

## Βιβλιογραφική ανασκόπηση

## Χρόνια ουλοστοματίτιδα της γάτας, συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Κούκη Μ.Ι. Κτηνίατρος, MSc, PhD, Ελεύθερη Επαγγελματίας

## Review

## Feline chronic gingivostomatitis, systemic review of the literature

Kouki M.I. Veterinarian, MSc, PhD, Private Practitioner

## Περίληψη

Η χρόνια ουλοστοματίτιδα της γάτας (ΧΟΓ) αποτελεί μια ιδιαίτερα επώδυνη πάθηση της στοματικής κοιλότητας της γάτας. Οι προσβεβλημένες γάτες είναι δυνατό να παρουσιάζουν διαβρωτικές, ελκωτικές ή και υπερπλαστικές αλλοιώσεις σε οποιαδήποτε περιοχή του βλεννογόνου οι οποίες μπορούν να συνοδεύονται από άλλες οδοντιατρικές παθήσεις. Οι αλλοιώσεις της ουλοστοματίτιδας θα πρέπει να διακρίνονται από άλλες φλεγμονώδεις παθήσεις του στόματος της γάτας με παρόμοια κλινική εικόνα όπως είναι άλλες μορφές στοματίτιδας ή νεοπλάσματα. Η αιτιολογία παραμένει άγνωστη, όμως σχετίζεται με μη φυσιολογική ανοσολογική απάντηση σε αντιγονικό ερεθισμό που προκαλεί η μικροβιακή πλάκα της στοματικής κοιλότητας. Από τους ιογενείς παράγοντες, ο καλυκοϊός φαίνεται να διαδραματίζει τελικά κάποιο ρόλο. Θεραπευτικά, έχουν εφαρμοστεί πολυάριθμα θεραπευτικά πρωτόκολλα, με ποικίλα αποτελέσματα. Για τη θεραπεία της στοματίτιδας έχουν δοκιμαστεί κλινικά ανοσοκατασταλτικοί, ανοσορρυθμιστικοί και αντιφλεγμονώδεις παράγοντες. Ωστόσο, η κλινική εικόνα των γατών με ΧΟΓ φαίνεται να βελτιώνεται εντυπωσιακά ύστερα από εκτεταμένες εξαγωγές. Ταυτόχρονα, κρίνεται απαραίτητη η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής για αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα ή ακόμα και εφ' όρου ζωής σε ορισμένα περιστατικά.

Η χρόνια ουλοστοματίτιδα της γάτας (ΧΟΓ) είναι μια ιδιαίτερα επώδυνη φλεγμονώδης πάθηση της στοματικής κοιλότητας. Χαρακτηρίζεται από διάχυτη φλεγμονή του στοματικού βλεννογόνου και είναι δυνατό να συνυπάρχει με οποιαδήποτε άλλη πάθηση της στοματικής κοιλότητας και

## Abstract

Feline chronic gingivostomatitis (FCG) is a particularly painful disease of the oral cavity of the cat. Affected cats exhibit erosive, ulcerative or hyperplastic lesions at any site of the mucosa that can be accompanied by other dental diseases. Feline gingivostomatitis should be differentiated by other inflammatory conditions of the mouth, such as other types of stomatitis or neoplasms. Aetiology remains elusive, but is considered to arise from an inappropriate immune response to antigenic stimulation. Feline calicivirus also seems to play a role. Therapeutically, various protocols with diverse results have been pursued. Immunosuppressive, immunomodulatory and anti-inflammatory agents have been tried in clinical practice. However, the clinical picture of cats affected by FCG, is impressively improved after extended extractions. Medical treatment should be administered concomitantly for extended periods, even for life in specific cases.

Feline chronic gingivostomatitis (FCG) is a particularly painful disease of the oral cavity. It is characterized by extended inflammation of the mucosa and can be accompanied by other dental diseases. Feline chronic gingivostomatitis has been previously described as plasmacytic gingivitis-pharyngitis of the cat, plasmacytic stomatitis-pharyngitis, lymphocytic-plasmacytic gingivitis (Williams & Aller 1992), gingivitis-stomatitis-pharyngitis complex, chronic gingivitis-stomatitis (Diehl & Rosychuk 1993), and also as gingivostomatitis (Lyon 2005). The disease was originally described based on the infiltration of the oral mucosa by lymphocytes and plas-

των δοντιών. Η ΧΟΓ έχει αναφερθεί παλιότερα ως πλασμοκυτταρική ουλίτιδα-φαρυγγίτιδα της γάτας, πλασμοκυτταρική στοματίτιδα-φαρυγγίτιδα, λέμφο-πλασμοκυτταρική ουλίτιδα (Williams & Aller 1992), σύμπλεγμα ουλίτιδας-στοματίτιδας-φαρυγγίτιδας, χρόνια ουλίτιδα-στοματίτιδα (Diehl & Rosychuk 1993), αλλά και ως ουλοστοματίτιδα (Lyon 2005). Η πρώτη προσπάθεια εμπειριστικής περιγραφής της νόσου είχε εστιαστεί στη διήθηση των μαλακών ιστών της στοματικής κοιλότητας από λεμφοκύτταρα και πλασμοκύτταρα καθώς και στον εντοπισμό αυξημένων επιπέδων γ-σφαιρινών στον αίμα των προσβεβλημένων ζώων (Johnessee & Huritz 1983). Ο όρος που έχει επικρατήσει στη σύγχρονη βιβλιογραφία είναι αυτός της χρόνιας ουλοστοματίτιδας της γάτας (ΧΟΓ) (Camy et al. 2010). Η ιστοπαθολογική εξέταση αποτελεί χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο για τον κλινικό, όμως, η χαρακτηριστική κλινική εικόνα σε συνδυασμό με το ιστορικό του ζώου, συχνά αρκεί για μια ασφαλή διάγνωση.

macytes as well as on the high concentration of γ-immunoglobulines in the blood of the affected animals (Johnessee & Huritz 1983). Modern literature describes the disease as feline chronic gingivostomatitis (FCG) (Camy et al. 2010). Histological examination constitutes a useful diagnostic tool, but the characteristic clinical appearance combined with medical history should suffice for an accurate diagnosis.

**Λέξεις ευρητηρίου:** θεραπεία, στοματική κοιλότητα, στοματίτιδα της γάτας, φλεγμονή

**MeSH keywords:** feline stomatitis, inflammation, oral cavity, therapy

## Κλινικά συμπτώματα

Η νόσος αφορά ζώα και των δύο φύλων, όλων των φυλών και μεγάλου ηλικιακού εύρους (10 μηνών έως 15 ετών) με μέσο όρο τα 8 έτη (Healey et al. 2007, Hennet et al. 2011). Στα κλινικά συμπτώματα περιλαμβάνονται ο πόνος της στοματικής κοιλότητας ή πόνος κατά την ψηλάφηση του ρύγχους, η στοματική δυσσομία, η οδυνοφαγία, η σιελορροια κάποιες φορές συνοδευόμενη από παρουσία αίματος στη στοματική κοιλότητα, η μειωμένη περιποίηση ή η απουσία περιποίησης του τριχώματος, η μειωμένη όρεξη ή η αναστολή της όρεξης, η απώλεια σωματικού βάρους, η αλλαγή της συμπεριφοράς και η κακή όψη τριχώματος και η μειωμένη κινητικότητα (Winer et al. 2016). Τα ζώα είναι δυνατό να παρουσιάζουν διαβρωτικές, ελκωτικές ή και υπερπλαστικές αλλοιώσεις σε οποιαδήποτε περιοχή του βλεννογόνου, όπως στα ούλα, στο βλεννογόνο των χειλέων/παρειών και της υπερώας, στη γλώσσα, στο σιελογόνο αδένων των γομφίων της κάτω γνάθου, στις γλωσσοϋπερώιες καμάρες και στο φάρυγγα (Bellows 2010, Lommer 2013) (Εικόνες 1-3). Η χρόνια ουλοστοματίτιδα με βάση την τοπογραφική εντόπιση των αλλοιώσεων περιλαμβάνει τη (Camy et al. 2010):

## Clinical symptoms

The disease affects animals of both sexes, all breeds and ages (10 months-15 years) with an average age of 8 years (Healey et al. 2007, Hennet et al. 2011). Clinical signs include oral pain or pain upon palpation of the muzzle, halitosis, ptyalism sometimes accompanied by traces of blood, decreased grooming, hyporexia, weight loss, irritability, decreased activity (Winer et al. 2016). Animals may exhibit erosive, ulcerative and/or hyperplastic lesions at any site of the mucosa, such as the gums, lip/buccal and palatal mucosa, the tongue, the molar salivary gland, the palatoglossal arches and the pharynx (Bellows 2010, Lommer 2013) (Figures 1-3). Based on the distribution of the lesions, FCG can be described as (Camy et al. 2010):

FCG type 1, where the inflammation is mainly located on the gingival and lip/buccal mucosa and FCG type 2, where the inflammation is mainly located on the gingiva of the aboral part of the oral cavity, with or without gingival and/or lips/buccal mucosa inflammation.

Feline chronic gingivostomatitis should be differentiated by other inflammatory conditions



**Εικόνα 1.** Εκτεταμένη φλεγμονή με ελκώδεις και ήπια υπερπλαστικές αλλοιώσεις στις γλωσσοϋπερώιες καμάρες. (πηγή εικόνων: Μαρία Κούκη, Σεραφεΐμ Παπαδημητρίου)

**Figure 1.** Extensive inflammation with ulcerative and mild hyperplastic lesions of the palatoglossal arches. (source of the images: Maria Kouki, Serafeim Papadimitriou)



**Εικόνα 2.** Χρόνια ουλοστοματίτιδα της γάτας. Χαρακτηριστικές είναι οι υπερπλαστικές αλλοιώσεις στις παρειές (λευκός αστερίσκος) και η φλεγμονή των σιελογόνων των γομφίων (μαύρος αστερίσκος).

**Figure 2.** Feline chronic gingivostomatitis. Hyperplastic lesions of the cheeks (white asterisk) and inflammation of the molar salivary glands are characteristic (black asterisk).



**Εικόνα 3.** Εκτεταμένη φλεγμονή της γλώσσας με υπερπλαστικές αλλοιώσεις στις πλάγιες επιφάνειές της (αστερίσκος).

**Figure 3.** Extensive inflammation of the tongue with hyperplastic lesions of the lateral surface (asterisk).

ΧΟΓ τύπου 1, όπου η φλεγμονή εντοπίζεται κυρίως στο βλεννογόνο των ούλων και των χειλέων/παρειών και τη ΧΟΓ τύπου 2, όπου η φλεγμονή εντοπίζεται κυρίως στο βλεννογόνο του οπισθίου τμήματος της στοματικής κοιλότητας συνοδευόμενη ή όχι από φλεγμονή των ούλων και των χειλέων/παρειών.

Οι αλλοιώσεις της ΧΟΓ θα πρέπει να διακρίνονται από άλλες φλεγμονώδεις παθήσεις του στόματος της γάτας με παρόμοια κλινική εικόνα όπως άλλες μορφές στοματίτιδας, η περιοδοντίτιδα των νεαρών γατών, το εωσινοφιλικό κοκκίωμα, διάφορες μεταβολικές παθήσεις αλλά και νεοπλάσματα αφού η θεραπεία και η πρόγνωση διαφέρουν σημαντικά ανά περίπτωση. Υπολογίζεται δε, ότι έως και το 30% των γατών που πάσχουν από ΧΟΓ, τελικά, δεν ανταποκρίνονται σε καμία θεραπεία (Jennings et al. 2013). Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι η συντριπτική πλειοψηφία των γατών που πάσχουν από ΧΟΓ, αναπτύσσουν και οισοφαγίτιδα η οποία ωστόσο δεν συνοδεύεται από κλινικά σημεία, ίσως λόγω της κάλυψης των συμπτωμάτων του οισοφάγου από τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας της στοματικής κοιλότητας (Kouki et al. 2017). Στην ίδια έρευνα, διαπιστώθηκε επίσης η ύπαρξη μεταπλασίας σε 5 δείγματα οισοφαγικού βλεννογόνου, ενώ μετά από επαναληπτική ενδοσκόπηση σε δύο ζώα που θεραπεύτηκαν από τη ΧΟΓ, διαπιστώθηκε ότι η οισοφαγίτιδα είχε, επίσης, ιαθεί μακροσκοπικά.

## Αιτιολογία της ΧΟΓ

Η αιτιολογία της ΧΟΓ παραμένει εν πολλοίς άγνω-

of the oral cavity of the cat with similar clinical appearance, such as other types of stomatitis, juvenile periodontitis, eosinophilic granuloma, various metabolic disorders and also neoplasms since therapy and prognosis greatly vary. It is estimated that 30% of the cats affected by FCG do not respond to any treatment (Jennings et al. 2013). Moreover, it has been postulated that the vast majority of cats suffering from FCG also develop esophagitis which is not clinically apparent, probably because it is veiled by the severity of oral cavity symptoms (Kouki et al. 2017). In the same study, squamous epithelium was replaced by metaplastic columnar epithelium in 5 biopsy specimens from the esophagus, while revision endoscopy revealed macroscopic healing of the esophageal mucosa in 2 animals that were FCG free.

## Etiology of FCG

Etiology of FCG remains elusive, even though it is generally accepted it is multifactorial in nature with various inciting factors. It seems that FCG results from an improper immune response to oral antigenic stimulation (Lommer & Verstraete 2003, Lommer 2013, Farcas 2014).

Systemic pathogens such as FIV, FeLV, *Bartonella* και FCV, as well as various dental diseases (tooth resorption, periodontal disease) and hypersensitivity to microbial plaque, food allergy etc. have been implicated (Tenorio et al. 1991, Pedersen 1992, Reubel et al. 1992, White et al.

στη, ωστόσο είναι γενικώς αποδεκτό ότι εμπλέκονται ποικίλοι παράγοντες, κάποιιοι από τους οποίους πιθανώς αποτελούν το έναυσμα για την εκδήλωση της νόσου. Τελικά, όμως, φαίνεται η ΧΟΓ να σχετίζεται με μη φυσιολογική ανοσολογική απάντηση σε αντιγονικό ερεθισμό της στοματικής κοιλότητας (Lommer & Verstraete 2003, Lommer 2013, Farcas 2014).

Κατά καιρούς, συστηματικά παθογόνα όπως οι FIV, FeLV, *Bartonella* και FCV έχουν κατηγορηθεί ως αίτια πρόκλησης της νόσου, ενώ έχει αναφερθεί η σχέση οδοντικών παθήσεων (απορροφήσεις δοντιών, περιοδοντική νόσος) με την παθογένειά της, αλλά και αντιδράσεις υπερευαισθησίας στη μικροβιακή πλάκα των δοντιών, τροφική αλλεργία κ. ά. (Tenorio et al. 1991, Pedersen 1992, Reubel et al. 1992, White et al. 1992, Diehl & Rosychul 1993, Waters et al. 1993, Reubel et al. 1994, Lommer & Verstraete 2003, Lyon 2005, Quimby et al. 2007, Lee 2010, Lommer 2013). Σε μελέτη των Krumbek et al. (2011) διατυπώθηκε η υπόθεση πως ορισμένοι μύκητες ενδέχεται να συμμετέχουν στην αιτιοπαθογένεια της νόσου. Από τη μελέτη του ιικού προφίλ των ζώων που νοσούν, ο καλυκοϊός έχει μελετηθεί περισσότερο για την πιθανή, εμπλοκή του στην παθογένεια της νόσου, χωρίς ωστόσο να έχει αποδειχθεί ποιος είναι ο ακριβής ρόλος του στην παθογένεια της νόσου και με τα αποτελέσματα των σχετικών ερευνών να είναι αντικρουόμενα (Nakanishi et al. 2019, Fried et al. 2021, Fontes et al. 2022). Το ρόλο λοιμογόνου παράγοντα υποστηρίζει και μια ακόμη πρόσφατη μελέτη η οποία καταδεικνύει πως γάτες που ζουν σε σπίτια με άλλες γάτες, είναι πιθανότερο να πάσχουν από στοματίτιδα (Peralta & Carney 2019). Συμπερασματικά, ο μόνος ιικός λοιμογόνος παράγοντας ο οποίος φαίνεται να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην αιτιοπαθογένεια της ΧΟΓ είναι ο καλυκοϊός, χωρίς να είναι διασαφηνισμένος ο ρόλος του.

Η ποικιλότητα των μικροοργανισμών της στοματικής κοιλότητας των γατών με ΧΟΓ έχει μελετηθεί με μεθόδους εξαρτώμενες και μη εξαρτώμενες από καλλιέργεια. Διαπιστώθηκε ότι η ποικιλότητα των μικροοργανισμών στην ομάδα των ζώων που νοσούσαν από ΧΟΓ ήταν σημαντικά μικρότερη συγκριτικά με τις υγιείς γάτες, με την *Pasteurella multocida* subsp. *multocida* να κυριαρχεί, ενώ 4,7% από τα είδη βακτηρίων που ταυτοποιήθηκαν κατηγοριοποιήθηκαν ως νέα (Dolieslager et al. 2011). Επιπλέον, σύμφωνα με τους Dolieslager και συν. (2013), φαίνεται ότι η *Tanerella forsythia* προκαλεί εκτεταμένη ανοσολογική απάντηση από πλευράς ξενιστή. Άλλωστε, έχει αποδειχθεί η συνεργική δράση των 2 μικροοργανισμών (Sharma 2010). Αντίστοιχα, στην ομάδα των υγιών γατών, κυρίαρ-

1992, Diehl & Rosychul 1993, Waters et al. 1993, Reubel et al. 1994, Lommer & Verstraete 2003, Lyon 2005, Quimby et al. 2007, Lee 2010, Lommer 2013). Krumbek et al. (2011) described the potential role of fungi on the etiopathogenesis of the disease. Among the implicated viruses, feline calicivirus is more often investigated but the conflicting results of the studies do not allow for safe results to be drawn concerning its role in the pathogenesis of the disease (Nakanishi et al. 2019, Fried et al. 2021, Fontes et al. 2022). A recent study concluded that cats living in multi-cat households are more prone to develop stomatitis, stressing out the role of infectious agents (Peralta & Carney 2019). To sum up, feline calicivirus seems to play a role in the etiopathogenesis of FCG which is yet to be elucidated.

The oral bacterial flora of cats with FCG has been identified with culture dependent and culture independent methods. It was found that the microbial diversity significantly decreases in cats with FCG in which the predominant species is *P. multocida* subs. *Multocida* and 4,7 % of the identified species were classified as novel (Dolieslager et al. 2011). Moreover, according to Dolieslager et al. (2013), *Tanerella forsythia* arises extended immune response on behalf of the host. The synergistic mechanism of action between the two microorganisms has been proven (Sharma 2010). On the other hand, *Capnocytophaga canimorsus* represented the predominant species among healthy cats and 43.7 % were identified as novel (Dolieslager et al. 2011, Dolieslager et al. 2013). The infiltration of the gingiva with high numbers of mast cells, suggests the notion that they may play a role in the shift of the microbial flora in cats with FCG (Arzi et al 2010). However, Rodrigues et al. (2019) found higher bacterial diversity in cats suffering from periodontitis or FCG, with *Bacteroides* phylum being the most abundant, highlighting the important role played by the bacterial biofilm. Nevertheless, researchers conclude that the microbial flora of FCG cats is mainly constituted by gram-negative anaerobic microorganisms (Rodrigues et al. 2019). The contribution of the microbial plaque is also stressed out by Hennet (1995) and Bellei et al. (2008).

According to the aforementioned studies, the clinical appearance of FCG cats is greatly improved following extensive dental extractions. That way, additional microbial plaque built up is prevented. Finally, stress and food allergens have been incriminated (Williams & Aller 1991, Diehl & Rosychuk 1993, Lommer 2013).

Concerning the immunological background of

χο είδος αποτελούσε το βακτήριο *Carnocytophaga canimorsus* και σε ποσοστό 43,7% ανιχνεύθηκαν πιθανώς και νέα είδη (Dolieslager et al. 2011, Dolieslager et al. 2013). Είναι πιθανό η εκτεταμένη μικροσκοπική διήθηση των ούλων από σιτευτικά κύτταρα να οφείλεται στη μεταβολή της μικροβιακής χλωρίδας του στόματος των γατών με ΧΟΓ (Arzi et al. 2010). Ωστόσο, οι Rodrigues και συν., (2019) διαπίστωσαν μεγαλύτερη μικροβιακή ποικιλότητα στις γάτες που έπασχαν από περιοδοντίτιδα ή ΧΟΓ με το φύλο Bacteroidetes να επικρατεί κυρίως στις γάτες με ΧΟΓ, προτείνοντας ένα πιθανό ρόλο του βακτηριακού βιοφιλμ στην αιτιοπαθογένεια της νόσου. Παρόλα αυτά, οι ερευνητές συμφωνούν ότι η μικροβιακή χλωρίδα του στόματος των γατών με ΧΟΓ αποτελείται κυρίως από gram-αρνητικούς και αναερόβιους μικροοργανισμούς (Rodrigues et al. 2019). Η καταλυτική συμβολή της μικροβιακής πλάκας των δοντιών στην αιτιοπαθογένεια της νόσου καταδεικνύεται και από τις μελέτες των Hennet (1995) και Bellei και συν. (2008).

Σύμφωνα με τις παραπάνω μελέτες, η κλινική εικόνα των γατών με ΧΟΓ βελτιώνεται εντυπωσιακά ύστερα από εκτεταμένες εξαγωγές, αφού με αυτόν τον τρόπο αποτρέπεται σε σημαντικό βαθμό η συσσώρευση των μικροοργανισμών που σχηματίζουν τη μικροβιακή πλάκα. Τέλος, ως προς την επιδείνωση των συμπτωμάτων της νόσου έχουν ενοχοποιηθεί παράγοντες όπως το στρες και τα αλλεργιογόνα των τροφών (Williams & Aller 1991, Diehl & Rosychuk 1993, Lommer 2013).

Σχετικά με το ανοσολογικό υπόβαθρο της ΧΟΓ έχει αναφερθεί ότι οι ασθενείς γάτες εμφάνισαν αυξημένη συγκέντρωση σφαιρινών στον ορό του αίματος και πολυκλωνική γ-σφαιρινοπάθεια (Johnessee & Hurvitz 1983, White et al. 1992). Οι Zetner και συν. (1989), διαπίστωσαν, σε γάτες με χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις της στοματικής κοιλότητας, αυξημένη συγκέντρωση ανοσοσφαιρινών G, M και A (IgG, IgM, IgA) στον ορό του αίματος. Σε άλλη μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι γάτες με ΧΟΓ παρουσίαζαν σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις IgG, IgM και IgA στον ορό του αίματος και αυξημένες συγκεντρώσεις IgG, IgM και λευκωματινών στο σάλιο, αλλά σημαντικά χαμηλή IgA στο σάλιο σε σχέση με τις υγιείς (Harley et al. 2003). Περαιτέρω ενδείξεις σχετικά με το ανοσολογικό υπόβαθρο της νόσου παρέχονται και από τη μελέτη της ιστοπαθολογικής εικόνας των προκαλούμενων αλλοιώσεων, αλλά και από τη μελέτη του φαινότυπου του αίματος των προσβεβλημένων ζώων. Σε παλιότερη ανοσοϊστοχημική μελέτη σε δείγματα προσβεβλημένου στοματικού βλεννογόνου, διαπιστώθηκε η αυξημένη συγκέντρωση T λεμφοκυττάρων (συμπεριλαμβανομένων των CD4

the disease, affected cats exhibit elevated concentrations of immunoglobulins in the blood serum and polyclonal hypergammaglobulinemia (Johnessee & Hurvitz 1983, White et al. 1992). Zetner et al. (1989), found elevated concentrations of G, M, and A immunoglobulins (IgG, IgM, IgA) in the blood serum of cats with chronic inflammatory conditions of the oral cavity. Another study showed that cats with chronic gingivostomatitis had significantly higher salivary concentrations of IgG, IgM and albumin, and higher serum concentrations of IgG, IgM and IgA, but significantly lower salivary concentrations of IgA than their healthy counterparts (Harley et al. 2003). Evidence on the immunological basis of the condition is further suggested by the descriptions of the histopathological changes and blood phenotype of the affected cats. A previous study on the immunohistochemical characterization of oral mucosal lesions, detected numerous T (including CD4+ and CD8+ cells) and B lymphocytes, mast cells in the lamina propria and submucosa with CD8+ cells predominance over CD4+ (Harley et al. 2011). Significant increase in mRNA toll-like receptors and proinflammatory genes encoding TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6 were found in tissue biopsies obtained from FCG cats (Dolieslager et al. 2013). Vapniarsky et al. (2020), found that the oral mucosal tissues from cats with FCG had high tissue infiltration of B and T cells including both CD4+ and CD8+ lymphocytes and cells positive for CD25 and FOXP3 and mixed gene populations associated with inflammatory signaling pathways. Respectively, high CD8+ T lymphocytes and other proinflammatory cytokines have been detected in the blood of FCG cats (Arzi et al. 2016, Arzi et al. 2017, Arzi et al. 2020).

In conclusion, the cause of FCG remains elusive, although inappropriate immune response in underlying infectious agents, such as bacteria and some viruses has been implicated.

## Treatment of FCG

Therapeutically, surgical and medical approaches have been proposed. However, medical treatment alone does not have favorable long-term results, constituting the surgical approach, the gold standard (Lee et al. 2020). Regardless of modality, the importance of analgesic therapy cannot be overemphasized (Lee et al. 2020). Long-term administration of opiates such as buprenorphine has been proven both safe and effective (Stathopoulou et al.). Meanwhile, new

και CD8), Β λεμφοκυττάρων και μαστοκυττάρων στο χόριο/υποβλεννογόνια στιβάδα με κυρίαρχο πληθυσμό τα CD8+ σε σχέση με τα CD4+ λεμφοκύτταρα (Harley et al. 2011). Σε δείγματα του στοματικού βλεννογόνου έχουν επίσης ανευρεθεί αυξημένα επίπεδα mRNA υποδοχών toll-like και προφλεγμονωδών γονιδίων που κωδικοποιούν TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , και την IL-6 (Dolieslager et al. 2013). Επιπλέον, σε πρόσφατη μελέτη των (Varniarsky et al. 2020) διαπιστώθηκε διήθηση του στοματικού βλεννογόνου των γατών με ΧΟΓ από Β και Τ κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των CD4+, CD8+ λεμφοκυττάρων καθώς και από CD25 και FOXP3, όπως και ένας αυξημένος μεικτός πληθυσμών γονιδίων που σχετίζονται με την έκφραση άλλων παραγόντων φλεγμονής. Αντίστοιχα, στο αίμα γατών που πάσχουν από ΧΟΓ έχει διαπιστωθεί αύξηση των CD8+ Τ λεμφοκυττάρων και άλλων προφλεγμονωδών κυτταροκινών (Arzi et al. 2016, Arzi et al. 2017, Arzi et al. 2020).

Συμπερασματικά, η αιτιολογία της ΧΟΓ παραμένει αδιευκρίνιστη, όμως χαρακτηρίζεται από μη φυσιολογική ανοσολογική απάντηση σε υποκείμενα αντιγονικά ερεθίσματα, όπως τα βακτήρια της μικροβιακής πλάκας και ορισμένοι ιοί.

## Θεραπεία της στοματίτιδας

Θεραπευτικά, έχουν προταθεί δύο προσεγγίσεις: η χειρουργική και η φαρμακευτική. Ωστόσο, η φαρμακευτική προσέγγιση έχει μόνο βραχυπρόθεσμα οφέλη καθιστώντας τη χειρουργική παρέμβαση με ή χωρίς επικουρική φαρμακευτική θεραπεία, το χρυσό κανόνα για την αντιμετώπιση της ΧΟΓ (Lee et al. 2020). Σε κάθε περίπτωση, η αντιμετώπιση του πόνου αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο σε οποιοδήποτε θεραπευτικό πλάνο επιλεγεί (Lee et al. 2020). Νεότερες μελέτες καταδεικνύουν τη μακροχρόνια χορήγηση οπιοειδών όπως η βουπρενορφίνη ασφαλή και αποτελεσματική (Stathoroulou et al.), ενώ παράλληλα αναδεικνύονται νέοι «θεραπευτικοί στόχοι» για τη θεραπεία της ΧΟΓ, όπως το ενδοκανναβινοειδές σύστημα (Polidoro et al. 2020). Σε γενικές γραμμές πάντως, οι φαρμακευτικές θεραπείες που έχουν δοκιμαστεί μέχρι σήμερα φαίνεται να παρουσιάζουν ποικίλη ανταπόκριση, λόγω της πολυπαραγοντικής φύσης του νοσήματος.

Η διάγνωση και η θεραπεία της ΧΟΓ μπορεί να προβλημάτισει και να φέρει τον κτηνίατρο σε θεραπευτικό αδιέξοδο. Επιπλέον, θα πρέπει ο ιδιοκτήτης του ζώου να ενημερώνεται ότι, τελικά, σκοπός της θεραπείας σε αρκετές περιπτώσεις είναι ο επαρκής έλεγχος των υποτροπών και η διασφάλιση ικανοποιητικού επιπέδου διαβίωσης για

“therapeutic targets” for treating FCG, like the endocannabinoid system have been emphasized (Polidoro et al. 2020). In general, medical therapies exhibit various outcomes due to the multifactorial nature of the disease.

Diagnosis and treatment of FCG, can be troubling and bring the clinician to a therapeutic end. The cat owner should be informed that the ultimate target of therapy is to adequately control relapses and assure a substantial quality of life rather than complete remission. Leading treatment modalities are discussed below.

## Surgical treatment

Four published studies have investigated the effectiveness of tooth extraction in FCG cats (Hennet 1997, Bellei et al. 2008, Jennings et al. 2015, Druet & Hennet 2017). A substantial improvement or resolution in 80% the FCG cases, and little or no improvement in 20% of the cases has been shown in two studies (Hennet 1997, Bellei et al. 2008). Jennings et al. (2015) revealed that 28.4% of cats achieved complete resolution, 39% achieved substantial clinical improvement, 26.3% had little improvement, and 6.3% had no improvement following dental extractions. Finally, in a study of Druet and Hennet (2017), 51.8% achieved clinical cure or significant improvement within a median time of 38 days. Partial-mouth extraction plus extraction of other teeth that have indication for extraction, such as periodontitis, fracture, resorption, root retention is the evidence-based recommendation for surgical management. In case there is no positive response within 1-4 months after partial-mouth extractions, full-mouth extractions should be performed (Lee et al. 2020). Finally, cauterization with CO<sub>2</sub> laser also seems to be beneficial (Lewis et al. 2007) (Figure 4).

## Medical management

Besides surgical management, adjuvant medical management, sometimes lifelong, is deemed necessary in most FCG cases. As already mentioned, FCG is an immune-mediated inflammatory disease, the therapy of which is based on fighting anaerobic bacteria, and immunosuppression (Winer et al. 2016). Proposed medications for FCG involve mainly antimicrobials and non-steroidal anti-inflammatory drugs, steroids, recombinant interferon - $\omega$ , cyclosporin and more recently mesenchymal stem cells.

Medical management is included in all treat-

την ασθενή γάτα, παρά η πλήρης ίαση του ζώου. Παρακάτω αναφέρονται μόνο οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες θεραπείες σήμερα.

## Χειρουργική θεραπεία

Τέσσερις δημοσιευμένες μελέτες ερευνούν την αποτελεσματικότητα της εξαγωγής δοντιών στις γάτες με ΧΟΓ (Hennet 1997, Bellei et al. 2008, Jennings et al. 2015, Druet & Hennet 2017). Στις δύο από αυτές (Hennet 1997, Bellei et al. 2008), αναφέρεται ότι περίπου το 80% των γατών παρουσίασαν σημαντική βελτίωση ή ίαση των αλλοιώσεων της ΧΟΓ μετά την εξαγωγή δοντιών, ενώ οι υπόλοιπες 20% είχαν μικρή ή καμία βελτίωση. Οι Jennings και συν. (2015) αναφέρουν ότι το 28,4% των γατών λάθηκε πλήρως, το 39% είχε σημαντική βελτίωση, το 26,3% είχε μικρή βελτίωση και το 6,3% δεν ωφελήθηκε καθόλου από τις εξαγωγές. Τέλος, στη μελέτη των Druet και Hennet (2017) το 51,8% των γατών παρουσίασαν κλινική ίαση ή σημαντική βελτίωση εντός 38 ημερών.

Σήμερα, η βάση της χειρουργικής αντιμετώπισης στηρίζεται στην εξαγωγή των οπισθίων δοντιών και ταυτόχρονα στην εξαγωγή άλλων δοντιών που ενδεχομένως να έχουν συγκεκριμένη ένδειξη εξαγωγής (περιοδοντίτιδα, κάταγμα δοντιού, απορρόφηση δοντιού, παραμονή ριζών). Σε περίπτωση που δεν υπάρχει μεταβολή της κλινικής εικόνας εντός 1-4 μηνών, θα πρέπει να γίνεται εξαγωγή όλων των δοντιών (Lee et al. 2020). Τέλος, αναφορικά με τη χειρουργική θεραπεία της ΧΟΓ, ευεργετικά αποτελέσματα φαίνεται να έχει ο καυτηριασμός των αλλοιώσεων με laser CO<sub>2</sub> (Lewis et al. 2007) (Εικόνα 4).

## Φαρμακευτική θεραπεία

Στα περισσότερα περιστατικά ΧΟΓ, εκτός της εξαγωγής δοντιών, απαιτείται επικουρική φαρμακευτική θεραπεία η οποία σε ορισμένα περιστατικά ενδέχεται να χορηγείται δια βίου. Όπως ήδη αναφέρθηκε, η ΧΟΓ είναι φλεγμονώδης νόσος με ανοσολογικό υπόβαθρο, συνεπώς η βάση της φαρμακευτικής θεραπείας είναι η καταπολέμηση των αναερόβιων βακτηρίων και η ανοσοκαταστολή (Winer et al. 2016). Από τα φαρμακευτικά σκευάσματα που έχουν μελετηθεί περισσότερο, αναφέρονται τα αντιμικροβιακά, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, τα κορτικοστεροειδή, η ανασυνδυσασμένη ιντερφερόνη Ω, η κυκλοσπορίνη και προσφάτως η χορήγηση των μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων.

Η χορήγηση αντιμικροβιακών φαρμάκων περιλαμβάνεται στην πλειοψηφία των θεραπευτικών



**Εικόνα 4.** Καυτηριασμός εμμένουσων αλλοιώσεων με laser CO<sub>2</sub> σε μη ανταποκρινόμενο περιστατικό.

**Figure 4.** CO<sub>2</sub> laser cauterization in a refractory case.

ment protocols that have been tested, without prior swabbing for cultivation and antibiogram (Krumbeck et al. 2021). Commonly used antibiotics include clindamycin, amoxicillin, amoxicillin with clavulanic acid, metronidazole and doxycycline (Frost & Williams, 1986, Harvey 1991, Harvey 1994, Lyon 2005, Wiggs 2007). Dolislager (2012) also suggests cefovecin based on her study results.

When dealing with chronic and acute post-surgical pain, non-steroidal antiinflammatory drugs constitute the cornerstone (Epstein et al. 2015). According to the literature, none of the veterinary approved non-steroidal antiinflammatory drugs has been associated with greater risk for side effects (Kukanish et al. 2012). Meloxicam is been approved in many countries worldwide. On the other hand, corticosteroids have been traditionally considered to be the holy grail for treating immune mediated diseases. Ergo they have been empirically used widely in FCG. Nonetheless, the clinical outcome and duration of their potential benefit has been minimally studied. A study concerning calicivirus positive cats with refractory FCG, prednisolone was used in the control group as opposed to a group treated with recombinant interferon Ω (Ueda et al. 1993). Three out of 11 cats of the study treated with prednisolone (23%) were significantly improved (Ueda et al. 1993). Even though it is a common belief that cats are resistant to corticosteroid side effects, their administration should be closely monitored as long-term use has been linked to

σχημάτων που έχουν δοκιμαστεί, χωρίς να απαιτείται προηγούμενη λήψη δείγματος από τη στοματική κοιλότητα και διενέργεια καλλιέργειας και αντιβιογράμματος (Krumbek et al. 2021). Τα αντιμικροβιακά που συνήθως χορηγούνται ύστερα από τη χειρουργική επέμβαση περιλαμβάνουν την κλινδαμυκίνη, την αμοξυκιλλίνη, την αμοξυκιλλίνη με κλαβουλανικό οξύ, τη μετρονιδαζόλη και τη δοξουκυκλίνη (Frost & Williams, 1986, Harvey 1991, Harvey 1994, Lyon 2005, Wiggs 2007). Επιπλέον, η Dolislager (2012) προτείνει τη χορήγηση κεφοβεκίνης βασιζόμενη στα αποτελέσματα της δικής της μελέτης.

Σχετικά με τη διαχείριση του χρόνιου αλλά και του άμεσου μετεγχειρητικού πόνου, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) αποτελούν τον πυλώνα για τη διαχείρισή του (Erstein et al. 2015). Στη βιβλιογραφία δεν υπάρχει καμία ένδειξη ότι κάποιο από τα ΜΣΑΦ με εγκεκριμένη χρήση για τους σκύλους και τις γάτες, σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες (Kukanish et al. 2012). Η χρήση της μελοξικάμης δε, είναι εγκεκριμένη για μακροχρόνια χορήγηση σε χαμηλή δόση σε πολλές χώρες του κόσμου. Τα κορτικοστεροειδή έχουν παραδοσιακά αποτελέσει το χρυσό κανόνα στη θεραπεία των νοσημάτων που έχουν ανοσολογικό υπόβαθρο. Εμπειρικά έχουν χρησιμοποιηθεί και χρησιμοποιούνται ευρέως στην φαρμακευτική θεραπεία της ΧΟΓ. Ωστόσο, το κλινικό αποτέλεσμα τους και ακόμα περισσότερο, η διάρκεια της ευεργετικής επίδρασής τους, έχει ελάχιστα μελετηθεί βιβλιογραφικά. Σε μία έρευνα που αφορούσε γάτες θετικές στον καλυκοϊό και με μη ανταποκρινόμενη στις εξαγωγές ΧΟΓ, η πρεδνιζολόνη χρησιμοποιήθηκε ως φάρμακο ελέγχου σε σχέση με την ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη Ω (Ueda et al. 1993). Στη μελέτη αυτή, οι 3 από τις 11 γάτες στις οποίες χορηγήθηκε η πρεδνιζολόνη (23%) παρουσίασαν σημαντική βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων (Ueda et al. 1993). Ωστόσο, παρόλο που επικρατεί η αντίληψη ότι οι γάτες είναι ανθεκτικές στη χορήγηση των κορτικοστεροειδών, η χορήγησή τους θα πρέπει να γίνεται σε σύνεση καθώς οι επιπλοκές που έχουν διαπιστωθεί μετά από μακροχρόνια χορήγησή τους, είναι σημαντικές (Smith et al. 2004, Lowe et al. 2006, Campbell & esGraves 2008, Nerhagen 2021). Η χρήση κορτικοστεροειδών από το στόμα ή παρεντερικά είναι προτιμότερη σε σχέση με εκείνων βραδείας αποδέσμευσης αφού καταστέλλουν λιγότερο τον άξονα υποθαλαμους-υπόφυση-επινεφρίδια, ελέγχεται ακριβέστερα η δοσολογία και έχουν λιγότερες παρενέργειες (Feldman & Nelson 2004). Στην περίπτωση που η χρήση κορτικοστεροειδών κρίνεται απολύτως απαραίτητη, η χρήση

serious complications (Smith et al. 2004, Lowe et al. 2006, Campbell & Graves 2008, Nerhagen 2021). In general, oral or parenteral formulations are preferred over repositol corticosteroids because there is less prolonged suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, a greatly enhanced ability to monitor and adjust the dose, and less pronounced side effects (Feldman & Nelson 2004). The use of repositol corticosteroids should be reserved for those cats in which oral dosing is not possible due to patient or owner compliance (Lowe et al. 2008).

Feline recombinant interferon -ω (rFeIFN-ω) has been studied for its efficacy in FCG. rFeIFN-ω has been traditionally used for its antiviral properties (Ueda et al. 1993) and is believed to promote immunoregulation via lymphoid tissues (Schellekens et al. 2001, Cummins et al. 2005). After 3 months of transmucosal administration of rFeIFN-ω in 19 cats, 45% of the animals showed clinical remission while 10% of which were clinically cured (Ueda et al. 1993). However, the study concludes that the use of rFeIFN-ω does not outweigh the use of prednisolone. Matsumoto et al. (2018), stated that the subcutaneous injection of rFeIFN-ω in FCG cats that are co-infected with calicivirus may be of benefit.

Cyclosporin A (CsA) is an immunosuppressant which has been used in FCG treatment protocols. CsA is involved mostly in the cell-mediated rather than the humoral immunity. Very few studies have investigated the mechanism of action of cyclosporin in cats. Nonetheless, CsA suppresses in vitro the lymphoblast transformation, and mRNA expression for IL-2, IL-4, IL-10, GM-CSF, IFN-γ, TNF-α, and lymphocytes releasing IL-2 in a dose dependent manner in the peripheral blood (Colombo & Sartori 2018). It may also have inhibitory effects on B-cell reproduction (Winslow et al. 2006). The efficacy of CsA in FCG has been reported in two studies. Vercelli et al. (2002), examined the efficacy of oral cyclosporine in 8 cats not previously treated with extractions, half of which (50%) were reported to achieve clinical remission, whereas the rest had partial to fairly good improvement. In another long-term clinical trial oral cyclosporine was administered to 9 cats that had previously been treated with extractions, there was a statistical significance in the number of cats experiencing significant improvement (77.8%). At the end of the 6-week observation period, there was a statistically significant difference among cats with whole-blood cyclosporine levels > 300 ng/ml (72.3 % improvement) compared with cats with cyclosporine levels <300



εκείνων βραδείας αποδέσμευσης θα πρέπει να περιορίζεται στα περιστατικά όπου είναι αδύνατη η χορήγηση από το στόμα λόγω κολλημάτος του ιδιοκτήτη είτε του ζώου (Lowe et al. 2008).

Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη-ω της γάτας (rFeIFN-ω) έχει επίσης μελετηθεί ως προς την αποτελεσματικότητά της στη θεραπεία της ΧΟΓ. Η rFeIFN-ω έχει χρησιμοποιηθεί για την αντική δράση της (Ueda et al. 1993) και πιστεύεται ότι η στοματοβλεννογόνια απορρόφησή της διεγείρει την ανοσορρύθμιση μέσω των λεμφοειδών ιστών (Schellekens et al. 2001, Cummins et al. 2005). Ύστερα από χορήγηση της rFeIFN-ω δια του στοματικού βλεννογόνου για 3 μήνες σε 19 γάτες, παρατηρήθηκε βελτίωση στο 45%, 10% από τις οποίες παρουσίασαν κλινική ίαση (Ueda et al. 1993). Ωστόσο, όπως καταλήγει συμπερασματικά η μελέτη, τα αποτελέσματά της χρήσης της ιντερφερόνης, δεν υπερτερούν σε σχέση με εκείνα της βραχυχρόνιας χορήγησης πρεδνιζολόνης. Τέλος, οι Matsumoto και συν. (2018), μελέτησαν την υποδόρια χορήγηση της rFeIFN-ω σε γάτες με ΧΟΓ υποστηρίζοντας ότι η χρήση της ενδέχεται να έχει ευεργετική επίδραση στις γάτες που είναι ταυτόχρονα μολυσμένες από καλικοϊό.

Ακόμα μια φαρμακευτική ουσία με ανοσοκατασταλτική δράση η οποία έχει χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της ΧΟΓ είναι η κυκλοσπορίνη Α (CsA). Η CsA εμπλέκεται κυρίως στην κυτταρική, παρά στη χυμική ανοσία. Ελάχιστες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην δράση της CsA στη γάτα. Παρόλα αυτά, φαίνεται ότι *in vitro* καταστέλλει το μετασχηματισμό των λεμφοβλαστών και στο περιφερικό αίμα καταστέλλει την έκφραση του mRNA για τις IL-2, IL-4, IL-10, GM-CSF, IFN-γ, τον TNF-α, και ένα αριθμό λεμφοκυττάρων που εκκλύουν IL-2 με δοσοεξαρτώμενο τρόπο (Colombo & Sartori 2018). Ενδέχεται, επίσης, να έχει ανασταλτική δράση στην αναπαραγωγή των Β κυττάρων (Winslow et al. 2006). Την αποτελεσματικότητά της CsA στη ΧΟΓ πραγματεύονται δύο δημοσιευμένες μελέτες. Στη μελέτη των Vercelli και συν. (2006), συμπεριλήφθηκαν 8 γάτες στις οποίες δεν είχε προηγηθεί εξαγωγή δοντιών και οι μισές από αυτές φάνηκε να θεραπεύτηκαν. Στην δεύτερη μακροχρόνια μελέτη, η οποία περιελάμβανε 9 γάτες με ΧΟΓ στις οποίες είχε προηγηθεί εξαγωγή των οπισθίων ή όλων των δοντιών, το ποσοστό κλινικής ίασης ήταν σημαντικά μεγαλύτερο (77,8%). Ύστερα από παρατήρηση 6 εβδομάδων, υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στις γάτες με επίπεδα συγκέντρωσης κυκλοσπορίνης στο αίμα > 300 ng/ml (72,3% βελτίωση) σε σχέση με εκείνες που είχαν < 300 ng/ml (28,2% βελτίωση) (Lommer 2013).

Στα πλαίσια της προσπάθειας ανοσορρύθμισης

ng/ml (28.2 % improvement) (Lommer 2013).

In the context of immunomodulation, mesenchymal stem cells (MSC) have been administered in cats with refractory FCG. Mesenchymal stem cells play an important role in the regulation of the immune system. They produce various anti-inflammatory and proinflammatory cytokines, chemokines, and prostaglandins. They are considered to be safe with minimal or no mutagenic effect and can be used for revitalizing or repairing damaged tissues (Dias et al. 2019). Their immunomodulatory effect has been studied in inflammatory and immune mediated diseases of the cat such as FCG, acute and chronic renal disease, enteropathies and asthma (Quimby & Borjesson 2018). The efficacy of both autologous and allogenic, fresh, adipose-derived MSCs administered intravenously has been studied in cats with refractory FCG (Arzi et al. 2016, Arzi et al. 2017). Treatment with autologous adipose-derived MSCs in 7 cats resulted in a positive response rate reflected by clinical remission in 42.8%, and substantial improvement in 28.6% of the cats (Arzi et al. 2016) compared to treating with allogenic MSCs (28.6% achieved clinical remission, 28.6% achieved substantial improvement) (Arzi et al. 2017). In both clinical trials, all cats had undergone full-mouth extractions, while administration of stem cells without prior extraction failed.

## Summary

FCG constitutes a particularly painful, multifactorial immune-mediated disease, possibly potentiated or exacerbated by viral infection. The current first-line of treatment involves tooth extractions with or without concurrent medical treatment. New modalities of treatment for the control of inflammation and pain ought to be sought to replace the current sometimes life-long required medical treatments.

## Conflict of interest

The author declares that there is no conflict of interest.

των ασθενών γατών με μη ανταποκρινόμενη ΧΟΓ, μελετάται και η χρήση των πολυδύναμων μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων (βλαστοκυττάρων). Τα μεσεγχυματικά κύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος. Παράγουν μεγάλη ποικιλία αντιφλεγμονωδών και προφλεγμονωδών παραγόντων, όπως οι κυτταροκίνες, οι χημειοκίνες και οι προσταγλαδίνες. Θεωρούνται ασφαλή με ελάχιστη ή καμία τερατογόνο δράση και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αναζωογόνηση και την επιδιόρθωση των ιστών (Dias et al. 2019). Στις γάτες, οι ανοσορρυθμιστικές ιδιότητές τους έχουν μελετηθεί σε φλεγμονώδεις και ανοσολογικής φύσεως παθολογικές καταστάσεις όπως η ΧΟΓ, η οξεία και η χρόνια νεφρική νόσος, οι εντεροπάθειες και το άσθμα (Quimby & Borjesson 2018). Η αποτελεσματικότητά των αυτόλογων και αλλογενών μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων, προερχόμενων από το λιπώδη συνδετικό ιστό, έχει μελετηθεί μετά από ενδοφλεβια έγχυση σε γάτες με μη ανταποκρινόμενη στοματίτιδα (Arzi et al. 2016, Arzi et al. 2017). Οι 7 γάτες στις οποίες χορηγήθηκαν αυτόλογα μεσεγχυματικά κύτταρα, φαίνεται να είχαν καλύτερη ανταπόκριση (42,8% παρουσίασαν ίαση και το 28,6% σημαντική βελτίωση) (Arzi et al. 2016), σε σχέση με 7 γάτες στις οποίες χορηγήθηκαν αλλογενή μεσεγχυματικά κύτταρα (28,6% παρουσίασαν ίαση και το 28,6% σημαντική βελτίωση) (Arzi et al. 2017). Και στις δύο δημοσιεύσεις, σε όλες τις γάτες είχε προηγηθεί ολική εξαγωγή των δοντιών, ενώ η χορήγηση των βλαστοκυττάρων σε γάτες με ΧΟΓ χωρίς να έχει προηγηθεί εξαγωγή δοντιών δεν είχε θετικά αποτελέσματα.

## Συμπέρασμα

Η ΧΟΓ αποτελεί ένα ιδιαίτερα επώδυνο και πολυπαραγοντικό νόσημα, με ανοσολογικό υπόβραθρο που πιθανώς πυροδοτείται από ιογενείς παράγοντες. Το χρυσό κανόνα για τη θεραπεία της ΧΟΓ αποτελεί η εξαγωγή δοντιών με ή χωρίς ταυτόχρονη επικουρική χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής. Είναι επιβεβλημένη η προσπάθεια ανεύρεσης νέων, αποτελεσματικών θεραπειών με σκοπό τον έλεγχο της φλεγμονής, του πόνου και την αντικατάσταση των σημερινών θεραπευτικών προσεγγίσεων με την-συχνά δια βίου- απαιτούμενη φαρμακευτική αγωγή.

## Σύγκρουση συμφερόντων

Η συγγραφέας δηλώνει ότι δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων.



**Υπεύθυνη αλληλογραφίας:**  
Μαρία Κούκη  
mkouki@yahoo.gr

**Corresponding author:**  
Maria Kouki  
mkouki@yahoo.gr

## Βιβλιογραφία / References

- Arzi B, Clark KC, Sundaram A, Spriet M, Verstraete FJM, Walker NJ, Loscar MR, Fazel N, Murphy WJ, Vapniarsky N, Borjesson DL (2017) Therapeutic efficacy of fresh, allogeneic mesenchymal stem cells for severe refractory feline chronic gingivostomatitis. *Stem Cells Transl Med* 6, 1710–22.
- Arzi B, Mills-Ko E, Verstraete FJ, Kol A, Walker NJ, Badgley MR, Fazel N, Murphy WJ, Vapniarsky N, Borjesson DL (2016) Therapeutic efficacy of fresh, autologous mesenchymal stem cells for severe refractory gingivostomatitis in cats. *Stem Cells Transl Med* 5, 75–86.
- Arzi B, Peralta S, Fiani N, Vapniarsky N, Taechangam N, Delatorre U, Clark KC, Walker NJ, Loscar MR, Lommer MJ, Fulton A, Battig J, Borjesson DL (2020) A multicenter experience using adipose-derived mesenchymal stem cell therapy for cats with chronic, non-responsive gingivostomatitis. *Stem Cell Res Ther* 11, 115.
- Arzi B, Murphy B, Cox DP, Vapniarsky N, Kass PH, Verstraete FJM (2010) Presence and quantification of mast cells in the gingiva of cats with tooth resorption, periodontitis and chronic stomatitis. *Arch Oral Biol* 55, 148–154.
- Belgard S, Truyen U, Thibault JC, Sauter-Louis C, Hartmann K (2010) Relevance of feline calicivirus, feline immunodeficiency virus, feline leukemia virus, feline herpesvirus and Bartonella henselae in cats with chronic gingivostomatitis. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 123, 369–76.
- Bellei E, Dalla F, Masetti L, Pisoni L, Joechler M (2008) Surgical therapy in chronic feline gingivostomatitis (FCGS). *Vet Res Commun* 32, S231–4.
- Bellows J (2010) Oral pathology. In: J Bellows ed. *Feline dentistry: oral assessment, treatment, and preventative care*. 1st ed. Blackwell Iowa, pp.101–148.
- Camy G, Fahrenkrug P, Gracis M, Hennes P, Johnston N, Mihaljevic S, Schreyer J (2010) Proposed guidelines on the management of Feline Chronic Gingivostomatitis (FCGS) syndrome: a consensus statement. Consultation version, September 2010, Nice France.
- Colombo S, Sartori R (2018) Ciclosporin and the cat: Current understanding and review of clinical use. *J Feline Med Surg* 20, 244–255.
- Cummins JM, Krakowka GS, Thompson CG (2005) Systemic effects of interferons after oral administration in animals and humans. *Am J Vet Res* 66, 164–76.
- Dias IE, Pinto PO, Barros LC, Viegas CA, Dias IR, Carvalho PP (2019) Mesenchymal stem cells therapy in companion animals: useful for immune-mediated diseases? *BMC Vet Res* 15, 358.
- Diehl K, Rosychuk RA (1993) Feline gingivitis-stomatitis-pharyngitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 23, 139–53.
- Dolieslager SM, Lappin DF, Bennett D, Graham L, Johnston N, Riggio MP (2013) The influence of oral bacteria on tissue levels of Toll-like receptor and cytokine mRNAs in feline chronic gingivostomatitis and oral health. *Vet Immunol Immunopathol* 151, 263–74.
- Dolieslager SMJ, Bennett D, Johnston N, Riggio MP (2013) Novel bacterial phylotypes associated with the healthy feline oral cavity and feline chronic gingivostomatitis. *Res Vet Sci* 94, 428–432.
- Dolieslager SMJ, Lappin DF, Bennett D, Graham L, Johnston N, Riggio MP (2013) The influence of oral bacteria on tissue levels of Toll-like receptor and cytokine mRNAs in feline chronic gingivostomatitis and oral health. *Vet Immunol Immunopathol* 151, 263–274.
- Dolieslager SMJ, Riggio MP, Lennon A, Lappin DF, Johnston N, Taylor D, Bennett D (2011) Identification of bacteria associated with feline chronic gingivostomatitis using culture dependent and culture-independent methods. *Vet Microbiol* 148, 93–98.
- Dolieslager SMJ (2012) Studies on the aetiopathogenesis of feline chronic gingivostomatitis college of medicine. Veterinary and Life Sciences University of Glasgow.
- Dowers KL, Hawley JR, Brewer MM, Morris AK, Radecki SV, Lappin MR (2010) Association of Bartonella species, feline calicivirus, and feline herpesvirus 1 infection with gingivostomatitis in cats. *J Feline Med Surg* 12, 314–21.
- Druet I, Hennes P. Relationship between feline calicivirus load, oral lesions, and outcome in feline chronic gingivostomatitis (caudal stomatitis): retrospective study in 104 cats. *Front Vet Sci* 2017, 209.
- Epstein ME, Rodanm I, Griffenhagen G, Kadrik J, Petty MC, Robertson SA, Simpson W; AHAA; AAFP (2015) AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *J Feline Med Surg* 17, 251–72.
- Farcas N, Lommer MJ, Kass PH, Verstraete FJM (2014) Dental radiographic findings in cats with chronic gingivostomatitis (2002–2012). *J Am Vet Med Assoc* 244, 339–45.
- Feldman EC, Nelson RW (2004) Glucocorticoid therapy. In: Feldman EC, Nelson RW, eds. *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 3rd ed. W.B. Saunders St. Louis pp. 464–83.
- Fontes C, Vieira MC, Oliveiray M, Lourenco L, Requicha J, Viegas C, Faísca P, Seixas F, Pires MA (2022) Calicivirus and NK cells in chronic feline gingivostomatitis. *What else? Comparative Pathology* 191, 27.
- Fried WA, Soltero-Rivera M, Ramesh A, Lommer MJ, Arzi B, DeRisi JL, Horst JA (2021) Use of unbiased metagenomic and transcriptomic analyses to investigate the association between feline calicivirus and feline chronic gingivostomatitis in domestic cats. *Am J Vet Res* 82, 381–394.
- Frost P, Williams CA (1986) Feline dental disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 16, 851–873.
- Harley R, Gruffydd-Jones TJ, Day MJ (2003) Salivary and serum immunoglobulin levels in cats with chronic gingivostomatitis. *Vet Rec* 152, 125–129.
- Harley R, Gruffydd-Jones TJ, Day MJ (2011) Immunohistochemical characterization of oral mucosal lesions in cats with chronic gingivostomatitis. *J Comp Path* 144, 239–250.
- Harvey CE (1991) Oral inflammatory diseases in cats. *Journal of*

- the American Animal Hospital Association 27, 585-591.
- Harvey CE (1994) Oral and Dental Diseases. In: G Sherding, ed. *The Cat: Diseases and clinical management*. W.B. Saunders Philadelphia, p. 1117-1151
  - Healey KA, Dawson S, Burrow R, Cripps P, Gaskell CJ, Hart CA, Pinchbeck GL, Radford AD, Gaskell RM (2007) Prevalence of feline chronic gingivostomatitis in first opinion veterinary practice. *J Feline Med Surg* 9, 373-381.
  - Hennes P (1997) Chronic gingivo-stomatitis in cats: long-term follow-up of 30 cases treated by dental extractions. *J Vet Dent* 14, 15-2.
  - Hennes PR, Camy GA, McGahie DM, Albouy MV (2011) Comparative efficacy of a recombinant feline interferon omega in refractory cases of calicivirus-positive cats with caudal stomatitis: a randomised, multi-centre, controlled, double-blind study in 39 cats. *J Feline Med Surg* 13, 577-587.
  - Jennings MW, Lewis JR, Soltero-Rivera MM, Brown DC, Reiter AM (2015) Effect of tooth extraction on stomatitis in cats: 95 cases (2000-2013). *J Am Vet Med Assoc* 246, 654-60.
  - Jennings MW, Lewis JR, Soltero-Rivera MM, Brown DC, Reiter AM (2015) Effect of tooth extraction on stomatitis in cats: 95 cases (2000-2013). *J Am Vet Med Assoc* 246, 654-60.
  - Johnessee J, Huritz A (1983) Feline plasma cell gingivitis-pharyngitis. *J Am Anim Hosp Assoc* 19, 179-181.
  - Kouki MI, Papadimitriou SA, Psalla D, Kolokotronis A, Rallis TS (2017) Chronic gingivostomatitis with esophagitis in cats. *J Vet Intern Med* 31, 1673-9.
  - Krumbeck JA, Reiter AM, Pohl JC, Tang S, Kim YJ, Linde A, Prem A, Melgarejo T (2021) Characterization of Oral Microbiota in Cats: Novel Insights on the Potential Role of Fungi in Feline Chronic Gingivostomatitis. *Pathogens* 10, 904.
  - KuKanich B, Bidgood T, Knesl O (2012) Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs. *Vet Anaesth Analg* 39, 69-90.
  - Lee DB, Verstraete FJM, Arzi B (2020) An Update on Feline Chronic Gingivostomatitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 50, 973-982.
  - Lee M, Bosward KL, Norris JM (2010) Immunohistological evaluation of feline herpesvirus-1 infection in feline eosinophilic dermatoses or stomatitis. *J Feline Med Surg* 12, 72-9.
  - Lewis JR, Tsugawa AJ, Reiter AM (2007) Use of CO2 laser as an adjunctive treatment for caudal stomatitis in a cat. *J Vet Dent* 24, 240-9.
  - Lien YH, Huang HP, Chang PH. Iatrogenic hyperadrenocorticism in 12 cats (2006) *J Am Anim Hosp Assoc* 42, 414-23.
  - Lommer MJ (2013) Efficacy of cyclosporine for chronic, refractory stomatitis in cats: a randomized, placebo-controlled, double-blinded clinical study. *J Vet Dent* 30, 8-17.
  - Lommer MJ (2013) Oral inflammation in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 43, 555-571.
  - Lommer MJ, Verstraete FJM (2003) Concurrent oral shedding of feline calicivirus and feline herpesvirus 1 in cats with chronic gingivostomatitis *Oral Microbiol Immunol* 18, 131-4.
  - Lowe AD, Campbell KL, Graves T (2008) Glucocorticoids in the cat. *Vet Dermatol* 19, 340-7.
  - Lyon KF (2005) Gingivostomatitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 35, 891-911.
  - Matsumoto H, Teshima T, Iizuka Y, Sakusabe A, Takahashi D, Amimoto A, Koyama H (2018) Evaluation of the efficacy of the subcutaneous low recombinant feline interferon-omega administration protocol for feline chronic gingivitis-stomatitis in feline calicivirus-positive cats. *Res Vet Sci* 121, 53-8.
  - Nakanishi H, Furuya M, Soma T, Hayashiuchi Y, Yoshiuchi R, Matsubayashi M, Tani H, Sasai K (2019) Prevalence of microorganisms associated with feline gingivostomatitis. *J Feline Med Surg* 21, 103-108.
  - Nerhagen S, Moberg HL, Boge GS, Glanemann B (2021) Prednisolone-induced diabetes mellitus in the cat: a historical cohort. *J Feline Med Surg* Feb 23, 175-180.
  - Pedersen NC (1992) Inflammatory oral cavity diseases of the cat. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 22, 1323-45.
  - Peralta S, Carney PC (2019) Feline chronic gingivostomatitis is more prevalent in shared households and its risk correlates with the number of cohabiting cats. *J Feline Med Surg* 21, 1165-71.
  - Polidoro G, Galiazzo G, Giancola F, Papadimitriou S, Kouki M, Sabattini S, Rigillo A, Chiocchetti R (2021) Expression of cannabinoid and cannabinoid-related receptors in the oral mucosa of healthy cats and cats with chronic gingivostomatitis. *J Feline Med Surg* 23, 679-691.
  - Quimby JM, Borjesson DL (2018) Mesenchymal stem cell therapy in cats: Current knowledge and future potential. *J Feline Med Surg* 20, 208-216.
  - Quimby JM, Elston T, Hawley J, Brewer M, Miller A, Lappin MR (2007) Evaluation of the association of Bartonella species, feline herpesvirus 1, feline calicivirus, feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus with chronic feline gingivostomatitis. *J Feline Med Surg* 10, 66-72.
  - Reubel GH, George JW, Higgins J, Pedersen NC (1994) Effect of chronic feline immunodeficiency virus infection on experimental feline calicivirus-induced disease. *Vet Microbiol* 39, 335-51.
  - Reubel GH, Hoffmann DE, Pedersen NC (1992) Acute and chronic faucitis of domestic cats. A feline calicivirus-induced disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 22, 1347-60.
  - Rodrigues MX, Bicalho RC, Fiani N, Lima SF, Peralta S (2019) The subgingival microbial community of feline periodontitis and gingivostomatitis: characterization and comparison between diseased and healthy cats. *Sci Rep* 9, 12340.
  - Schellekens H, Geelen G, Merit JF, Maury C, Tovey MG (2001) Oromucosal interferon therapy: relationship between antiviral activity and viral load. *J Interferon Cytokine Res* 21, 575-581
  - Sharma A (2010) Virulence mechanisms of *Tannerella forsythia*. *Periodontol* 2000, 54, 106-116.
  - Smith SA, Tobias AH, Fine DM, Jacob KA, Ployngam T (2004) Corticosteroid-Associated Congestive Heart Failure in 12 Cats. *Intern J Appl Res Vet Med* 2, 159-170.
  - Stathopoulou TR, Kouki MI, Pypendop BH, Johnston A, Papadimitriou SA, Pelligand L (2018) "Evaluation of analgesic effect and

absorption of buprenorphine after buccal administration in cats with oral disease". *J Fel Med Surg* 20, 704-710.

- Tenorio AP, Franti CE, Madewell BR, Pedersen NC (1991) Chronic oral infections of cats and their relationship to persistent oral carriage of feline calici-, immunodeficiency, or leukemia viruses. *Vet Immunol Immunopathol* 29, 1-14.
- Ueda Y, Sakurai T, Kasama K, Satoh Y, Atsumi K, Hanawa S, Uchino T, Yanai A (1993) Pharmacokinetic properties of recombinant feline interferon and its stimulatory effect on 2',5'-oligoadenylate synthetase activity in the cat. *J Vet Med Sci* 55, 1-6.
- Vapniarsky N, Simpson DL, Arzi B, Taechangam N, Walker NJ, Garrity C, Bulkeley E, Borjesson DL (2020) Histological, Immunological, and Genetic Analysis of Feline Chronic Gingivostomatitis. *Front Vet Sci* 7, 310.
- Vercelli A, Raviri G, Cornegliani L (2006) The use of oral cyclosporin to treat feline dermatoses: a retrospective analysis of 23 cases. *Vet Dermatol* 17, 201-6.
- Waters L, Hopper CD, Gruffydd-Jones TJ, Harbour DA (1993) Chronic gingivitis in a colony of cats infected with feline immunodeficiency virus and feline calicivirus. *Vet Rec* 132, 340-2.
- White S, Rosychuk RAW, Janik TA, Denerolle P, Schultheiss P (1992) Plasma cell stomatitis gingivitis in cats: 40 cases (1973-1991). *J Am Vet Med Assoc* 200, 1377-1380.
- White SD, Rosychuk RA, Janik TA, Denerolle P, Schultheiss P (1992) Plasma cell stomatitis-pharyngitis in cats: 40 cases (1973-1991). *J Am Vet Med Assoc* 9, 1377-80.
- Wiggs RB (2007) Lymphocytic plasmatic stomatitis. In: GD Norsworthy, ed. *The Feline Patient*. 3rd ed. Blackwell Iowa.
- Winer JN, Arzi B, Verstraete FJM (2016) Therapeutic management of feline chronic gingivostomatitis: a systematic review of the literature. *Front Vet Sci* 3, 54.
- Winslow MM, Gallo EM, Neilson JR, Crabtree GR (2006) The calcineurin phosphatase complex modulates immunogenic B cell responses. *Immunity* 24, 141-52.
- Zetner K, Kampfer P, Lutz H, Harvey C (1989) Comparative immunological and virological studies of chronic oral diseases in cats. *Wien Tierarztl Monat* 76, 303-308.