệu cho bệnh phổi. Việc kiểm tra này rất hữu ích khi tình trạng bệnh nhân nguy kịch khó chụp X quang lồng ngực.

Cần nhắc chẩn đoán phân biệt đối với phổi ướt phải tính đến sự phân bố của mô phổi bị ảnh hưởng cũng như bối cảnh bệnh cụ thể. Ví dụ, xác định theo phổi ướt ở sau dưới ở vật nuôi bị điện giật hoặc vật nuôi có tiền sử co giật có thể chỉ ra phù phổi không do tim, trong khi phổi ướt tại vị trí chấn thương kín có thể chỉ ra dập phổi hoặc xuất huyết. Sự phân bố của những thay đổi ở phổi được đánh giá tốt nhất bằng cách sử dụng chụp X quang lồng ngực khảo sát, nên được sử dụng sau Vet BLUE để đánh giá toàn bộ trường phổi, khoang màng phổi, cấu trúc ngoài lồng ngực, cấu trúc tim mạch và trung thất).

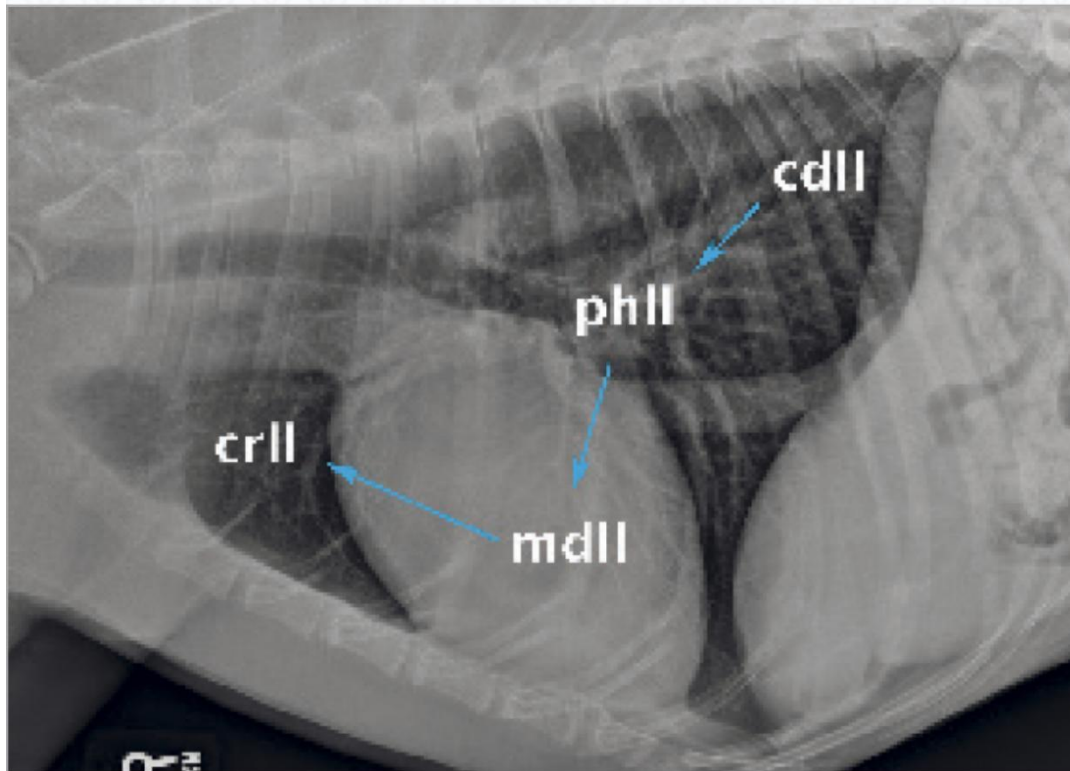


Hình 14: Accessory lobe: thùy phụ, middle lobe: thùy giữa, cranial lobe thùy trên, caudal lobe thùy dưới

Đánh giá nhu mô phổi của Vet BLUE bao gồm đánh giá 4 cửa sổ hai bên: vùng thùy phổi phía sau dưới, vùng thùy phổi giữa, vùng thùy phổi quanh rốn phổi và vùng thùy phổi trên (Hình 14, 16). Tại mỗi vị trí, đầu dò được định hướng theo chiều trên (đầu) sao cho logo của công ty trên màn ảnh nằm ở bên trái của người xem, giữa các xương sườn, sao cho mặt phổi-màng phổi kết hợp với các bóng lưng xương sườn liền kề giống như một con cá sấu ngập nước một phần với đôi mắt nhô lên phía trên (được gọi là dấu hiệu cá sấu; Hình 15).

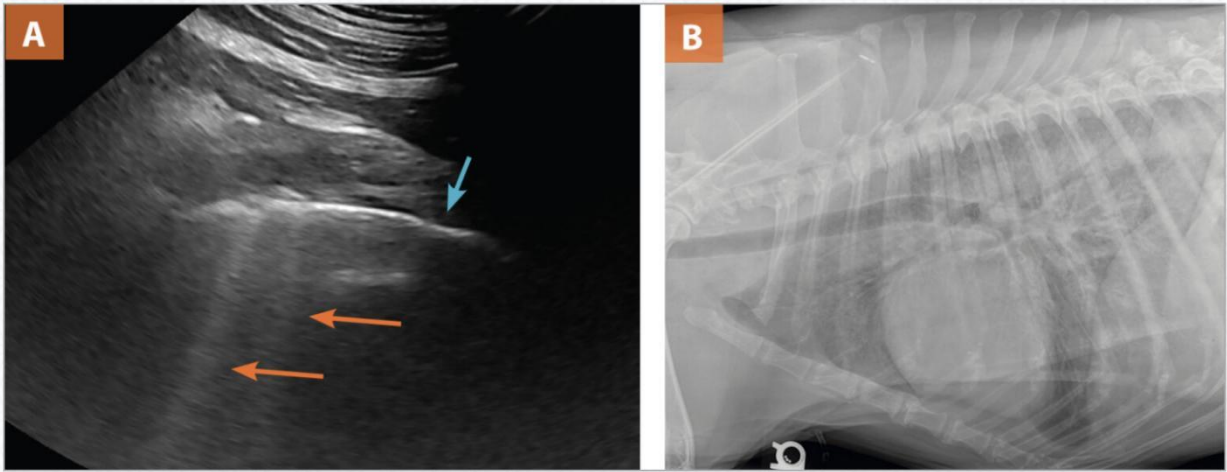


Hình 15: Mắt cá sấu



Hình 16. X quang nghiêng phải chỉ các vị trí đầu dò trong quá trình kiểm tra Vet BLUE. Các mũi tên chỉ điểm bắt đầu (cdll) và điểm kết thúc (crll). cdll, thùy phổi dưới; crll, thùy phổi trên; mdll, thùy phổi giữa; phll, thùy phổi quanh rốn.

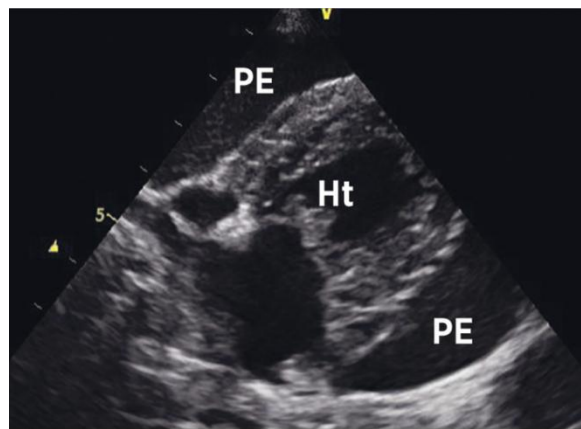
Các đường A tăng âm theo chiều ngang là các đường cách đều nhau gây ra phản âm liên tục tại rìa phổi, hoặc tạo phản âm từ bề mặt phổi-màng phổi bình thường (HÌNH 7). Sự hiện diện của các đường chữ A kết hợp với dấu hiệu lướt bình thường cho thấy phổi khô, bình thường.



Hình 17: Hình ảnh mặt lưng của chó phổi ướt tồn tại Đường B (mũi tên màu cam). Phát hiện này chỉ ra bệnh lý phổi ngoại vi hoặc lan tỏa. (B) chụp phim nghiêng phải của chú chó đó ghi nhận thay đổi khoảng kẽ phổi không có cấu trúc lan toả. Chẩn đoán cuối cùng là viêm mạch lan tỏa với phù khoảng kẽ được đánh giá trên mô bệnh học.

Đánh giá tràn dịch màng ngoài tim và chèn ép tim

Vị trí thăm dò để xác định tràn dịch màng ngoài tim được mô tả là vị trí quanh tim: bụng ngoài bên dọc theo thành ngực, khoảng liên sườn thứ 5 đến thứ 6, hai bên (Hình 6, 11). Tràn dịch màng ngoài tim xuất hiện dưới dạng rỗng âm hoặc phản âm xung quanh tâm thất và / hoặc vách tự do của tâm nhĩ, được bao quanh bởi một cấu trúc hồi âm hình cong mỏng tượng trưng cho màng ngoài tim (Hình 18).



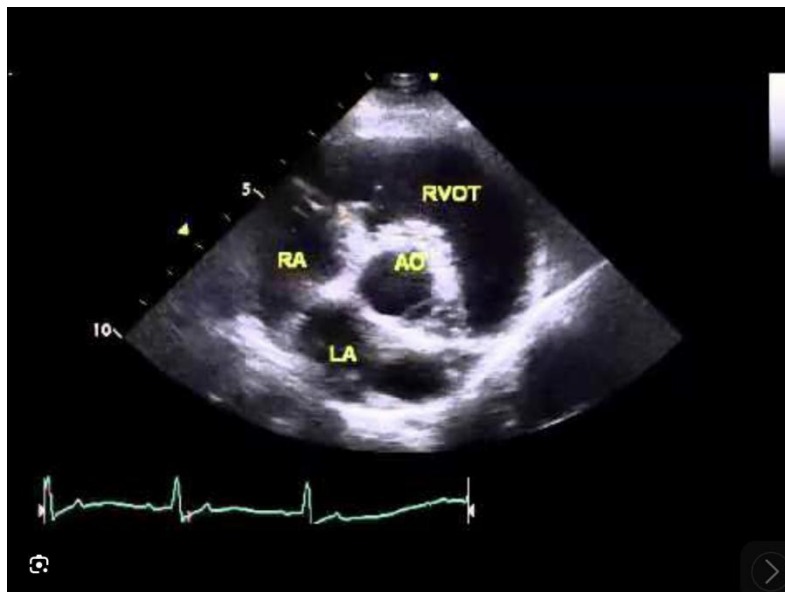
Hình 18: siêu âm lồng ngực ở vị trí quanh tim chỉ ra lượng dịch màng ngoài tim lớn rỗng âm. Ht: tim, PE dịch màng ngoài tim

Nếu một lượng tràn dịch lớn (tích tụ trong một thời gian dài) hoặc một lượng dịch nhỏ (tích tụ trong một thời gian ngắn nhưng tạo ra áp lực trong màng ngoài tim tăng cao) xuất hiện trong màng ngoài tim, thì có thể có hiện tượng chèn ép tim. Chèn ép được đặc trưng bởi sự xẹp hoặc chuyển động vào trong của thành tự do của tâm thất phải và tâm nhĩ phải trong suốt chu kỳ tim, đặc biệt là trong thời kỳ đầu tâm trương, khi áp lực màng ngoài tim vượt quá áp lực trong tim. Nếu tràn dịch màng ngoài tim được xác định ở vật nuôi huyết động không ổn định (ví dụ: chèn ép tim), chọc dò màng ngoài tim dưới hướng dẫn siêu âm được chỉ định. Tràn dịch màng ngoài tim ít có thể không đe dọa tính mạng ngay lập tức nhưng luôn cần xét nghiệm thêm.

Siêu âm tim tập trung

Với sự đào tạo và thực hành phù hợp, siêu âm tim tập chỉ điểm có thể hỗ trợ bác sĩ cấp cứu trong việc xác định sớm bệnh tim về chức năng hoặc cấu trúc. Mô tả đầy đủ về các kỹ thuật cụ thể nằm ngoài phạm vi của bài viết này và đã được bài viết ở chỗ khác.

Đánh giá kích thước buồng tâm nhĩ trái so với động mạch chủ có thể hỗ trợ chẩn đoán suy tim sung huyết. Tỷ lệ giữa tâm nhĩ trái và động mạch chủ bình thường ở chó và mèo lần lượt là 1,3 và 1,5 (hình 19). Mặt cắt bên phải, cạnh ức, trục ngắn ngang mức đáy tim được sử dụng phổ biến nhất để đánh giá kích thước tâm nhĩ trái. Hình chiếu này được tạo ra bằng cách đặt đầu dò dọc thành ngực ở phía bụng bên phải tại điểm khuỷu tay, tại điểm đánh dấu hướng đầu dò về phía dưới (đuôi). Độ nghiêng của hình chiếu này có thể làm biến dạng hình dáng bên ngoài của tâm nhĩ trái và cần phải cẩn thận để đảm bảo hướng chùm tia vuông góc với trục dài của tim.



Hình 19: RA nhĩ phải, RVOT: đường thoát thất phải, AO động mạch chủ, LA nhĩ phải

Kết quả siêu âm tim chỉ điểm phải luôn được xem xét trong bối cảnh khám lâm sàng và tìm kiếm chẩn đoán. X quang theo sau để chẩn đoán suy tim sung huyết.

Phân kết luận

Siêu âm AFAST và TFAST là những công cụ chẩn đoán mạnh mẽ được sử dụng trong nhiều môi trường bệnh nhân khác nhau. Bất cứ khi nào siêu âm có sẵn, những siêu âm này có thể cung cấp cho bác sĩ lâm sàng thông tin để có thể xử lý ngay lập tức với rủi ro tối thiểu cho bệnh nhân (ví dụ: thời gian tối thiểu; hạn chế tối thiểu; không liên quan đến bức xạ). Siêu âm là một phương thức chẩn đoán hình ảnh tiên tiến, và siêu âm toàn diện đòi hỏi phải được đào tạo nâng cao và có kiến thức kỹ lưỡng về giải phẫu cắt ngang. Ngược lại, AFAST và TFAST yêu cầu nghiên cứu giải phẫu hạn chế và các bác sĩ thú y không chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh có thể đạt được trình độ thông qua đào tạo.

Link bài viết:

<https://todaysveterinarypractice.com/radiology-imaging/sonography-assessment-overview-of-afast-and-tfast/>

Bài 5: So sánh thuốc điều trị FIP trong phòng thí nghiệm

Tóm tắt đơn giản

Việc phát triển các loại thuốc hiệu quả điều trị bệnh viêm phúc mạc nhiễm trùng ở mèo (FIP) do virus Corona ở mèo (FCoV) gây ra là rất quan trọng do mức độ phổ biến và mức độ nghiêm trọng của bệnh này ở mèo trên toàn cầu. Sáu loại thuốc kháng vi-rút đã được thử nghiệm về độc tính tế bào và hiệu quả kháng vi-rút chống lại FCoV trong nghiên cứu này. Những loại thuốc này biểu hiện độc tính tế bào ở mức tối thiểu đến nhẹ trong xét nghiệm độc tế bào. GS441524 và nirmatrelvir thể hiện ít tác động bất lợi nhất lên tế bào CRFK, với nồng độ độc tế bào 50% (CC50) lần lượt là 260,0 μM và 279,1 μM , trong khi ritonavir cho thấy độc tính tương đối cao hơn (CC50 = 39,9 μM). Trong phân tích liều lượng-đáp ứng, GS441524, nirmatrelvir và molnupiravir đã cho thấy kết quả đầy hứa hẹn với các giá trị chỉ số chọn lọc lần lượt là 165,54, 113,67 và 29,27 so với FIPV. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nirmatrelvir và molnupiravir có tiềm năng điều trị FIPV và có thể đóng vai trò thay thế cho GS441524.

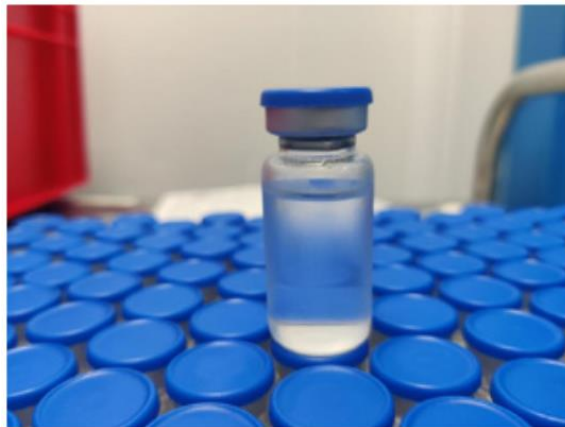
Kết luận

Những phát hiện từ nghiên cứu về hiệu quả kháng virus FIPV này rất hứa hẹn, chỉ ra rằng **GS441524, nirmatrelvir và molnupiravir** là an toàn và hiệu quả trong việc ức chế sự sao chép của FIPV. Những kết quả này cho thấy nirmatrelvir và molnupiravir có thể mang lại những khả năng mới để điều trị FIPV ngoài GS441524. Hơn nữa, chúng có thể đóng vai trò là lựa chọn thay thế tiềm năng để điều trị các chủng FIPV đã phát triển khả năng kháng GS441524 ở mèo. Mặc dù hiệu quả kháng vi-rút trong ống nghiệm của các loại thuốc này rất đáng khích lệ nhưng vẫn cần nghiên cứu thêm để đánh giá hiệu quả điều trị của chúng trong cơ thể và điều tra bất kỳ tác dụng phụ tiềm ẩn nào trong liệu pháp FIP. Việc tiến hành các nghiên cứu bổ sung, chẳng hạn như thử nghiệm trên động vật hoặc thử nghiệm lâm sàng, sẽ cung cấp sự hiểu biết toàn diện hơn về tính hiệu quả và an toàn của các loại thuốc này trong điều trị FIP ở mèo. Những kết quả đầy hứa hẹn này đảm bảo việc tiếp tục khám phá GS441524, nirmatrelvir, molnupiravir và các loại thuốc kháng vi-rút tiềm năng khác để phát triển các phương pháp điều trị hiệu quả chống lại FIPV. Nghiên cứu tiếp tục trong lĩnh vực này sẽ góp phần thúc đẩy liệu pháp FIP và cải thiện kết quả cho những con mèo bị ảnh hưởng bởi căn bệnh tàn khốc này.

Bài 6: Cập nhật điều trị FIP của Anh năm 2022

Gới thiệu

Vào tháng 8 năm 2021, remdesivir (Hình 1) đã được cấp phép hợp pháp cho các bác sĩ thú y ở Vương quốc Anh để điều trị FIP ở mèo. Kể từ thời điểm đó, nhiều chú mèo và mèo con đã được điều trị và vẫn đang được điều trị thành công. Giống như bất kỳ công thức mới nào, với kinh nghiệm, các điều chỉnh được thực hiện trong các phát đồ và được phát hành gần đây (tháng 11 năm 2021) thuốc uống GS-441524 (viên nén 50mg) từ một nhà sản xuất đặc biệt ở Anh (Hình 2), bài viết này được tạo ra để hỗ trợ những người hành nghề sử dụng remdesivir và GS-441524 trong việc quản lý FIP. Điều đáng ghi nhớ là việc điều trị có thể cần phải được điều chỉnh cho phù hợp với từng cá thể mèo dựa trên đáp ứng, sự tuân thủ và tài chính của chủ nuôi. Các quy trình cụ thể được liệt kê bên dưới để giúp bác sĩ thú y đưa ra quyết định với khách hàng của họ, nhưng sẽ không phù hợp với tất cả mọi người.



Hình 1: Remdesivir tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da

Phác đồ điều trị (cập nhật tháng 11 năm 2021)

Liều lượng thuốc đã tăng lên so với các khuyến nghị trước đây, dựa trên kinh nghiệm của các đồng nghiệp người Úc của chúng tôi, những người đã điều trị cho hơn 600 con mèo. Mặc dù một số con đáp ứng với liều lượng thấp hơn được khuyến nghị trước đó, nhưng họ nhận thấy rằng có thể tái phát tại hoặc gần cuối thời gian điều trị 84 ngày (12 tuần), dẫn đến cần phải kéo dài thời gian điều trị với liều lượng hàng ngày cao hơn. Điều này cuối cùng sẽ đắt hơn so với nếu quá trình điều trị được bắt đầu với liều lượng cao hơn.



Hình 2: Viên uống GS-441524

Khi sử dụng remdesivir và/hoặc GS-441524, các lựa chọn điều trị hiện bao gồm liệu trình 12 tuần dùng remdesivir dạng tiêm, chuyển từ remdesivir dạng tiêm sang GS-441524 dạng uống hoặc phát đồ GS-441524 hoàn toàn bằng đường uống. Liều lượng, lợi ích và hạn chế được đề xuất của từng phác đồ được cung cấp dưới đây. Remdesivir không thể dùng bằng đường uống. Liều lượng thuốc được khuyến nghị (Bảng 1) phụ thuộc vào biểu hiện lâm sàng - tức là có hiện tượng tràn dịch hay không và có liên quan đến mắt và/hoặc thần kinh hay không - điều này là do sự thay đổi trong khả năng thâm vào mô của thuốc. Khi có nghi ngờ, nên sử dụng liều lượng cao hơn.

Xin lưu ý rằng liều lượng GS-441524 đường uống này cao hơn so với liều lượng được trích dẫn trong một số chế phẩm - điều này là do các chế phẩm này bán ở 'chợ đen' được gọi là GS-441524 trong đó lượng hoạt chất được cung cấp cho mèo không được xác nhận. Liều lượng được cung cấp trong bài viết này dựa trên kinh nghiệm sử dụng chế phẩm uống có hàm lượng GS-441524 rõ ràng và có sẵn hợp pháp ở Vương quốc Anh và Úc. Do đó, không thể áp dụng cho các chế phẩm uống khác mà thành phần hoạt chất và/hoặc nồng độ của nó không được nhà sản xuất biết hoặc cung cấp.

Phác đồ điều trị kết hợp tiêm và uống:

Quyết định về thời điểm chuyển từ remdesivir dạng tiêm sang GS-441524 dạng uống có thể phụ thuộc vào khả năng chịu đựng của mèo khi tiêm (hoặc uống thuốc viên), chênh lệch về giá công thức (bao gồm chi phí kim tiêm, ống tiêm, xử lý vật sắc nhọn, lãng phí thuốc), sở thích của chủ sở hữu và tài chính.

Kinh nghiệm cho thấy quá trình chuyển đổi này có thể được thực hiện trong khoảng từ 7 đến 14 ngày kể từ khi bắt đầu dùng remdesivir tĩnh mạch hoặc điều trị dưới da. Sự thay đổi có thể được thực hiện trực tiếp; remdesivir được dùng một ngày và viên GS bắt đầu vào ngày hôm sau.

Phát đồ được chọn sẽ phụ thuộc vào mức độ nặng của bệnh FIP ở mèo. Liều lượng được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1: Tóm tắt các khuyến cáo về liều lượng cho remdesivir và GS-441524

Biểu hiện lâm sàng	Remdesivir – đường tiêm	GS-441524 – đường uống
Mèo với tràn dịch và không có dấu hiệu ở mắt và thần kinh	10 mg/kg một lần mỗi ngày	10-12 mg/kg một lần mỗi ngày
Không tràn dịch và không có dấu hiệu ở mắt hoặc thần kinh	12 mg/kg một lần mỗi ngày	10-12 mg/kg một lần mỗi ngày
Có dấu hiệu ở mắt (tràn dịch và không tràn dịch)	15 mg/kg một lần mỗi ngày	15 mg/kg một lần mỗi ngày
Có dấu hiệu thần kinh (tràn dịch và không tràn dịch)	20 mg/kg một lần mỗi ngày	10 mg/kg hai lần mỗi ngày (tức là chia liều 20 mg/kg)

Bệnh nặng (chán ăn, mất nước, mèo thường phải nhập viện)

- ✓ 1. Điều trị ban đầu bằng tiêm tĩnh mạch mỗi ngày một lần Remdesivir (Bảng 1) trong 3-4 ngày, tức là vào các ngày 1, 2, 3 ± 4. Điều này cung cấp liều nạp của thuốc. Mỗi ngày, pha loãng liều remdesivir cần thiết thành tổng thể tích 10ml bằng nước muối và tiêm chậm trong vòng 20-30 phút bằng tay hoặc bằng máy.
- ✓ 2. Tiếp tục dùng remdesivir tiêm dưới da một lần mỗi ngày với cùng liều lượng (Bảng 1) cho đến ngày 7-14.
- ✓ 3. Chuyển sang GS-441524 uống một lần (hoặc hai lần) hàng ngày (Bảng 1) vào ngày 8-15 và tiếp tục cho đến ít nhất ngày 84.

Bệnh ít nặng hơn (uống nước, ăn uống bình thường)

- ✓ 1. Điều trị ban đầu bằng remdesivir tiêm dưới da một lần mỗi ngày (Bảng 1) cho đến ngày 7-14
- ✓ 2. Chuyển sang dùng GS-441524 đường uống hàng ngày một lần (hoặc hai lần nếu cần liều lượng thần kinh rất cao) (Bảng 1) vào ngày 8-15 và tiếp tục cho đến ít nhất ngày 84.

Phác đồ điều trị chỉ bằng đường uống:

Nên sử dụng phác đồ điều trị GS-441524 bằng đường uống nếu không dung nạp thuốc tiêm/ có thể về mặt tài chính:

1. Một lần (hoặc hai lần nếu liều lượng thần kinh rất cao là cần thiết) GS-441524 đường uống hàng ngày (Bảng 1) cho đến ít nhất ngày thứ 84.

Tác dụng phụ có thể của remdesivir

Remdesivir có vẻ được dung nạp tốt. Tuy nhiên, các tác dụng phụ sau đây đã được báo cáo:

- Cảm giác khó chịu/đau nhức thoáng qua tại chỗ khi tiêm (xem phần phòng ngừa sau);
- Tràn dịch màng phổi tiến triển/trở nặng hơn (không phải lúc nào cũng có protein) trong 48 giờ đầu của điều trị, đôi khi cần dẫn lưu;
- Mèo có thể tỏ ra chán nản hoặc buồn nôn trong vài giờ sau khi tiêm tĩnh mạch;
- Sự gia tăng của enzyme ALT đã được báo cáo (không rõ có phải do bệnh FIP tiềm ẩn hay không hoặc tác dụng phụ của thuốc);
- Tăng bạch cầu ái toan ngoại biên nhẹ đã được báo cáo.

LƯU Ý KHI CÂN MÈO: Điều rất quan trọng là phải cân mèo hàng tuần trong quá trình điều trị, sử dụng cân chính xác - việc tăng cân và/hoặc tăng trưởng ở mèo con sẽ xảy ra khi việc điều trị thành công đòi hỏi phải tăng liều để đảm bảo rằng liều lượng thuốc kháng vi-rút sử dụng vẫn phù hợp cho loại FIP khi đang được điều trị.

Các lựa chọn dành cho khách hàng có chi phí hạn chế – xin lưu ý rằng lý tưởng nhất là nên điều trị bằng cách sử dụng các công thức và liều lượng được khuyến nghị trong thời gian dài nhất có thể (lên đến 84 ngày) để tăng khả năng khỏi bệnh. Chỉ thực hiện các lựa chọn dưới đây nếu thực sự cần thiết, vì có thể tái phát, do đó cần điều trị lâu hơn, tăng chi phí;

- Chỉ điều trị bằng GS-441524 bằng đường uống trong 84 ngày, như đã nêu ở trên;
- Cho uống remdesivir hoặc GS-441524 dạng tiêm trong số ngày mà chủ sở hữu có thể chi trả được trước khi chuyển sang uống mefloquine 62,5mg 2-3 lần mỗi tuần (mèo lớn, cho 3 lần một tuần) hoặc 20-25mg uống một lần mỗi ngày (nếu viên thuốc đã điều chỉnh lại thành phần, ví dụ như PCCA Ltd) để hoàn thành phác đồ điều trị 84 ngày; mefloquine rẻ hơn remdesivir và GS-441524 nhưng cần nghiên cứu thêm để đánh giá hiệu quả của nó trong tình huống này;
- Nếu cần tăng liều remdesivir (ví dụ do bệnh thần kinh xuất hiện trong quá trình điều trị) nhưng không đủ khả năng chi trả thì có thể bổ sung điều trị bằng mefloquine như một phương pháp điều trị hỗ trợ, vì phương pháp này rẻ hơn remdesivir, mặc dù cần nhiều nghiên cứu hơn để đánh giá tác dụng của thuốc. sự kết hợp này;
- Interferon omega của mèo cũng đã được sử dụng trong giai đoạn sau khi điều trị bằng remdesivir/GS-441524, nhưng cần nghiên cứu thêm về sự kết hợp này để đánh giá xem liệu điều đó có cần thiết hay không.

Phương pháp điều trị bằng đường uống có hoặc không có thức ăn?

- GS-441524 được dùng khi bụng đói (nuốt thuốc xuống với một ít nước) – có thể cho ăn trong 30 phút sau khi uống;
- Mefloquine được dùng cùng với thức ăn, nếu không sẽ gây nôn

Đừng quên hỗ trợ chủ về cách dùng thuốc đường uống, vì đó cũng là một thử thách. Hoặc chủ có thể xem video dưới tại website để biết thêm thông tin

<https://icatcare.org/advice/how-to-give-your-cat-a-tablet/>

Tôi có thể làm gì để giúp người chủ tiêm remdesivir dưới da?

Tiêm remdesivir có thể gây khó chịu tại chỗ thoáng qua. Những điều sau đây có thể giúp giảm bớt sự khó chịu và cải thiện sự tuân thủ:

- ✓ Đảm bảo chủ sở hữu sử dụng kim tiêm mới mỗi lần rút thuốc ra khỏi chai (điều này sẽ làm giảm nguy cơ nhiễm vi khuẩn vào chai, cũng như còn lau lên phần nắp có thể tái sử dụng của chai trước khi đưa kim vào);
- ✓ Đảm bảo chủ sở hữu thay kim sau khi rút thuốc ra khỏi chai và trước khi tiêm (đâm thủng lớp niêm phong thì không nên tái sử dụng vì cùn kim);
- ✓ Kích cỡ kim thích hợp khác nhau; một số người thích kim 21G để tiêm nhanh hơn, những người khác lại cho rằng kim 23G nhọn hơn sẽ dung nạp tốt hơn, vì vậy có thể nên thử cả hai nếu có vấn đề phát sinh;
- ✓ Đổi chỗ tiêm;
- ✓ Để remdesivir ở nhiệt độ phòng trước khi dùng;
- ✓ Gabapentin đường uống (50 đến 100 mg mỗi con mèo) có thể hữu ích và/hoặc buprenorphine qua niêm mạc hoặc tiêm dưới da được tiêm ít nhất 30-60 phút trước khi tiêm remdesivir để gây an thần/giảm đau nhẹ;
- ✓ Vùng cần tiêm cũng có thể được cắt lông để giúp chủ sở hữu xác định vị trí thích hợp để tiêm và do đó có thể bôi kem EMLA tại chỗ 40 phút trước khi tiêm, mặc dù việc làm giảm mẫn cảm bề mặt có thể không giúp ích vì thường là remdesivir dưới da gây ra tình trạng khó chịu;
- ✓ Đảm bảo tiêm đủ liều vào từng thời điểm và khuyến khích chủ sở hữu báo cáo bất kỳ rủi ro nào vì điều này có thể ảnh hưởng đến quyết định nếu tái phát;
- ✓ Mèo sẽ cần điều trị trong vài tuần. Khuyến khích chủ làm cho trải nghiệm tiêm trở nên tích cực hơn bằng cách sử dụng đồ ăn vặt (ví dụ: Lick-e-lix, Dreamies) vào khoảng thời gian tiêm hoặc vuốt ve, chải răng hoặc chơi với mèo nếu chúng ít thèm ăn hơn. Đề nghị chủ dành thời gian mỗi ngày để con mèo của họ tương tác tích cực để tránh bất kỳ thiệt hại nào đối với mối quan hệ giữa chủ với mèo và có thể làm giảm sự tuân thủ..
- ✓

Tôi nên mong đợi điều gì trong quá trình điều trị?

- ✓ Trong 2-5 ngày đầu, bạn sẽ thấy thái độ, cảm giác thèm ăn được cải thiện, sốt giảm và lượng dịch trong ổ bụng giảm (Hình 3) hoặc dịch màng phổi nếu có tràn dịch (lưu ý rằng trong một số trường hợp, dịch màng phổi có thể tạm thời xấu đi trong vài ngày đầu— nếu mèo ở nhà, hãy khuyến khích chủ nuôi đo nhịp thở khi nghỉ ngơi, cộng với công hồ hấp) – tình trạng tràn dịch thường hết sau 2 tuần;
- ✓ Nếu vẫn còn tràn dịch sau 2 tuần, hãy cân nhắc tăng liều lên liều lớn hơn liều đang dùng, ví dụ: tăng liều từ liều cho mèo chỉ bị tràn dịch;
- ✓ Albumin huyết thanh tăng và globulin giảm (tức là chúng trở về bình thường) sau 1-3 tuần, nhưng lưu ý rằng ban đầu globulin có thể tăng khi lượng dịch tràn được hấp thụ nhiều;
- ✓ Giảm bạch cầu và thiếu máu có thể mất nhiều thời gian hơn để giải quyết, lên đến 10 tuần;
- ✓ Tăng bạch cầu ái toan ngoại biên nhẹ là một phát hiện phổ biến và có thể là dấu hiệu thuận lợi cho việc giải quyết bệnh, giống như ở bệnh nhân COVID;
- ✓ Kích thước hạch bạch huyết giảm sau vài tuần;
- ✓ Nếu tiến độ không như mong đợi, hãy xem xét xem xét lại chẩn đoán (xem bên dưới) và/hoặc tăng liều.



Hình 3: Một con mèo bị FIP và tràn dịch ổ bụng. Tràn dịch sẽ bắt đầu thuyên giảm sau 3-5 ngày kể từ khi bắt đầu điều trị

Tôi cần theo dõi những gì trong quá trình điều trị?

- ✓ Lý tưởng nhất là xét nghiệm sinh hóa và huyết học huyết thanh sau 2 tuần và sau đó hàng tháng;
- ✓ Đối với những khách hàng có chi phí hạn chế, chỉ theo dõi cân nặng/thái độ/tràn dịch (ví dụ: bằng cách siêu âm tại phòng khám)/các dấu hiệu thần kinh/các bất thường sinh hóa quan trọng (ví dụ: chỉ đo globulin, bilirubin hoặc quay ống microhaematocrit để tìm PCV/TP/màu sắc của huyết tương);
- ✓ Men ALT có thể tăng lên - không rõ liệu điều này có phải là do bệnh lý FIP hay do đáp ứng thuốc hay không và đây thường không phải là lý do để ngừng điều trị. Người ta không biết liệu việc bổ sung liệu pháp bảo vệ gan (ví dụ SAME) có hữu ích trong những trường hợp này hay không;
- ✓ Siêu âm tại chỗ (POCUS) để theo dõi tình trạng tràn dịch và/hoặc kích thước hạch bạch huyết.

Nếu tôi thấy đáp ứng tích cực với việc điều trị thì khi nào tôi nên ngừng điều trị?

- ✓ Không nên trước 84 ngày (12 tuần);
- ✓ Xác nhận việc giải quyết các bất thường trước đó (lâm sàng, POCUS, sinh hóa huyết thanh và huyết học);
- ✓ Chỉ ngừng điều trị khi mèo đã bình thường (lâm sàng, sinh hóa huyết thanh và huyết học) trong ít nhất 2 tuần (lý tưởng nhất là 4 tuần).

Nếu tôi không thấy đáp ứng hoặc chỉ đáp ứng một phần với việc điều trị, tôi phải làm gì?

- ✓ Đảm bảo rằng bạn vẫn tin chắc rằng con mèo mắc bệnh FIP– xem xét chẩn đoán, tìm kiếm bệnh lý kèm theo, xem xét lấy mẫu lặp lại (ví dụ: phân tích dịch trong phòng thí nghiệm bên ngoài; tế bào học hoặc sinh thiết hạch bạch huyết);
- ✓ Nếu các bất thường về sinh hóa (tăng globulin máu và đặc biệt là tỷ lệ albumin/globulin) vẫn tồn tại sau 6-8 tuần thì tăng liều như khi tái phát (dưới đây) thêm 3-5 mg/kg mỗi ngày và tiếp tục liệu trình, không dừng lại cho đến khi đạt được các thông số đó bình thường hóa trong ít nhất 2 tuần như đã nêu ở trên về 'khi nào tôi ngừng điều trị?' – Điều này cũng có thể bao gồm việc kéo dài liệu trình thêm 12 tuần.

Tôi cần theo dõi những gì sau khi điều trị?

- ✓ Khuyến người chủ theo dõi mèo chặt chẽ để phát hiện bất kỳ tái phát lâm sàng nào – việc theo dõi này sẽ tiếp tục trong 12 tuần sau khi hoàn thành điều trị;
- ✓ Tốt nhất, lập lại xét nghiệm sinh hóa và huyết học trong huyết thanh hai tuần và một tháng sau khi ngừng điều trị (để phát hiện bất kỳ thay đổi nào có thể gợi ý tái phát sớm);
- ✓ Lưu ý rằng tái phát có thể xảy ra với các dấu hiệu lâm sàng nhưng không có bất thường đáng kể nào về sinh hóa/huyết học.

Trong trường hợp tái phát

VD: tái phát tràn dịch, sốt, phát triển các dấu hiệu ở mắt hoặc thần kinh, hoặc tăng globulin máu trở lại:

- ✓ Đảm bảo rằng bạn vẫn tin tưởng rằng mèo mắc bệnh FIP – xem xét chẩn đoán, tìm bệnh lý kèm, xem xét lấy mẫu lặp lại (ví dụ: phân tích dịch trong phòng thí nghiệm bên ngoài; tế bào học hoặc sinh thiết hạch bạch huyết);
- ✓ Nếu tái phát xảy ra sau khi kết thúc điều trị – hãy bắt đầu lại điều trị bằng remdesivir hoặc GS-441524 với liều cao hơn (thường cao hơn 3-5 mg/kg mỗi ngày so với liều đã sử dụng trước đó) và điều trị thêm 12 tuần nữa. Liều lượng tăng lên được sử dụng tùy thuộc vào liều lượng mà mèo đang sử dụng tại thời điểm tái phát và tính chất (ví dụ: mức độ nghiêm trọng và/hoặc sự phát triển của các dấu hiệu thần kinh) của tình trạng tái phát, nhưng có thể lên đến mức được khuyến nghị đối với FIP thần kinh (20 mg/kg - xem Bảng 1 trước đó). Có thể một số con mèo sẽ đáp ứng với liệu trình điều trị ngắn hơn nhưng lý tưởng nhất là điều trị tái phát sau khi hoàn thành một đợt điều trị được tiếp tục trong 12 tuần để hạn chế tái phát lặp lại;
- ✓ Nếu không thể tăng liều remdesivir hoặc GS-441524 (ví dụ: liều cao nhất dành cho thần kinh là 20 mg/kg đã được sử dụng), hãy cân nhắc sử dụng mefloquine như phương pháp điều trị hỗ trợ (xem ở trên) trong khi tiếp tục dùng remdesivir hoặc GS-441524 điều trị với liều lượng tương tự.

Thiến & điều trị định kỳ trong quá trình điều trị FIP

Lý tưởng nhất là triệt sản một tháng sau khi kết thúc điều trị nếu mèo có đáp ứng. Tuy nhiên, nếu không thiến sẽ gây ra nhiều căng thẳng, ví dụ: nỗ lực trốn thoát hoặc gặp nạn khi mèo mẹ đang động dục, việc thiến trong quá trình điều trị có thể được ưu tiên hơn. Nếu cần thiết, việc triệt sản lý tưởng nhất nên được thực hiện vào thời điểm mèo đang điều trị tốt và vẫn còn 2 tuần điều trị sau ngày triệt sản (vì vậy việc điều trị bằng thuốc kháng vi-rút sẽ diễn ra vào thời điểm có khả năng gây 'căng thẳng' sau khi triệt sản.);

Không có chống chỉ định đối với việc tẩy giun và trị bọ chét định kỳ cho mèo dùng remdesivir hoặc GS-441524;

Không có thông tin về việc tiêm phòng cho mèo đang điều trị FIP. Nên tiêm vắc xin như bình thường nếu mèo khỏe mạnh trong quá trình điều trị vì vẫn có khả năng bảo vệ. Đối với những con mèo đã được tiêm đợt đầu tiên, hãy cân nhắc cung cấp liều vắc-xin thứ ba sau khi hoàn thành điều trị FIP (xem Hướng dẫn tiêm phòng WSAVA);

• Nếu cần phải thực hiện các thủ tục thú y, nên giảm thiểu thời gian lưu trú tại phòng khám, đồng thời triển khai các quy trình và cách tiếp cận của Thân thiện với Mèo tại phòng khám (www.catfriendclinic) để tránh gây căng thẳng cho mèo.

Điều trị hỗ trợ

- ✓ Nếu mèo đang điều trị bằng prednisolone thì nên dừng việc này trong khi cho dùng remdesivir hoặc GS-441524, trừ khi cần thiết để quản lý ngắn hạn bệnh qua trung gian miễn dịch cụ thể phát sinh do FIP, ví dụ thiếu máu tán huyết;
- ✓ Các liệu pháp hỗ trợ như thuốc chống nôn, thuốc kích thích thèm ăn, liệu pháp truyền dịch và thuốc giảm đau có thể được dùng cùng với remdesivir hoặc GS-442415 nếu cần.

Chúng tôi không ngừng tìm hiểu về cách điều trị bằng những loại thuốc và lời khuyên này có thể thay đổi theo thời gian. Các thuốc khác, ví dụ: chất ức chế protease (ví dụ GC374) và các chất tương tự nucleoside khác (ví dụ molpurnavir) cũng đã được thử nghiệm ở mèo nhưng chưa có sẵn trên thị trường tại thời điểm này. Hiện tại, vẫn chưa rõ các thuốc này và các thuốc điều hòa miễn dịch khác (ví dụ như chất kích thích miễn dịch polyprenyl) sẽ phù hợp như thế nào với các phác đồ trong tương lai.

Bài viết đã được cập nhật lại vào 10/03/2022

Bài 7: Nghiên cứu remdesivir và GS-441524 trong điều trị FIP 2023

Hiện nay có một số nước đã cấp phép cho remdesivir và GS-441524 trong điều trị FIP, phải kể đến Anh và Úc. Một vài nghiên cứu của chúng trong điều trị FIP, trong đó phải kể đến nghiên cứu hồi cứu tháng 9/2023 vừa rồi với số lượng khá lớn trên 307 con mèo (mình sẽ tóm tắt lại ở sau đây) đã được thực hiện:

Tiêu chuẩn đối tượng chẩn đoán gồm: mèo đã được chẩn đoán **xác định, rất có khả năng, hoặc rất đáng ngờ**; điều trị các thuốc remdesivir hoặc GS-441524 là những loại đã được cấp phép sử dụng trong thú y ở Anh; các dữ liệu đầy đủ; đầy đủ số liệu thu thập về con mèo bị FIP được theo dõi cho tới thời điểm ra bài báo cáo.

1. Đã xác định: nguy cơ nhất quán, dấu hiệu lâm sàng, kết quả thăm khám, kết quả huyết học/sinh hóa huyết thanh/hình ảnh VÀ mô bệnh học hoặc tế bào học nhất quán (trên dịch khoang cơ thể, chẳng hạn như tràn dịch, hoặc dịch não tủy [CSF] hoặc mẫu FNA của các mô bị ảnh hưởng) **VỚI** nhuộm miễn dịch dương tính với kháng nguyên FCoV.

2. Rất có khả năng: nguy cơ nhất quán, dấu hiệu lâm sàng, kết quả thăm khám, kết quả huyết học/sinh hóa huyết thanh/hình ảnh VÀ mô bệnh học hoặc tế bào học nhất quán **CÓ** xác định được RNA FCoV bằng RT-PCR trên các mẫu thích hợp (ví dụ: dịch khoang cơ thể, chẳng hạn như tràn dịch, hoặc mẫu CSF, hoặc FNA của các mô bị ảnh hưởng)

3. Rất đáng ngờ: nguy cơ nhất quán, dấu hiệu lâm sàng, kết quả khám thực thể, kết quả huyết học/sinh hóa/hình ảnh nhưng **KHÔNG** được xác nhận có sự hiện diện của FCoV RNA bằng RT-PCR hoặc kháng nguyên FCoV bằng cách nhuộm miễn dịch trên các mẫu thích hợp (kết quả âm tính hoặc xét nghiệm không được thực hiện).

Mỗi con mèo có một loại đáp ứng với điều trị tại mỗi thời điểm theo dõi đánh giá thú y trong quá trình điều trị, khi kết thúc giai đoạn điều trị ban đầu và tại bất kỳ thời điểm theo dõi tiếp theo nào dựa trên dựa trên **thông tin có sẵn** (dấu hiệu lâm sàng, kết quả khám lâm sàng và kết quả xét nghiệm chẩn đoán). Ngoài ra, mỗi con mèo được chỉ định một loại đáp ứng với điều trị tại thời điểm theo dõi càng gần (nhưng trong vòng) 30 ngày kể từ ngày điều trị càng tốt, nếu có thông tin này. Các loại đáp ứng với điều trị là:

- ✓ 'Hoàn toàn' nếu con mèo có vẻ khỏe mạnh về mặt lâm sàng, dựa trên tất cả thông tin có sẵn
- ✓ 'Một phần' nếu chỉ cải thiện một phần được báo cáo và/hoặc vẫn còn một số bất thường dựa trên thông tin có sẵn
- ✓ 'Không' nếu không có đáp ứng (nghĩa là không cải thiện dựa trên thông tin có sẵn hoặc tình trạng hoặc các dấu hiệu xấu đi).

Mèo cũng được phân loại tùy theo việc chúng có bị tái phát FIP hay không; 'tái phát' được định nghĩa là sự tái phát của các dấu hiệu lâm sàng, kết quả thăm khám và/hoặc kết quả xét nghiệm chẩn đoán phù hợp với FIP sau đáp ứng ban đầu với điều trị. Bất kỳ con mèo nào bị tái phát đều được chia nhỏ để xem liệu tình trạng tái phát xảy ra 'trong' thời gian điều trị ban đầu hay 'sau khi' hoàn thành giai đoạn điều trị ban đầu. Thông tin chi tiết về bất kỳ biện pháp quản lý nào (ví dụ như thay đổi liều thuốc, điều trị lặp lại) và/hoặc kết quả của việc tái phát (ví dụ như an tử) cũng được ghi lại. Chỉ 9,5% (29/307) số mèo được phân loại là có chẩn đoán FIP '**được xác nhận**'. Một phần ba (102/307; 33,2%) được phân loại là '**rất có khả năng**' mắc FIP, trong khi hầu hết (177/307; 57,7%) được phân loại là '**rất đáng ngờ**' khi chẩn đoán FIP.

Không có dữ liệu định tính nào khác (ví dụ: pha loãng, tốc độ tiêm) về phương pháp sử dụng remdesivir luôn có sẵn trong hồ sơ/dữ liệu được gửi (mặc dù các khuyến nghị về sử dụng

remdesivir qua đường tĩnh mạch là pha loãng liều 10 mg/kg thành 10 ml trong nước muối và sau đó dùng trong 10–20 phút). Tất cả những con mèo nhận remdesivir đều được điều trị mỗi ngày một lần. GS-441524 đường uống được dùng một lần mỗi ngày cho hầu hết mèo (164/203; 80,8%) nhưng hai lần mỗi ngày cho khoảng 1/5 số mèo (39/203; 19,2%).

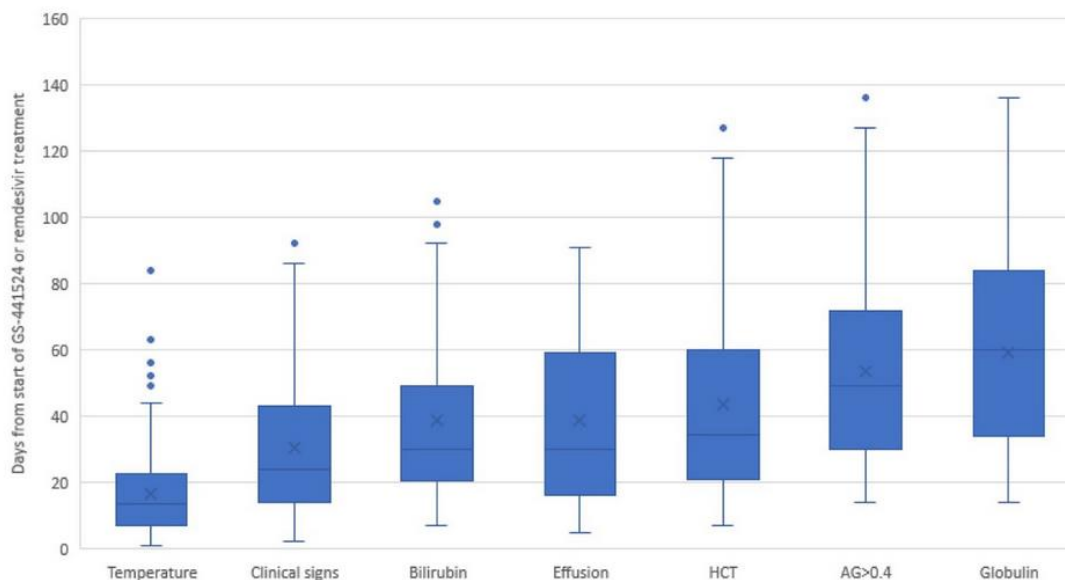
Liều khởi đầu trung bình (phạm vi) của remdesivir trong nhóm chỉ dùng remdesivir là 10 (5–20) mg/kg, trong khi liều khởi đầu của GS- 441524 trong nhóm dùng riêng GS-441524 là 12,9 (8,3–20) mg/kg. Liều khởi đầu trung bình của nhóm dùng remdesivir nối tiếp và sau đó là GS-441524 là 10 (5–27) mg/kg đối với remdesivir và 12 (5–27) mg/kg đối với GS-441524.

Hơn một nửa số mèo (174/307; 56,7%) được điều trị hỗ trợ không đặc hiệu bằng thuốc bao gồm mirtazapine (55/174; 31,6%), maropitant (45/174; 25,9%), gabapentin (35/174; 20,1), giảm đau opioid (24/174; 13,8%), điều trị bằng dịch truyền tĩnh mạch (23/174; 13,2%), thuốc nhỏ mắt tại chỗ không chứa corticosteroid (21/174; 12,1%), ondansetron (8/174; 4,6) %, truyền máu (5/174; 2,9%) và thuốc chống đông kinh (4/174; 2,3%). Chỉ có hai con mèo được điều trị bằng 'thuốc bảo vệ gan' (chẳng hạn như **S-adenosylmethionine** và **silybin**).

Khi hoàn thành giai đoạn điều trị ban đầu, hầu hết mèo (259/307; 84,4%) đều có đáp ứng 'hoàn toàn' với điều trị và số còn lại có đáp ứng 'một phần' (18/307; 5,9%) hoặc 'không' (30 /307; 9,8%) đáp ứng với điều trị.

Trong đó 30 con không đáp ứng đều chết trong phạm vi giai đoạn đầu của điều trị

Trong vòng 30 ngày điều trị đầu tiên, 271/307 con mèo (88,3%) đã được kiểm tra lại và trong số 271 con mèo này, 76 con (28,0%) có đáp ứng hoàn toàn, trong khi 72,0% (195/271) thì không. Trong số 76 con mèo có đáp ứng hoàn toàn trong vòng 30 ngày điều trị, 75 con (98,7%) vẫn sống vào cuối giai đoạn điều trị ban đầu, nhiều hơn đáng kể so với những con không có đáp ứng hoàn toàn trong vòng 30 ngày kể từ ngày điều trị nhưng vẫn sống ở thời điểm kết thúc giai đoạn điều trị ban đầu (30 ngày) (160/195; 82,1%) ($P < 0,001$).



Hình 4 cho thấy thời gian để bình thường hóa (tính bằng ngày) đối với nhiệt độ, các dấu hiệu lâm sàng, nồng độ bilirubin huyết thanh, hematocrit PCV và nồng độ globulin huyết thanh, cũng như thời gian giải quyết tình trạng tràn dịch và thời gian để đạt được tỷ lệ AG huyết thanh > 0,4. Những dữ liệu này cho thấy rằng, trong quá trình điều trị bằng remdesivir và/hoặc GS-441524, nồng độ globulin huyết thanh mất nhiều thời gian nhất để trở về bình thường

Nhìn chung, 33/307 (10,8%) mèo tái phát với sự tái phát các dấu hiệu lâm sàng, phát hiện thăm khám và/hoặc kết quả xét nghiệm chẩn đoán phù hợp với FIP. Xem xét 33 con mèo tái phát, tỷ lệ phần trăm của từng loại FIP đặc trưng khi chẩn đoán ban đầu tái phát như sau: 5/23 (21,7%) mèo có các dấu hiệu ở mắt chiếm ưu thế; 4/27 (14,8%) mèo bị tràn dịch – lòng ngực chiếm ưu thế; 5/44 (11,4%) mèo có dấu hiệu thần kinh chiếm ưu thế; 14/152 (9,2%) mèo bị tràn dịch – bụng; 2/35 (5,7%) mèo có bệnh lý vùng bụng chiếm ưu thế; 2/18 (11,1%) mèo bị tràn dịch – cả hai khoang; và 1/8 (12,5%) mèo mắc loại FIP không đặc hiệu bị tái phát. 33 con mèo tái phát bao gồm 17 con mèo (51,5%) tái phát có dấu hiệu thần kinh, 5 con (15,1%) sụt cân, chán ăn và sốt, 3 con (9,1%) bị tràn dịch, 3 con (9,1%) bị viêm màng bồ đào, 2 con bị vàng da và một khối ở bụng, hai con bị thiếu máu nặng và một con bị viêm màng bồ đào và có dấu hiệu thần kinh. Trong số 33 con mèo tái phát, 25/33 (75,8%) có dấu hiệu lâm sàng khác với phân nhóm FIP ban đầu của chúng.

Mười lăm trong số 33 con mèo (45,5%) tái phát trong thời gian điều trị ban đầu với khoảng thời gian trung bình là 40 (3–90) ngày điều trị, trong khi 18 con còn lại (54,5%) tái phát sau khi hoàn thành đợt điều trị ban đầu. Khoảng thời gian, ở mức trung bình là 14 (7–450) ngày sau khi ngừng điều trị; 15/18 (83,3%) trong vòng 60 ngày kể từ ngày ngừng điều trị, nhưng ba con mèo sau đó bị tái phát ở các thời điểm 90, 390 và 450 ngày. Do đó, 30/33 con mèo (90,9%) tái phát trong thời gian điều trị ban đầu hoặc trong vòng 60 ngày sau khi ngừng điều trị.

Trong số 15 con mèo tái phát trong thời gian điều trị ban đầu, 8 con sau đó được điều trị bằng liều lượng tăng lên của loại thuốc tương tự, trong đó 7/8 con có đáp ứng; những con này được điều trị trong tổng thời gian trung bình (phạm vi) là 148 (114–204) ngày trong thời gian điều trị ban đầu, với thời gian theo dõi trung bình (phạm vi) dài nhất sau khi hoàn thành giai đoạn điều trị ban đầu là 370 (7–510) ngày. Một con mèo không đáp ứng với liều tăng lên và bảy con mèo còn lại không được điều trị thêm, đã bị giết chết trong khoảng thời gian trung bình là 84 (2–330) ngày trong giai đoạn điều trị ban đầu.

Trong số 18 con mèo tái phát sau khi hoàn thành giai đoạn điều trị ban đầu, 10/18 con được điều trị bằng cách khởi động lại các chất nucleoside tổng hợp và 8 con đã đáp ứng, 2/10 không đáp ứng và 2/10 con có đáp ứng lại tái phát (một con đã chết, một con đáp ứng với con thứ ba, liệu trình điều trị liều cao hơn với thời gian theo dõi dài nhất sau khi hoàn thành đợt điều trị thứ ba này là 520 ngày). 8/18 con còn lại đã được tiêu hủy trong khoảng thời gian trung bình là 23 (7–450) ngày sau khi hoàn thành giai đoạn điều trị ban đầu.

Tiêm chủng hoặc triệt sản các thú tự chọn

Hai mươi ba con mèo đã được tiêm phòng sau khi kết thúc giai đoạn điều trị ban đầu trong khoảng thời gian trung bình là 60 (21–300) ngày, trong khi một con mèo được tiêm phòng trong giai đoạn điều trị ban đầu. 21 con mèo đã được triệt sản (cả đực và cái) sau khi kết thúc giai đoạn điều trị ban đầu trong khoảng thời gian trung bình là 60 (1–240) ngày và một con mèo đã được thiến trong quá trình điều trị. Không ai trong số những con mèo này có bằng chứng tái phát FIP hoặc các di chứng bất lợi khác sau khi tiêm phòng hoặc triệt sản.

Thuốc Tiêm cũng có liên quan tương tự với cơn đau khi tiêm; 82,0% số mèo được điều trị bằng GS-441524 do chủ sở hữu cung cấp được báo cáo là kêu lên vào thời điểm tiêm và 76,1% được báo cáo là có dấu hiệu đau tại chỗ tiêm, trong khi khoảng một nửa (51,7%) cho biết có sẹo và bong vảy. Đau hoặc khó chịu khi tiêm cũng đã được báo cáo trong quá trình sử dụng thuốc kháng vi-rút ức chế protease GC376 đối với FIP

Hoạt tính ALT trong huyết thanh tăng lên được thấy ở hơn 30% số mèo được điều trị bằng GS-441524; một lần nữa, nó không dẫn đến việc ngừng điều trị sớm và được giải quyết khi hoàn thành điều trị mà không cần sử dụng 'thuốc bảo vệ gan'

Kết quả:

Trong số 307 con mèo được tuyển chọn, loại FIP chiếm ưu thế là tràn dịch bụng (49,5%) và sau đó là thận kinh (14,3%). Ba phác đồ điều trị đã được sử dụng; remdesivir đơn độc (33,9%), remdesivir nối tiếp là GS-441524 (55,7%) và GS-441524 đơn thuần (10,4%). Thời gian điều trị ban đầu trung bình (trong khoảng) và thời điểm theo dõi dài nhất sau khi bắt đầu điều trị lần lượt là 84 (1–330) ngày và 248 (1–814) ngày. Tác dụng phụ thường gặp nhất là đau khi tiêm (ở 47,8% số mèo được tiêm remdesivir dưới da). Trong số 307 con mèo, 33 con (10,8%) tái phát, 15 con (45,5%) trong và 18 con (54,5%) sau thời gian điều trị ban đầu. Tại thời điểm theo dõi lâu nhất sau khi hoàn thành giai đoạn điều trị ban đầu, 84,4% số mèo còn sống. Những con mèo đạt được đáp ứng hoàn toàn trong vòng 30 ngày kể từ khi bắt đầu điều trị có nhiều khả năng sống sót vào cuối thời gian điều trị ban đầu hơn đáng kể so với những con mèo không có phản ứng này.

Kết luận:

Một con số ấn tượng là 88,6% số mèo còn sống vào cuối giai đoạn điều trị ban đầu (30 ngày) và 84,4% ở thời điểm theo dõi dài nhất sau khi hoàn thành giai đoạn điều trị ban đầu. Điều thú vị là, những kết quả thuận lợi này thu được mà không cần sử dụng các phương pháp điều trị điều hòa miễn dịch bổ sung (chẳng hạn như chất kích thích miễn dịch polyprenyl và interferon-omega tái tổ hợp ở mèo chỉ được tiêm cho một con mèo) theo báo cáo khác.

Điều quan trọng là chúng ta không thể so sánh trực tiếp hiệu quả của việc điều trị bằng remdesivir đơn thuần với việc sử dụng remdesivir theo sau là GS-441524 hoặc GS-441524 được dùng dưới dạng đơn trị liệu. Điều này là do đây không phải là thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng và do đó không thể đánh giá hiệu quả.

Cuối cùng, liệu pháp đơn trị liệu GS-441524 bằng đường uống đã được sử dụng ở những con mèo được chọn trong nghiên cứu, khi **kinh nghiệm** cho thấy nó có hiệu quả tương đương với các phác đồ điều trị bao gồm remdesivir (xem bên dưới).

Ngoài ra, loại FIP trên lâm sàng đã ảnh hưởng đến phát đồ, với liều cao hơn thường được khuyến nghị cho những con mèo có dấu hiệu về **mất hoặc thận kinh**.

Một số phản ứng phụ do tiêm có thể chuyển qua thuốc uống hoặc dùng thêm thuốc để hỗ trợ.

Tổng kết bài 6 và 7:

- Đối với molnupiravir

- ✓ Thứ nhất về phát đồ thì họ lấy dùng liều lượng trung bình lấy là 10 mg/kg, vì kinh nghiệm giữa các phòng khám nên con số này có thể thay đổi. Bạn sẽ rất thắc mắc tại sao liều xài ở VN thấp hơn so với phát đồ của Anh đúng không, thực ra trong một báo cáo về việc điều trị mèo bằng GS-441524, phân tích độc lập về việc điều trị các chế phẩm nó chứa liều GS-441524 nhiều hơn gấp đôi so với liều lượng mà nhà sản xuất ngụ ý trên nhãn, và những phát hiện tương tự đã được báo cáo trong một nghiên cứu khác, cho thấy rằng không thể xác định được liều lượng thực tế sử dụng các sản phẩm không được cấp phép hoặc không được kiểm soát (hàng chợ đen), khiến việc khuyến nghị điều trị tổng quát trở nên rất khó khăn. Nên mình khuyên bạn xài thuốc của hãng nào thì cứ theo hướng dẫn của hãng đó.
- ✓ Thứ hai, khi bắt đầu điều trị bạn nên tùy theo triệu chứng lâm sàng để lựa chọn liều ban đầu. Ví dụ ở mắt hay ở thần kinh thì liều sẽ cao hơn do tính thấm vào mô của thuốc.
- ✓ Thứ ba, những con mà không đáp ứng trong 30 ngày điều trị thì có hai điều bạn phải xem xét lại, chẩn đoán (cái này bạn có thể xem lại chẩn đoán phân biệt đặc biệt là những đối tượng được chẩn đoán trong diện: rất có khả năng, rất đáng ngờ, bảng đó bạn có thể xem lại phát đồ điều trị FIP 2022) và nếu nó thực sự là FIP thì tỷ lệ tử vong của không đáp ứng trong thời gian đầu của nghiên cứu là 100%.
- ✓ Thứ tư, những con đáp ứng một phần thì tỷ lệ tiên lượng khỏi bệnh sau khi kết thúc liệu trình điều trị cũng khá tốt. Tuy nhiên phải kéo dài thời gian điều trị hoặc có những thể tồn tại triệu chứng dai dẳng mà không chưa bị tử vong, đây là một phần rất rất hay, hy vọng sẽ có những nghiên cứu sau này để mở rộng vấn đề này
- ✓ Thứ năm, những con đáp ứng hoàn toàn trong giai đoạn đầu thì tỷ lệ sống là gần 100%
- ✓ Thứ sáu, những con tái phát tại thời điều trị là nếu được tăng liều cũng đáp ứng rất tốt.
- ✓ Thứ bảy, những con tái phát sau thời gian điều trị có thể khởi động điều trị lại vẫn đáp ứng tốt nhưng hãy xem xét việc tăng liều tùy vào thể của FIP
- ✓ Thứ tám, những con tái phát sau khi kết thúc điều trị thì tỷ lệ tái phát ở những thể FIP khác với ban đầu chiếm $\frac{3}{4}$ trường hợp, trong đó FIP thể thần kinh chiếm ưu thế
- ✓ Thứ chín, nghiên cứu hiện tại không cung cấp câu trả lời cho tất cả các câu hỏi của chúng ta về điều trị FIP liên quan đến phương pháp điều trị, liều lượng, thời gian và đường dùng tối ưu. Cuối cùng, trong nghiên cứu này, việc chẩn đoán, điều trị và theo dõi do bác sĩ thú y thực hiện là theo quyết định riêng của họ. Cũng như khoa học về trị liệu, các quyết định bị ảnh hưởng bởi cuộc thảo luận với chủ sở hữu về khả năng chi trả cho việc điều trị và các ưu tiên tuân thủ.
- ✓ Thứ mười, chi phí giá thành rất cao, hiệu quả của thuốc uống và tiêm hiện tại được cho là ngang nhau. Vì vậy, việc chọn đúng liều sẽ điều trị triệt để và sẽ góp phần tránh tái phát cho mèo mới là lựa chọn thông minh. Hãy nhớ “one size not fit all”

Bài 8: Vai trò chính của molnupiravir trong việc điều trị mèo mắc FIP Úc

Giới thiệu:

Hiện trạng là gì?

Tất cả độc giả của Bác sĩ thú y sẽ quen thuộc với quy trình tiêu chuẩn để điều trị FIP ở Úc. Điều này đòi hỏi phải sử dụng thuốc ức chế RNA polymerase remdesivir (tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da) và GS-441524 (viên nén), kết hợp với thuốc chống sốt rét được tái sử dụng, mefloquine (viên nang phức hợp hoặc viên Larium). Ba loại thuốc này đại diện cho các lựa chọn điều trị hiện có để điều trị FIP ở Úc. Các chi tiết cụ thể và phác đồ điều trị sẽ khác nhau tùy theo từng con mèo. Điều này sẽ phụ thuộc vào các dấu hiệu lâm sàng cụ thể của từng trường hợp (liều cao hơn đối với bệnh về mắt và thần kinh trung ương), thiên hướng lựa chọn điều trị là do bác sĩ và nguồn tài chính của chủ nuôi.

Remdesivir có ưu điểm là phù hợp cho cả liệu pháp tiêm tĩnh mạch và tiêm dưới da. Khi đại dịch COVID 19 chuyển sang một bệnh nhiễm trùng lây lan liên tục, giá thành của remdesivir sẽ giảm, khiến thuốc này cũng có thể được sử dụng dưới dạng thuốc uống. Remdesivir dạng uống tổng hợp đã được sử dụng thường xuyên ở New Zealand và không tốn kém. Remdesivir tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da đặc biệt hữu ích trong các trường hợp FIP mắc bệnh tiền triển hoặc khi bệnh ở vùng bụng (ảnh hưởng đến tiêu hóa) lan rộng đến mức có những lo ngại về khả dụng sinh học của GS-441524. Tôi hiểu rằng chất kích thích miễn dịch polyrenyl không còn được sử dụng nữa, mặc dù bài báo gần đây của nhóm Edinburgh cho thấy một số hiệu quả.

Một số bác sĩ lâm sàng và khách hàng sẽ thích bỏ qua hoàn toàn remdesivir và thay vào đó bắt đầu điều trị bằng viên GS-441524. Viên nén GS-441524 rẻ hơn remdesivir và phương pháp này có thể không cần nhập viện.

Có một số tranh luận về thời gian điều trị tối ưu đối với remdesivir dạng tiêm trước khi bắt đầu điều trị bằng GS-441524 đường uống. Ban đầu chúng tôi đề nghị điều trị bằng đường tiêm trong hai tuần. Tuy nhiên, các đồng nghiệp tại Trường Cao đẳng Thú y Hoàng gia sử dụng remdesivir IV trong 4-5 ngày trước khi chuyển sang liệu pháp GS-441524 đường uống và cho kết quả khả quan.



Hình 1. Một con mèo lông ngắn của Anh đến từ Hồng Kông với FIP ướt (tràn dịch).

Mefloquine là một loại thuốc hữu ích có thể được sử dụng kết hợp với GS-441524. Nó cũng có thể được cung cấp khi mèo đã ổn định nhưng chưa khỏi bệnh, nếu chủ sở hữu không còn đủ khả năng chi trả chi phí cao cho liệu pháp GS-441524. Có một số tranh luận về chế độ dùng thuốc tốt nhất cho loại thuốc chống sốt rét được tái sử dụng này. Công việc ban đầu đề xuất dùng 1/4 viên Larium

250 mg (62,5 mg) hai lần một tuần. Bất chấp chi phí bổ sung liên quan đến việc pha chế viên 250 mg với liều lượng nhỏ hơn, tôi thích sử dụng 20 đến 25 mg cho mỗi con mèo qua đường uống mỗi ngày một lần cùng với thức ăn. Tôi thường cho mèo dùng liều lượng nhỏ hàng ngày này khi chúng sắp kết thúc đợt điều trị GS-441524, sau đó tiếp tục dùng mefloquine trong vài tháng để tạo điều kiện thuận lợi cho việc loại bỏ bất kỳ vi rút FIP còn sót lại nào có thể bị cô lập trong các tế bào của vi rút trong hệ thống thực bào cuar bạch cầu đơn nhân.

Các phác đồ dựa trên những loại thuốc này thường sẽ mang lại kết quả điều trị thành công cho mèo con và mèo mắc bệnh FIP, mặc dù trường hợp thỉnh thoảng có thể vô cùng khó khăn. Những tình huống lâm sàng như vậy có thể liên quan đến sự hiện diện của bệnh thần kinh trung ương kèm theo cơn động kinh hoặc sự phát triển đề kháng của virus trong quá trình điều trị.



Hình 2. Chất dịch màu vàng rơm, giàu protein từ bụng mèo trong Hình 1

Các loại thuốc hiện có rất đắt tiền. Đây đặc biệt là vấn đề khi điều trị cho mèo trưởng thành (nặng hơn) hoặc khi có bệnh về hệ thần kinh. Sự liên quan đến hệ thần kinh trung ương đòi hỏi phải sử dụng liều cao hơn tính theo mg/kg để đảm bảo đạt được nồng độ điều trị trong não, tủy sống và dịch não tủy. Ngoài các chi phí liên quan đến việc bắt đầu điều trị, còn có thêm chi phí do nhu cầu tư vấn thú y liên tục. Lặp lại các xét nghiệm bệnh lý ngoài chẩn đoán hình ảnh trong một số tình huống lâm sàng nhất định cũng được yêu cầu để theo dõi tiến trình điều trị.

Ngay từ đầu, chi phí điều trị đã vượt quá khả năng tài chính của nhiều chủ sở hữu. Nếu virus FIP phát triển khả năng kháng thuốc đột biến trong quá trình điều trị, thì yêu cầu tăng liều thuốc, thường trong thời gian dài, khiến việc điều trị trở nên khó khăn hơn về mặt tài chính và tinh thần. Đây là vấn đề, ngay cả đối với người chủ tận tâm nhất.

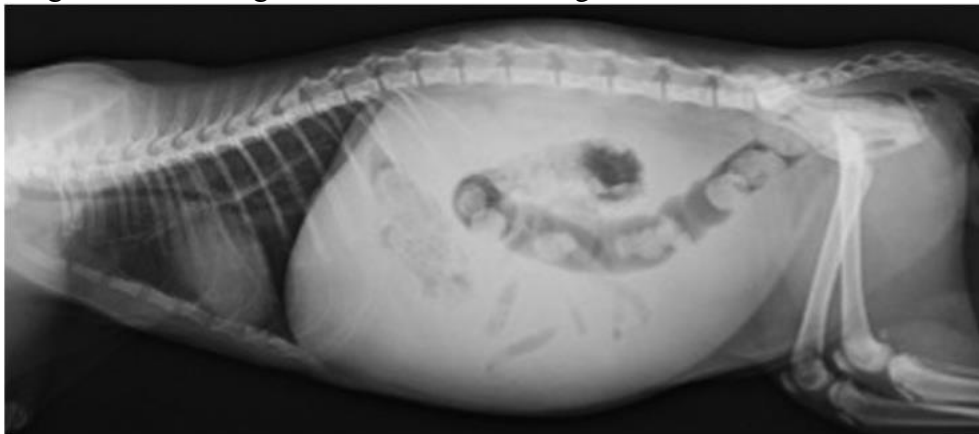
Một cách để tránh chi phí điều trị cao là sử dụng GS-441524 'chợ đen'. Điều này được phổ biến rộng rãi từ nhiều nhà cung cấp nước ngoài. Mặc dù điều này không hợp pháp nhưng nó được các chủ sở hữu và đặc biệt là những người nuôi mèo cung cấp rộng rãi. Nhiều con mèo đã được cứu nhờ những loại thuốc này. Vấn đề là chúng ta không chắc chắn về liều lượng thực tế của hoạt chất có trong các chế phẩm thuốc có nguồn gốc nước ngoài khác nhau. Thử nghiệm tại Úc cho thấy liều lượng thực tế có thể cao hơn hoặc thấp hơn giá trị mà nhà sản xuất đưa ra. Sự khác biệt này có thể là đáng kể, vì vậy bạn không thể tin tưởng vào liều lượng được ghi trên bao bì sản phẩm. Hơn nữa, chúng tôi không có cảm giác gì về sự biến đổi theo từng đợt của thuốc chợ đen.

Hầu hết các bác sĩ thú y Úc đều khuyến khích khách hàng sử dụng các sản phẩm hợp pháp do BOVA Australia cung cấp vì chuỗi cung ứng rất mạnh mẽ và đáng tin cậy. Kiểm tra kiểm soát chất lượng thường xuyên đảm bảo rằng mỗi viên thuốc chứa 50 mg GS-4415624, như được ghi trên nhãn.

Đại dịch COVID 19 đã dẫn đến việc nghiên cứu sâu rộng về cách phòng ngừa và điều trị bệnh do vi-rút Corona gây ra. Ở Úc, hai phương pháp điều trị bằng đường uống hiện được áp dụng rộng rãi cho bệnh nhân bị nhiễm SARS-CoV-2, đó là molnupiravir và Paxlovid. Molnupiravir là tiền chất đường uống của chất tương tự nucleoside β -D-N4-hydroxycytidine (EIDD-1931). Ở vi rút Corona, nó khiến guanine thành adenine và cytosine thành đột biến dịch mã uracil nucleotide. Điều này dẫn đến những đột biến tiếp theo ở các bản sao tiếp theo của virus. Kết quả là, vi rút không thể tồn tại do một hiệu ứng được gọi là 'lỗi thành phần vi rút' hoặc 'đột biến gây chết'. Molnupiravir đã được phát hiện là an toàn và dung nạp tốt với liều lên tới 800mg hai lần mỗi ngày ở bệnh nhân mắc Covid-19.

Giáo sư Niels Pedersen đã cung cấp bản tóm tắt về lịch sử phát triển của molnupiravir trên trang web SOC FIP của mình. Tôi đã đính kèm một số thông tin đó vào chuyên khảo này, bên dưới có một số sửa đổi:

Molnupiravir gần đây đã được thử nghiệm trên mèo mắc FIP bởi ít nhất một nhà phân phối GS-441524 của Trung Quốc và kết quả sơ bộ được báo cáo trên trang web FIP Warriors CZ/SK. Molnupiravir được bán dưới tên thương hiệu **HERO Plus 2801**. Thử nghiệm thực địa bao gồm 286 con mèo với nhiều dạng FIP khác nhau được thấy tại các phòng khám thú y ở Mỹ, Anh, Ý, Đức, Pháp, Nhật Bản, Romania, Thổ Nhĩ Kỳ và Trung Quốc. Không có trường hợp tử vong nào xảy ra trong số 286 con mèo tham gia thử nghiệm. Điều này bao gồm bảy con mèo bị FIP mắt (n=2) và thần kinh (n=5). 28 con mèo trong số này đã khỏi bệnh sau 4-6 tuần điều trị và 258 con sau 8 tuần. Tất cả những con mèo được điều trị vẫn khỏe mạnh sau 3-5 tháng, khoảng thời gian có thể xảy ra tái phát ở những con mèo không được điều trị thành công.



Hình 3. Chụp X quang toàn thân con mèo của bệnh nhân trong Hình 1 với FIP ướt

Dữ liệu này cung cấp bằng chứng thuyết phục về tính an toàn và hiệu quả của molnupiravir đối với mèo mắc nhiều dạng FIP khác nhau. Hy vọng rằng thử nghiệm này sẽ được viết dưới dạng bản thảo, gửi để bình duyệt và xuất bản. Tuy nhiên, molnupiravir hiện đang được bán cho những người nuôi mèo mắc bệnh FIP. Ít nhất một người bán GS-441524 lớn khác cũng quan tâm đến việc sử dụng molnupiravir cho FIP, trong đó sản phẩm Aura 2801 thu hút nhiều sự quan tâm nhất. Điều này chứng tỏ rõ ràng nhu cầu chưa được đáp ứng về các loại thuốc kháng vi-rút bổ sung để sử dụng cho mèo mắc bệnh FIP.

Liều lượng an toàn và hiệu quả của molnupiravir ở mèo mắc bệnh FIP vẫn chưa được công bố. Tuy nhiên, một nhà phân phối từ Trung Quốc đã cung cấp một số dữ liệu được động học và thử nghiệm thực địa về molnupiravir ở mèo mắc bệnh FIP xuất hiện tự nhiên. Điều này có trong một tờ rơi quảng cáo cho Hero-2081. Dữ liệu này mô tả rằng 28/286 trường hợp dùng thuốc này với liều 30-40 mg/kg mỗi 24 giờ, tức là tương đương với 15-20 mg/kg mỗi 12 giờ. Với mục đích so sánh, liều khuyến cáo hiện nay cho người là 800 mg mỗi 12 giờ, hoặc khoảng 10 mg/kg. Điều này phù hợp

với liều molnupiravir được sử dụng ở chồn sương (ferrets), trong đó 5-15 mg/kg được sử dụng an toàn và thành công trong việc phòng ngừa và điều trị COVID gây ra trong thử nghiệm.

Các khuyến nghị về liều lượng như khác nhau: Ban đầu, các liều sau được đề xuất:

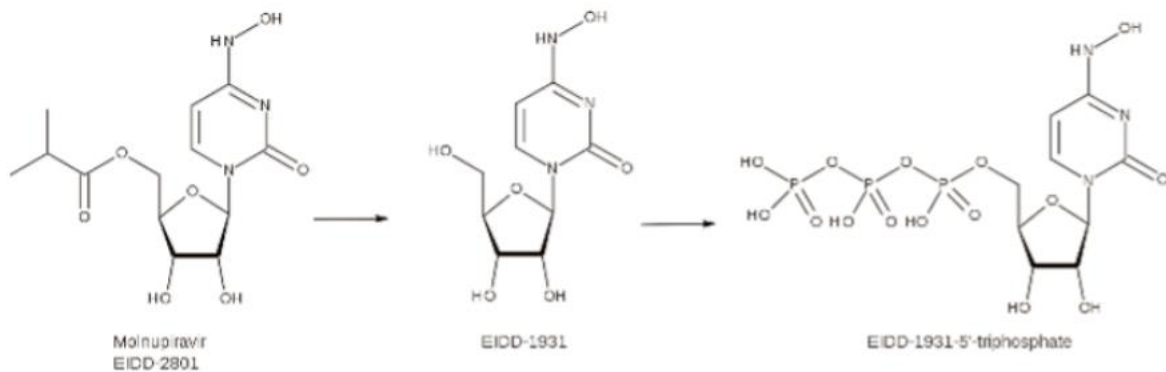
- ✓ FIP khô/ướt: 25mg/kg qua đường uống mỗi 24h
- ✓ FIP mắt: 37,5mg/kg qua đường uống mỗi 24h
- ✓ FIP thần kinh: 50mg/kg qua đường uống mỗi 24h

Điều này sau đó đã được sửa đổi sau khi có ý kiến đóng góp từ Niels Pedersen và nhóm Davis, dựa trên những giả định từ thông tin đã được công bố:

- ✓ FIP ướt/khô: khoảng 5-7 mg/kg mỗi 12h trong 84 ngày.
- ✓ FIP mắt: 8-10 mg/kg q12h trong 84 ngày.
- ✓ FIP thần kinh: 10-15 mg/kg q12h trong 84 ngày.

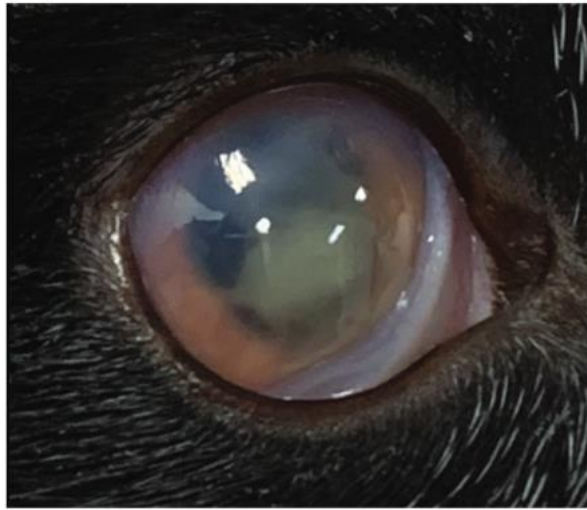
Thời gian điều trị là 5-10 tuần và được thông báo dựa trên mức độ nghiêm trọng của bệnh cũng như các yếu tố cụ thể của từng trường hợp.

Hình 5. Trang đầu tiên của dữ liệu được cung cấp trong gói về 'Hero 2018' từ FIP Warriors CZ/SK - EIDD-2801 (Molnupiravir)



Hình 4. Cấu trúc hóa học của molnupiravir, EIDD-1931 và thành phần nội bào triphosphate hoạt tính

Nhóm của Tiến sĩ Samantha Evans từ Ohio đã thực hiện một cuộc khảo sát trên internet về việc sử dụng molnupiravir không được cấp phép làm liệu pháp đầu tiên cho những người nghi ngờ FIP và như một liệu pháp cứu nguy cho những con mèo có dấu hiệu lâm sàng FIP dai dẳng hoặc tái phát sau liệu pháp GS-441524 và/hoặc GC376. Dữ liệu này đã được trình bày tại cuộc họp ISCAID gần đây ở Glasgow. Sử dụng dữ liệu do chủ sở hữu báo cáo, các phác đồ điều trị cho 30 con mèo đã được ghi lại. 26 con mèo được điều trị bằng molnupiravir như một liệu pháp cứu cánh được cho liều khởi đầu trung bình là 12,8 mg/kg và liều cuối cùng trung bình là 14,7 mg/kg hai lần mỗi ngày trong trung bình 13 tuần. Tổng cộng có 24/26 con mèo vẫn sống không bệnh tật tại thời điểm viết bài. Một con mèo đã được tử vong sau khi hoàn tất điều trị do con động kinh kéo dài và con mèo còn lại được điều trị lại vì các dấu hiệu lâm sàng tái phát. Rất ít tác dụng phụ đã được báo cáo. Những trường hợp được báo cáo bao gồm tai cup (1), râu bị gãy (1) và giảm bạch cầu nghiêm trọng (1) – thấy ở liều trên 23 mg/kg hai lần mỗi ngày.



Hình 6. Viêm màng bồ đào trước ở mèo mắc bệnh FIP. Lưu ý cục máu đông ở tiền phòng

Có một cuộc khám nghiệm lâm sàng đang diễn ra tại UC Davis với sự tham gia của Brian Murphy và Krystal Regan. Nghiên cứu này bắt đầu vào tháng 7 năm 2022 và nhằm mục đích thiết lập mức liều và khoảng cách dùng thuốc tối ưu cho việc sử dụng molnupiravir ở quần thể mèo mắc bệnh FIP, bao gồm dữ liệu dược động học có liên quan của quần thể.

Niels Pedersen tin rằng chưa chắc molnupiravir sẽ an toàn hơn hoặc hiệu quả hơn GS-441524 trong điều trị FIP. Tuy nhiên, loại thuốc kháng virus thứ ba có thể tỏ ra cực kỳ hữu ích trong việc ngăn ngừa tình trạng kháng GS-441524. Đặc biệt, điều này sẽ xảy ra nếu molnupiravir có thể được sử dụng như một thành phần trong hỗn hợp thuốc chống vi rút có các đặc điểm kháng thuốc khác nhau. Như đã xác định trong khảo sát của Sam Evans, molnupiravir cũng có thể được sử dụng để điều trị cho những con mèo không còn đáp ứng tốt với GS-441524.

Vẫn chưa biết liệu molnupiravir có không có tác dụng phụ lâu dài hay không.

Như đã trình bày trước đây, liều molnupiravir được khuyến nghị sử dụng trong các thử nghiệm ban đầu dường như là quá mức. Và vấn đề trở nên rắc rối hơn khi chưa có nghiên cứu nào kiểm tra xem liệu hai sản phẩm molnupiravir không được cấp phép khác nhau là Hero và Aura có thực sự chứa lượng hoạt chất đã nêu trong mỗi viên hay không

Cho đến nay, trong thực hành lâm sàng ở mèo, tôi đã sử dụng molnupiravir cấp cho người được cấp phép sản xuất ở Ấn Độ (mua trực tuyến và nhập khẩu) với liều 10-15 mg/kg hai lần mỗi ngày (xem bên dưới).

Vậy vai trò của molnupiravir trong điều trị mèo con và mèo mắc bệnh FIP là gì? Làm thế nào để bạn có được nó? Nó có giá bao nhiêu?

Bất cứ ai cũng có thể mua molnupiravir ở Úc để sử dụng cho riêng mình hoặc để sử dụng cho mèo của họ bằng cách lấy đơn thuốc từ bác sĩ hoặc bác sĩ thú y (tương ứng) và đưa cho nhà thuốc. Tên thương mại là Lagevrio (Merck Sharp & Dohme), và một hộp chứa 40 viên nang 200 mg. Thuốc đã được TGA phê duyệt tạm thời vào tháng 2 năm 2022 để điều trị COVID-19 ở người lớn không cần bổ sung oxy và những người có nguy cơ tiến triển thành bệnh COVID-19 nghiêm trọng. Đối với những người đủ điều kiện nhận trợ cấp theo PBS, chi phí là 45 USD.

Chi phí molnupiravir cho những người không đủ điều kiện được hưởng quyền tiếp cận đặc biệt và đối với mèo là khoảng 1.101,39 USD, tùy thuộc vào mức tăng giá của nhà thuốc.

Việc điều trị cho một con mèo nặng 4 kg với liều 10-15 mg/kg, 2 lần/ngày cần 80 mg đến 120 mg molnupiravir mỗi ngày trong 84 ngày. Điều này tương đương với liều tích lũy từ 6.720 đến 10.080 mg. Một hộp 40 x 200 mg viên nang tương đương 8.000 mg. Chi phí ban đầu để mua molnupiravir, cộng với các chi phí liên quan đến việc pha chế thuốc với nồng độ phù hợp cho một con mèo, có tổng chi phí khoảng 1200 đô la. Loại này rẻ hơn đáng kể so với GS-441524 hoặc remdesivir. Vì vậy, hiện nay chúng ta đã có một liệu pháp thay thế để quản lý FIP ở quần thể mèo. Điều này đạt được bằng cách lấy đơn thuốc, đến gặp nhà hóa và tạo ra viên nang có nồng độ lên tới 40-50 mg (nhiều hơn nếu có sự tham gia của CNS).

Bằng chứng ủng hộ việc sử dụng molnupiravir trong FIP là gì? Dược động học có được hiểu rõ ở mèo không?

Tại thời điểm này, chúng tôi không chắc chắn vì bằng chứng chưa được bình duyệt. Hiểu biết của chúng tôi từ các cuộc thảo luận tại cuộc họp ISCAID là nhóm của Brian Murphy sẽ sớm công bố dữ liệu dược động học. Tuy nhiên, thông tin mang tính giai thoại thuyết phục chưa được công bố cho thấy molnupiravir là một liệu pháp hiệu quả và an toàn. Hơn nữa, dữ liệu dược động học dân số chắc chắn có thể sẽ được cung cấp trong vòng một năm từ nhóm Davis.

Tóm lại, molnupiravir dường như là một phương pháp điều trị FIP có hiệu quả cao, có thể so sánh với remdesivir/GS-441524 và có lẽ ít có xu hướng phát triển khả năng kháng virus hơn trong quá trình điều trị. Nó có thể được mua từ bất kỳ hiệu thuốc nào và được pha chế thành một loại thuốc có hàm lượng thích hợp cho mèo con và một liệu trình điều trị 84 ngày sẽ có giá khoảng \$1200

Thị trường thuốc trực tuyến được quản lý kém vì nó hoạt động giữa các ranh giới pháp lý. Sản phẩm kém chất lượng không phải là hiếm. Theo một số tài khoản, có tới 25% thuốc được bào chế ở các nước có thu nhập thấp là không đạt tiêu chuẩn. Rủi ro lớn nhất là chúng chứa không đủ lượng hoạt chất, dẫn đến việc điều trị không đúng cách ngoài chủ ý. Đây là một không gian phức tạp để các bác sĩ (và bác sĩ thú y) định hướng, cả về mặt lâm sàng và pháp lý y tế. Trách nhiệm chăm sóc của bác sĩ lâm sàng kéo dài đến mức nào vẫn chưa rõ ràng. Quy tắc ứng xử y tế hiện hành quy định rằng thực hành y tế phù hợp bao gồm 'bảo vệ quyền của bệnh nhân được tiếp cận mức độ chăm sóc sức khỏe cần thiết và, bất cứ khi nào có thể, giúp họ làm điều đó.'

Không có lý do gì để tin rằng nguyên tắc này sẽ không được áp dụng trong thực hành thú y và mở rộng sang việc giúp chủ sở hữu nhập khẩu các loại thuốc mà họ không đủ khả năng chi trả nếu điều đó rõ ràng là vì lợi ích của bệnh nhân.

Quan điểm của tôi là tiền lệ lịch sử liên quan đến việc mua thuốc trị viêm gan C từ các nguồn nước ngoài để sử dụng cho người dân thực sự có thể được áp dụng để điều trị bệnh FIP cho mèo ở Úc. Lời thề của bác sĩ thú y mà những sinh viên mới tốt nghiệp đã thực hiện sẽ hỗ trợ cho lập luận này.

Cách tốt nhất để điều trị cho mèo mắc bệnh FIP vào năm 2022 ở Úc là gì?

Câu trả lời cho câu hỏi này không rõ ràng như người ta tưởng. Remdesivir và GS-441524 đã được chứng minh là có hiệu quả trong việc điều trị bệnh FIP ở mèo con. Hai phương pháp điều trị này hiện đại diện cho tiêu chuẩn chăm sóc dành cho các bác sĩ lâm sàng đồng hành với động vật ở Úc. Chúng tôi cũng cảm thấy thoải mái với mefloquine liều thấp hàng ngày như một loại thuốc hỗ trợ để củng cố liệu pháp điều trị. Tuy nhiên, hầu hết chúng ta, những người đã hỗ trợ điều trị cho mèo đều biết những trường hợp vì rút FIP có đột biến kháng thuốc trong quá trình trị liệu. Điều này thường có thể được khắc phục bằng cách tăng liều dùng GS-441524. Tuy nhiên, đối với nhiều chủ sở hữu, chi phí cho việc tăng liều này trở nên quá cao.

Việc sử dụng thường quy liệu pháp kết hợp cho các trường hợp FIP sử dụng GS-441524 và molnupiravir có nhiều điều đáng được khuyến nghị như một khái niệm. Cho đến nay, không có loạt trường hợp như vậy được công bố. Thực sự có khả năng liệu pháp kết hợp có thể có hiệu quả nhanh hơn bằng cách nhắm mục tiêu đồng thời vào hai vị trí virus riêng biệt. Bằng chứng cho phương pháp này đã được chứng minh trong các thử nghiệm trong đó chất ức chế protease GC-376 được sử dụng phối hợp với GS-441524. Cách tiếp cận này có thể dẫn đến các đợt điều trị ngắn hơn. Quy trình điều trị 84 ngày được lấy từ bài báo gốc của Neil's Pedersen trên JFMS và có thể được cung cấp thông tin bằng kiến thức về **tuổi thọ của đại thực bào trong các mô**. Ước tính thời gian này là khoảng 84 ngày. Do đó, để loại bỏ tất cả virus nội bào trong hệ thống thực bào đơn nhân, chúng ta cần kéo dài thời gian điều trị ngoài vòng đời 84 ngày của đại thực bào.

Đối với nhiều khách hàng, chi phí điều trị cao có thể rất cao. Tôi cho rằng vấn đề này có thể được giải quyết đối với nhiều khách hàng bằng cách sử dụng molnupiravir có nguồn gốc nước ngoài với chi phí dưới 100 đô la Úc.

Các đồng nghiệp của chúng tôi ở New Zealand cũng có trí tưởng tượng không kém trong việc tìm nguồn cung ứng remdesivir từ Ấn Độ với giá rẻ. Điều này đã được tổ chức bởi một nhà tổ hợp địa phương. Remdesivir hiện nay rẻ hơn nhiều vì nhu cầu điều trị các ca bệnh ở người đã giảm đi. Remdesivir thường được sử dụng bằng đường uống với liều cao (25 mg/kg), với liệu trình điều trị 84 ngày được báo cáo là có giá 130 đô la New Zealand.

Molnupiravir có nhược điểm không?

Hiện tại, vẫn chưa biết liệu molnupiravir có không bị độc tính lâu dài hay không. Một số độc tính, chẳng hạn như ức chế tủy xương, có thể được thấy ở liều 20 mg/kg trở lên, vì vậy những liều cao này không được khuyến khích trong điều trị FIP. Thành phần hoạt chất trong molnupiravir, N4-hydroxycytidine, là một chất gây đột biến cực kỳ mạnh. Quá trình điều trị FIP kéo dài vượt xa liệu trình 5 ngày được khuyến nghị để điều trị COVID 19 ở bệnh nhân người. Vì vậy, về mặt lý thuyết, khả năng xảy ra tác dụng phụ là lớn hơn. Tuy nhiên, nguy cơ này hoàn toàn mang tính lý thuyết, miễn là chúng ta sử dụng liều dưới 15 mg/kg hai lần mỗi ngày. Tuy nhiên, đó là điều chúng ta cần theo dõi ở những bệnh nhân mà chúng ta điều trị, đồng thời lưu ý đến khả năng ung thư phát triển trong một số trường hợp trong tương lai.

Bài 9: Nghiên cứu về Molnupiravir trong điều trị FIP

Phương pháp

Đối với nghiên cứu quan sát tiền cứu này, viên molnupiravir được pha chế nội bộ tại Phòng khám Động vật You-Me. Chủ sở hữu dùng 10-20 mg/kg PO hai lần mỗi ngày. Thời gian điều trị tiêu chuẩn là 84 ngày.

Kết quả

Trong số 18 con mèo, 13 con mèo có FIP tràn dịch và 5 con có FIP không tràn dịch. Ba con mèo có dấu hiệu thần kinh hoặc mắt của FIP trước khi điều trị. Bốn con mèo, tất cả đều bị FIP tràn dịch, đã chết hoặc được an tử trong vòng 7 ngày kể từ khi bắt đầu điều trị. 14 con mèo còn lại đã hoàn thành điều trị và vẫn thuyên giảm tại thời điểm viết bài (139-206 ngày sau khi bắt đầu điều trị). Hoạt tính transaminase alanine (ALT) trong huyết thanh tăng cao đã được tìm thấy ở 3 con mèo, tất cả đều ở Ngày 7-9 và tất cả đều hồi phục mà không cần quản lý. Hai con mèo bị vàng da phải nhập viện, 1 con đang trong quá trình điều trị (Ngày 37) và 1 con bị thiếu máu nặng khi bắt đầu điều trị.

Phản ứng lâm sàng ở 14 con mèo rất nhanh chóng. Con sốt được giải quyết và cảm giác thèm ăn phục hồi trong vòng 2-3 ngày sau lần điều trị đầu tiên. Sự thuyên giảm đã đạt được, ngay cả ở những con mèo có dấu hiệu lâm sàng nghiêm trọng. Những người này bao gồm Mèo #8, #17 và #18, mỗi người có tổn thương u hạt ≥ 2 cm, Mèo #4 bị thiếu máu nặng và tỷ lệ A/G thấp, Mèo #14 bị tràn dịch màng phổi và khó thở, và Mèo #15 người bị thận to. Các tổn thương u hạt giảm kích thước hoặc không thể phát hiện được trên siêu âm trong cả 5 trường hợp và giá trị xét nghiệm ở tất cả mèo đều trở lại bình thường. Ba con mèo có dấu hiệu thần kinh của FIP trước khi điều trị. Mèo số 12 không có dấu hiệu thần kinh của FIP trước khi điều trị nhưng bị động kinh vào Ngày thứ 7. Liều lượng sau đó được tăng lên 40 mg/kg. Anisocoria được phát hiện bằng đèn khe ở Cat #7 vào Ngày thứ 2, có khả năng liên quan đến viêm màng bồ đào. Liều molnupiravir đã được tăng lên 40 mg/kg kể từ Ngày 15 và tất cả các dấu hiệu thần kinh hoặc mắt của FIP sẽ được giải quyết trong vòng 15 ngày.

Trong số 14 con mèo đã thuyên giảm, không có trường hợp tái phát nào xảy ra tính đến ngày 3 tháng 8 năm 2022, trong thời gian theo dõi từ 55 đến 107 ngày sau khi ngừng điều trị. Ba con mèo chết (#2, #11 và #16) và 1 (#13) đã được an tử; những con mèo này đều mắc bệnh FIP tràn dịch nhưng không có bất kỳ dấu hiệu thần kinh hoặc mắt nào của bệnh. Tất cả đều chết trong vòng 1 tuần kể từ khi bắt đầu điều trị.

Kết luận và tầm quan trọng lâm sàng

Loạt trường hợp này cho thấy rằng molnupiravir có thể là phương pháp điều trị hiệu quả và an toàn cho mèo nhà mắc bệnh FIP với liều 10-20 mg/kg hai lần mỗi ngày.

Bài 10: Quan điểm của tác giả (BSTY LQ)

Về chẩn đoán và điều trị:

Triệu chứng của FIP thực sự rất đa hình. Chính vì vậy chẩn đoán FIP có thể là thách thức. Tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán xác định theo mình biết là không thể làm được ở hầu hết các bệnh viện tại Việt Nam, nhưng điều đó không có nghĩa là chúng ta không được điều trị.

FIP ướt có thể dễ hướng đến chẩn đoán hơn, nhưng một kết quả A/G không thể loại trừ chẩn đoán hoặc Rivalta dịch ở bụng hoặc màng phổi (-) không thể loại trừ FIP, đặc biệt khi tình trạng tràn dịch đã mạn tính thì phản ứng viêm không còn rõ ràng nữa, chính vì vậy hãy hỏi chủ thật kĩ những thay đổi bất thường của mèo trước khi đến với bạn, biết đâu những thay đổi đã xảy ra từ rất lâu nên xét nghiệm không còn điển hình, lúc đó thì bạn có thể nghĩ đến FIP một lần nữa. FIP khô thì biểu hiện rất đa dạng ở các cơ quan khác nhau với các tổn thương đặc trưng trên mô hình tử thi mới ghi nhận được. Nhưng chẩn đoán là đặt từng viên gạch đi từ triệu chứng đến xét nghiệm cơ bản như công thức máu, sinh hóa máu, Rivalta (nếu có dịch) và các xét nghiệm PCR-RNA FCoV (nếu có) tuy rằng không đặc hiệu nhưng mèo được đặt trong chẩn đoán xác định như mỗi viên gạch sẽ làm mức độ nghi ngờ tăng lên và có thể đưa chúng ta suy nghĩ tới chuyện điều trị, điều trị là một cách trả lời cho chẩn đoán nếu thực sự đáp ứng, cải thiện chỉ số lâm sàng cũng như xét nghiệm so với xét nghiệm ban đầu tại thời điểm bắt đầu điều trị.

FIP khô và ướt không phải là hai thể bệnh khác nhau, và vì những kiểu hình tổn thương của FIP khô (u hạt) cũng có trong FIP ướt, chính vì vậy thuật ngữ có vài sự điều chỉnh là FIP tràn dịch, và FIP không tràn dịch. Và FIP không tràn dịch có thể xảy ra tràn dịch nhưng không có điều ngược lại.

Khi quyết định điều trị một con mèo bạn nghi khả năng cao là FIP, hãy theo dõi đáp ứng cụ thể của nó, thời gian đã được nêu rõ với những phát đờ, hoặc những diễn tiến bất thường tiếp theo có thể xảy ra cũng như thời gian đánh giá lại và tiên lượng cho hướng điều trị tiếp theo.

Hiệu quả của GS-441524 và remdesivir quá rõ ràng nhưng vì giá thành khá cao cho liệu trình điều trị ở VN nên đối với những sen nghèo hoặc trong trường hợp bạn không chắc chắn là FIP nhưng bản thân vẫn nghĩ đến nó mà việc dùng GS-441524 và remdesivir quá đắt tiền đối với chủ không có điều kiện hoặc không chấp nhận điều trị thử với giá thành quá cao, bạn có thể xem xét thay thế molnupiravir. Tác dụng của nó thì tốt nhưng liều lượng chuẩn thì hiện nay chưa có phát đờ cụ thể, và nó có nguy cơ độc đến tế bào nên bạn phải theo dõi cẩn thận. Nó đặc biệt được sử dụng trong những trường hợp mà bạn nghĩ đề kháng với GS-441524 và remdesivir, tuy nhiên tất cả là trên báo cáo chưa thực sự vào các protocol chính thức nên việc lựa chọn nó bạn hãy xem xét kinh tế của chủ nuôi. Hy vọng rằng bạn sẽ đưa ra lựa chọn phù hợp nhất, giúp mèo qua khỏi FIP. Vì không điều trị đồng nghĩa với tử vong.

Hiện tại những thuốc đã được nghiên cứu trong phóng thí nghiệm có ba loại là GS-441524 và remdesivir; molnupiravir và Paxlovid (*Nirmatrelvir/ritonavir*), thì GS-441524 và remdesivir đã có nghiên cứu rõ ràng với số lượng lớn. Molnupiravir là thuốc triển vọng mới, còn Paxlovid (*Nirmatrelvir/ritonavir*) chắc phải đợi thời gian nữa mới có những nghiên cứu trên FIP. Khi nào cập nhật một hướng dẫn cụ thể về các loại thuốc điều trị FIP thì mình sẽ liên tục cập nhật cho các bạn. Mong các bạn học được điều mới từ tập san này.

Tài liệu tham khảo:

History of Feline infectious Peritonitis 1963-2022 – First description to Successful treatment

<https://ccah.vetmed.ucdavis.edu/sites/g/files/dgvnsk4586/files/inline-files/Review%20FIP%201963-2022%20final%20version%20April%202022.pdf>

Rising to the challenge of FIP diagnosis

<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1098612X221118746>

2022 AAEP/EveryCat Feline Infectious Peritonitis Diagnosis Guidelines

<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1098612X221118761>

Sonography Assessment: Overview of AFAST and TFAST

<https://todaysveterinarypractice.com/radiology-imaging/sonography-assessment-overview-of-afast-and-tfast/>

Comparative Evaluation of GS-441524, Teriflunomide, Ruxolitinib, Molnupiravir, Ritonavir, and Nirmatrelvir for In Vitro Antiviral Activity against Feline Infectious Peritonitis Virus

https://www.mdpi.com/2306-7381/10/8/513?fbclid=IwAR0TgVxoGfjvbDjPb1UONCwgI1rxSiKjoQIZZRAN5nLaGiyAe0qB_5hjQE

An update on treatment of FIP in the UK

<https://icatcare.org/app/uploads/2023/03/An-update-on-treatment-of-FIP-in-the-UK-2023.pdf>

Retrospective study and outcome of 307 cats with feline infectious peritonitis treated with legally sourced veterinary compounded preparations of remdesivir and GS-441524 (2020–2022)

https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1098612X231194460?fbclid=IwAR0_g69mwcgGkUqzruWeoGL_r9vV5djb1_yfz9cB908ODo-iLV6w0Bz9wRs

A key role for molnupiravir in the management of cats with FIP in Australia

<https://fipcatsaustralia.org.au/wp-content/uploads/2022/10/Molnupir-The-Vet-1.pdf?fbclid=IwAR1rrRbRt5MBiYaM1-aSvRoetQygfVnsakBHIZ6m9mQ4OLCSm5bzkgKmUo>

Molnupiravir treatment of 18 cats with feline infectious peritonitis: A case series

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jvim.16832>

Feline Infectious Peritonitis (FIP) (feline coronavirus)

<https://icatcare.org/advice/feline-infectious-peritonitis-fip/>

Efficacy and safety of the nucleoside analog GS-441524 for treatment of cats with naturally occurring feline infectious peritonitis

<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1098612X19825701>

Diagnosis of Feline Infectious Peritonitis: A Review of the Current Literature

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6893704/>

Up your imaging game: The power of AFAST

<https://www.dvm360.com/view/up-your-imaging-game-the-power-of-afast>

From fatal to curable to complicated: An update on treating feline infectious peritonitis

<https://www.dvm360.com/view/from-fatal-to-curable-to-complicated-an-update-on-treating-feline-infectious-peritonitis>