

# VETERINARY focus

#23.2  
2013 - 10\$/10€

La rivista mondiale del veterinario per animali da compagnia



## Patologie gastrointestinali

La triadite felina • I problemi digestivi nei cani da lavoro e sportivi • Quale approccio... La costipazione nel gatto • Il microbioma gastrointestinale canino in condizioni di salute e di malattia • Il trattamento della malattia intestinale infiammatoria nel cane • Epidemiologia dell'infezione da parvovirus canino negli Stati Uniti • I tumori intestinali nel gatto • Le malattie dell'esofago • Approccio graduale alla diarrea cronica del cane e del gatto



Come to hear the latest in VETERINARY INTERNAL MEDICINE!



ACC - LIVERPOOL

# 23<sup>rd</sup> 12<sup>th</sup> - 14<sup>th</sup> September 2013 ECVIM-CA CONGRESS

[www.ecvimcongress.org](http://www.ecvimcongress.org)



generously supports the ECVIM-CA Congress

**02** **La triadite felina**

*Isabelle Cattin*

**09** **I problemi digestivi nei cani da lavoro e sportivi**

*Laurence Yaguiyan-Colliard e Dominique Grandjean*

**14** **Quale approccio...  
La costipazione nel gatto**

*Valérie Freiche*

**22** **Il microbioma gastrointestinale canino in condizioni di salute e di malattia**

*Jan Suchodolski e Kenneth Simpson*

**29** **Il trattamento della malattia intestinale infiammatoria nel cane**

*Kenneth Simpson*

**37** **Epidemiologia dell'infezione da parvovirus canino negli Stati Uniti**

*Sandi Lefebvre*

**39** **I tumori intestinali nel gatto**

*Laura Marconato e Giuliano Bettini*

**46** **Le malattie dell'esofago**

*Iwan Burgener*

**54** **La guida da ritagliare e conservare... Approccio graduale alla diarrea cronica del cane e del gatto**

*Jörg Steiner*



Un punto di vista presentato spesso durante la formazione agli studenti universitari, sia di medicina veterinaria che umana, è che il sistema digerente, con la bocca a un'estremità e l'ano all'altra, entrambi comunicanti direttamente con l'ambiente esterno, possa essere considerato un lungo tubo che è in realtà esterno al corpo cui è collegato. Il concetto non regge, ovviamente, a un esame approfondito: bastano conoscenze mediche limitate per comprendere che gli organi che compongono tutti insieme l'apparato digerente sono perfettamente e realmente interconnessi con le altre strutture dell'animale e che il sistema è ben lungi dall'essere indipendente. Fra l'altro, senza il nutrimento che fornisce, un animale cesserebbe molto presto di esistere del tutto.

Un altro concetto che nasce quando si considera il tratto gastrointestinale, è quanto importante sia per la vita di tutti i giorni, tanto è vero che nel discorrere comune si usano parti della sua anatomia o funzione fisiologica come metafore. Ad esempio, si dice "digerire le informazioni" quando s'impara qualcosa di nuovo, o "avere fegato" per indicare l'audacia e ciò riflette sicuramente quanto sia importante un sistema gastrointestinale sano nella nostra vita quotidiana. Certo, tutti abbiamo bisogno di mangiare per sopravvivere e anche se non abbiamo costantemente una precisa percezione, per esempio, della funzione del fegato, siamo certamente consapevoli del nostro sistema digerente e del fatto che entra in azione più volte al giorno. Sebbene però tutti gli animali mangino per vivere, quando nasce un problema con il sistema digerente, e ce ne sono molti, che si tratti di vomito acuto o diarrea, di malassorbimento cronico o costipazione, esso può essere fonte di gravi preoccupazioni.

Così l'inevitabile conclusione delle precedenti considerazioni è che questo numero di Veterinary Focus fornirà spunti di riflessione mentre l'indice, facendo le veci del menu, offrirà al lettore bramoso di apprendimento una vera abbuffata di conoscenza. Buon appetito!

**Ewan McNeill - Caporedattore**

<p><b>Comitato editoriale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Franziska Conrad, DVM, Scientific Communications, Royal Canin, Germania</li> <li>• Craig Datz, DVM, Dipl. ACVN, Nutrition and Scientific Affairs Manager, Royal Canin, Stati Uniti</li> <li>• Pauline Devlin, BSc, PhD, Scientific Communications and External Affairs, Royal Canin, Regno Unito</li> <li>• Laura Diana, DVM, Dipl. FCV, UBA, Scientific Communications, Royal Canin, Argentina</li> <li>• María Elena Fernández, DVM, Scientific Communications, Royal Canin, Spagna</li> <li>• Joanna Gale, BVetMed, CertLAS, MRCVS, Science and Technical Communications Manager, WALTHAM Centre for Pet Nutrition, Regno Unito</li> <li>• Giulio Giannotti, BSc, Product Manager, Royal Canin, Italia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hervé Marc, Global Corporate Affairs Manager, Royal Canin, Francia</li> <li>• Philippe Marniquet, DVM, Dipl. ESSEC, Veterinary Communication Manager, Royal Canin, Francia</li> <li>• Yann Quéau, DVM, Dipl. ACVN, Research Nutritionist, Royal Canin Francia</li> </ul> <p><b>Controllo della traduzione</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elisabeth Landes, DVM (Tedesco)</li> <li>• Clemens Schickling, DVM (Tedesco)</li> <li>• Noemi Del Castillo, PhD (Spagnolo)</li> <li>• Giulio Giannotti, BSc (Italiano)</li> <li>• Matthias Ma, DVM (Cinese)</li> <li>• Yoshiko Nakamura, DVM (Giapponese)</li> <li>• Boris Shulyak, PhD (Russo)</li> </ul> <p><b>Editore delegato:</b> Buena Media Plus <b>CEO:</b> Bernardo Gallitelli</p>	<p><b>Indirizzo:</b> 85, avenue Pierre Grenier 92100 Boulogne - Francia <b>Telefono:</b> +33 (0) 1 72 44 62 00</p> <p><b>Redattore</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ewan McNeill, BVMS, Cert VR, MRCVS</li> </ul> <p><b>Coordinazione editoriale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Laurent Cathalan lcathalan@buena-media.fr</li> </ul> <p><b>Rappresentazione grafica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierre Ménard</li> </ul> <p><b>Stampato nell'Unione Europea</b> ISSN 0965-4569 <b>Circolazione:</b> 80,000 copie <b>Deposito legale:</b> Giugno 2013 <b>Coertina:</b> Shutterstock</p>	<p>Veterinary Focus è pubblicato in inglese, francese, tedesco, cinese, italiano, polacco, spagnolo, giapponese e russo.</p> <p>Le disposizioni relative all'impiego dei vari agenti terapeutici nei piccoli animali variano notevolmente in tutto il mondo. Se il prodotto non è specificamente registrato per il tipo di impiego, prima di somministrarlo può essere utile un'opportuna informazione precauzionale.</p>  
---	---	---	---

# La triadite felina



## ■ Isabelle Cattin, Dr.med.vet., Dipl. ACVIM

Cabinet vétérinaire des Bergières, Losanna, Svizzera

La Dr. Cattin si è laureata all'Università di Berna, Svizzera quindi ha lavorato per qualche tempo in una struttura privata prima di completare un internato presso l'Università di Vienna, Austria. In seguito ha seguito un tirocinio clinico ospedaliero in medicina interna per piccoli animali alla Louisiana State University, Stati Uniti, nel 2007. Isabelle ha conseguito il diploma presso l'American College of Veterinary Internal Medicine nel 2010, quindi ha lavorato presso l'Animal Health Trust nel Regno Unito fino ad aprile 2013, quando è tornata in Svizzera per sviluppare un servizio di riferimento in medicina interna.

## ■ Introduzione

La triadite felina è una sindrome che comprende tre malattie infiammatorie concomitanti che coinvolgono il pancreas, il fegato e l'intestino tenue. Si osserva soprattutto nel gatto, a causa delle particolari caratteristiche dell'anatomia epatobiliare in questa specie, e della stretta prossimità dei tre organi coinvolti.

È ben noto che nel gatto si osserva spesso un'associazione tra epatopatia infiammatoria, malattia intestinale

infiammatoria e pancreatite, una condizione che è stata segnalata in numerosi studi (1-3). I segni clinici possono variare ed essere relativamente aspecifici, per cui la diagnosi di triadite si basa sulla dimostrazione dell'infiammazione nei tre organi separati. Dopo la diagnosi iniziale di una delle condizioni succitate è quindi importante verificare la presenza di altri disturbi.

Sebbene i test comunemente disponibili siano generalmente utili a sollevare il sospetto di triadite, la diagnosi definitiva richiede necessariamente l'esame istopatologico dei campioni biotici. Questo articolo esamina la complessa entità costituita dalla triadite felina, ne considera la diagnosi, e discute le raccomandazioni per il trattamento di ognuna delle malattie coinvolte.

## PUNTI CHIAVE

- La triadite è una malattia specifica del gatto, e si ritiene correlata alla stretta prossimità del fegato, del pancreas e dell'intestino in questa specie.
- È opinione comune che la malattia sia innescata da un'infezione batterica intestinale ascendente, sebbene sia sospettata anche una componente immunomediata.
- I segni clinici possono essere molto subdoli o aspecifici, e sono necessari accertamenti diagnostici completi per confermare la malattia.
- Una combinazione di segni clinici, test ematologici e diagnostica per immagini può spesso suggerire la triadite, ma è necessaria l'istopatologia per la diagnosi definitiva.
- La terapia consiste nel trattare le tre condizioni contemporaneamente, e coinvolge spesso l'uso di antibiotici e farmaci immunosoppressivi.
- La prognosi è solitamente da favorevole a buona, ma può essere sfavorevole nei casi più acuti.

## ■ Eziologia e fisiopatologia

L'anatomia del sistema epatobiliare felino è molto particolare, perché nella maggior parte dei gatti (>80%) i dotti pancreatico e biliare si fondono a formare un dotto finale comune che si svuota nel duodeno (4). In circa il 10-20% dei gatti, è inoltre presente un dotto pancreatico accessorio separato che non comunica con il dotto biliare comune, ma entra separatamente nel duodeno. Questa stretta comunicazione tra fegato, pancreas e duodeno, è uno dei fattori che si ritiene predispongano il gatto all'infiammazione concomitante nei tre organi.

Un altro fattore è la colonizzazione batterica molto spinta del duodeno felino, che contiene batteri in quantità 100 volte maggiore rispetto al duodeno canino (5). Quindi, un singolo episodio di vomito a causa di un organo affetto può causare un reflusso di secrezioni duodenali, consentendo quindi l'ingresso di batteri nel fegato e nel pancreas.

## Malattia intestinale infiammatoria

L'eziologia della malattia intestinale infiammatoria è molto complessa e la risposta finale coinvolge numerosi fattori infiammatori. Anche se ritenuta una malattia multifattoriale, si pensa che il meccanismo principale della malattia intestinale infiammatoria sia una risposta immunitaria inappropriata nei confronti di antigeni alimentari o batterici presentati alla mucosa gastrointestinale. L'infiltrazione cellulare risultante (infiammazione) crea alterazioni mucosali (ad esempio appiattimento/atrofia dei villi, ipertrofia delle cripte) con conseguente compromissione della digestione e malassorbimento.

## Colangite

Sebbene la precedente terminologia per questo gruppo di malattie fosse colangioepatite, il gruppo WSAVA sulle epatopatie ha suggerito che il termine più appropriato sia colangite, essendo principalmente una malattia dell'albero biliare (6). Esistono due forme principali di epatopatia infiammatoria: la forma neutrofila (precedentemente descritta anche come suppurativa) e la forma linfocitaria (precedentemente descritta come linfoplasmacellulare o non suppurativa). La prima forma è quella generalmente considerata parte del complesso della triadite, caratterizzata da un'infiltrazione che è soprattutto neutrofila, come suggerisce il nome. Si ritiene che derivi da un'infezione batterica ascendente dal tratto intestinale. Nella seconda forma, l'infiltrato è prevalentemente linfocitario con plasmacellule. L'eziologia è poco conosciuta, ma è ritenuta immunomediata, o eventualmente causata da una colangite neutrofila cronica.

## Pancreatite

La forma cronica della pancreatite è molto più frequente

nel gatto, ed è anche la forma riconosciuta nel complesso della triadite. Si ritiene che l'eziologia sia immunomediata, anche se talvolta la causa può essere un'infezione batterica ascendente. In genere, l'infiammazione presente nella pancreatite cronica è prevalentemente linfocitaria, e si osservano comunemente fibrosi e atrofia acinare.

## Segni clinici

La triadite felina coinvolge diversi organi, ma i segni clinici possono suggerire un disturbo di un singolo organo, sebbene siano spesso presenti segni gastrointestinali (vomito, diarrea). La pancreatite cronica nel gatto è solitamente silente o produce alterazioni molto subdole. Di conseguenza, la maggior parte dei casi di triadite felina mostra segni coerenti sia con la malattia intestinale infiammatoria, sia con la colangite (o entrambe contemporaneamente).

Segni comuni della malattia intestinale infiammatoria sono vomito e diarrea cronici, spesso accompagnati da dimagrimento. In genere sono colpiti i gatti di mezza età o anziani, ma sono state emesse diagnosi anche in soggetti di appena un anno di età, quindi il solo dato anagrafico non può essere usato per escludere la malattia (7). I segni possono essere da lievi a gravi, ed è anche possibile una presentazione acuta, sebbene meno frequente.

Sebbene i gatti con colangite possano presentare gli stessi segni della malattia intestinale infiammatoria, l'ittero è un segno caratteristico della malattia ed è spesso la ragione per la visita dal veterinario. I segni clinici possono variare tra la forma neutrofila e quella linfocitaria, sebbene siano spesso sovrapposti (**Tabella 1**).

**Tabella 1. Differenze in termini di segnalamento, eziologia e segni clinici, fra la colangite neutrofila quella e linfocitaria nel gatto.**

	Neutrofila	Linfocitaria
Età	Anziani (>10 anni)	Giovani (<4 anni)
Predisposizione di razza	Nessuna predisposizione di razza	Persiani?
Eziologia	Infezione batterica	Immunomediata
Decorso della malattia	Acuta, malattia marcata	Cronica, segni variabili
Appetito	Diminuito	Diminuito, normale, o polifagia
Ittero	Sì +/- febbre	Sì +/- febbre
Ascite	No	Possibile
Dimagrimento	Comune	Possibile

Come osservato, la pancreatite cronica nel gatto è solitamente una malattia silente o accompagnata da segni molto lievi o aspecifici (anoressia, letargia). È importante ricordare che (contrariamente a quanto avviene nel cane) il vomito non è il riscontro clinico più comune nella pancreatite felina, con solo circa un terzo dei gatti che presenta questo segno. La pancreatite cronica può causare un'insufficienza pancreatica esocrina, tipicamente accompagnata da feci voluminose, dimagrimento e appetito vorace.

In sintesi, la triadite può includere uno qualsiasi dei segni clinici sopra descritti, e va sempre considerata come possibile diagnosi differenziale nei gatti che presentano dimagrimento cronico, vomito, diarrea o ittero.

## ■ Diagnosi

Come osservato in precedenza, l'identificazione di uno qualsiasi dei tre disturbi del complesso della triadite deve spingere a indagare le malattie concomitanti. La diagnosi di malattia intestinale infiammatoria avviene essenzialmente per esclusione e richiede l'eliminazione delle altre cause di malattia gastrointestinale cronica (tipicamente endoparassitosi, diarrea che risponde alla dieta o agli antibiotici, infezioni intestinali protozoarie o batteriche, neoplasie, ecc.).

## Esame obiettivo

L'esame obiettivo può essere abbastanza aspecifico, ma rivelare talvolta condizioni corporee scadenti, pelo arruffato e disidratazione. Riscontri più specifici possono includere anse intestinali ispessite (malattia intestinale infiammatoria), ittero, fegato ipertrofico e indurito (più comune nella colangite linfocitaria) e dolore addominale, anche se quest'ultimo può essere difficile da stabilire nel gatto. L'esame obiettivo può essere irrilevante nelle forme più lievi della malattia.

**Figura 1.** Il test ambulatoriale semiquantitativo ha una correlazione molto buona con il test di laboratorio ematologico quantitativo per la fPLI.



© Dr. I. Cattin

## Test ematologici, urinari e fecali

Lo screening iniziale deve includere ematologia, profilo biochimico, analisi delle urine e delle feci. Test più specifici includono misurazioni di folati e cobalamina, immunoreattività della lipasi pancreatica felina (fPLI), parametri della coagulazione (tempo di protrombina [PT] e tempo di tromboplastina parziale [PTT]) e, in alcuni casi, immunoreattività tripsino-simile felina (fTLI).

### • Ematologia

Una lieve anemia non rigenerativa è tutt'altro che rara e rappresenta di solito un'anemia conseguente a malattia cronica. Un'anemia ipocromica microcitica suggerisce condizioni come emorragia cronica e carenza di ferro, talvolta osservate con la malattia intestinale infiammatoria e la colangite. La neutrofilia (marcata in alcuni casi) è un possibile riscontro sebbene non sia sempre presente.

### • Biochimica

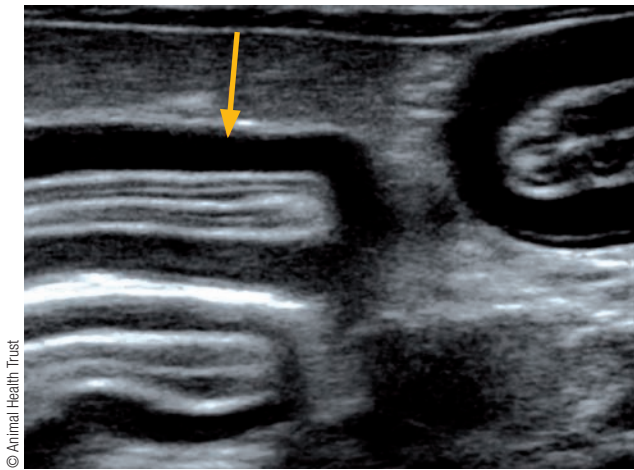
La panipoproteinemia si osserva molto meno spesso nella malattia intestinale infiammatoria felina rispetto al cane, ed è solitamente associata con una malattia più avanzata, secondo l'esperienza dell'autore. Gli enzimi epatici sono spesso elevati nella malattia extra-epatica (cioè pancreatite o malattia intestinale infiammatoria) e solitamente ancora di più nella malattia epatobiliare (colangite). È solitamente presente un aumento nei livelli di alanina aminotransferasi (ALT) e fosfatasi alcalina (ALP). A volte è anche utile valutare i livelli di gamma-glutamil transferasi (GGT), poiché nel gatto questo enzima tende a salire prima dell'ALP, ed è quindi un indicatore più sensibile della colestasi. Nei gatti anoressici si può osservare un lieve aumento della bilirubina, mentre un aumento marcato è solitamente compatibile con la malattia epatobiliare. Amilasi e lipasi sono indicatori veramente inaffidabili per la pancreatite felina, quindi inutili per la diagnosi.

### • Analisi delle urine

L'urina deve essere esaminata, essenzialmente per escludere eventuali malattie concomitanti (diabete mellito, infezione urinaria), e verificare l'eventuale presenza di bilirubina, che è sempre un riscontro anomalo nel gatto.

### • Esame delle feci

L'esame delle feci è indispensabile per escludere altre possibili malattie, e va effettuato alla valutazione dei gatti che presentano dimagrimento o diarrea cronici. I test devono includere la conta delle uova, il test per la *Giardia*, ed eventualmente la coltura fecale. Nei gatti con segni di diarrea dell'intestino crasso, si raccomanda un test PCR per l'infezione da *Trichomonas foetus*.



**Figura 2.** Immagine ecografica addominale di un gatto con malattia intestinale infiammatoria. Lo strato muscolare dell'intestino tenue (freccia) mostra un ispessimento diffuso marcato.

#### • **Folati e cobalamina**

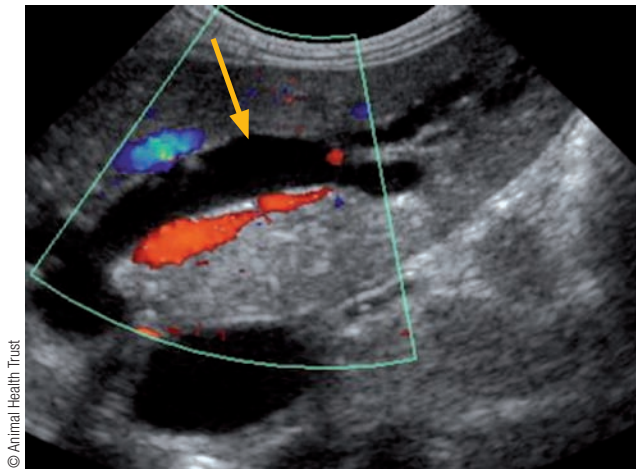
Il malassorbimento di queste due vitamine può essere associato a malattia intestinale infiammatoria e insufficienza pancreatica esocrina, ed è importante misurare i livelli sierici (su un campione a digiuno), dato che la carenza può causare anemia e disfunzione immunitaria.

#### • **fPLI**

La fPLI è un marcatore della pancreatite molto più sensibile e specifico rispetto alla fTLI usata in precedenza. Un test quantitativo è ora ampiamente disponibile presso molti laboratori. È inoltre disponibile in commercio una versione semiquantitativa ambulatoriale (**Figura 1**) che ha mostrato una buona correlazione con il test di laboratorio. Mentre la sensibilità del test (cioè la sua capacità di rilevare la malattia) è eccellente (100%) nelle forme di pancreatite da gravi a moderate, è utile ricordare che la sensibilità può essere anche solo del 54% nelle forme meno gravi, per cui è possibile non riuscire a diagnosticare i gatti con pancreatite lieve. Analogamente, la specificità del test non è altrettanto buona nei gatti con segni clinici compatibili con la pancreatite ma con pancreas normale. È quindi importante correlare sempre i risultati del test fPLI ad altri test diagnostici.

#### • **PT/PTT**

La carenza di vitamina K è comune nei gatti con epatopatia o insufficienza pancreatica esocrina, a causa del malassorbimento. Questo può esitare in disfunzione dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti e coagulopatia. Sebbene il sanguinamento spontaneo sia raro, nei gatti con epatopatia è molto importante stabilire i



**Figura 4.** Istopatologia del fegato di un gatto con colangite linfocitaria. Si noti la marcata infiltrazione di piccoli linfociti nell'area portale e la proliferazione biliare concomitante.

tempi di coagulazione prima di considerare qualsiasi procedura più invasiva (come agoaspirazione o biopsia).

#### • **fTLI**

La fTLI resta lo standard di riferimento per la diagnosi di insufficienza pancreatica esocrina e deve essere eseguita ogni qual volta i segni clinici suggeriscono un'insufficienza pancreatica esocrina.

#### **Diagnostica per immagini**

La diagnostica per immagini è molto utile nella diagnosi della triadite felina e può dare informazioni preziose prima delle procedure diagnostiche più invasive. Inoltre, può anche permettere il prelievo di campioni diagnostici per la citologia o l'istopatologia. La radiografia addominale può essere utile per escludere diagnosi differenziali quali ostruzione, neoplasia o colelitiasi, e può anche indicare la pancreatite acuta. Tuttavia, è soprattutto utile l'ecografia poiché permette di valutare tutti e tre gli organi coinvolti nella triadite, e può aiutare il clinico a confermare la diagnosi.

Nella malattia intestinale infiammatoria, l'ecografia consente di osservare l'ispessimento della tonaca muscolare dell'intestino, con o senza linfoadenopatia addominale (**Figura 2**). La stratificazione della parete intestinale resta solitamente intatta. Tuttavia, la mancanza di anomalie non esclude la malattia intestinale infiammatoria. Il linfoma è la diagnosi differenziale più importante, e le due condizioni non possono essere differenziate in base ai soli riscontri ecografici. Le anomalie osservate nella colangite felina possono includere un fegato diffusamente ipoecogeno con vascolarizzazione portale importante, anche se più

**Tabella 2. Vantaggi e svantaggi dei vari metodi di prelievo di campioni per la valutazione della triadite.**

	Vantaggi	Svantaggi
Endoscopia	Basso rischio Visualizzazione della mucosa, prelievo diretto. Spesso, campioni sufficienti per valutare la malattia intestinale infiammatoria. Possibile iniziare rapidamente il trattamento.	Solo campioni mucosali. Solo campioni gastrici e duodenali (+/- ileo).
Laparoscopia	Basso rischio Possibile anche l'accesso a fegato e pancreas.	Necessari esperienza e apparecchiature. Rischi associati alla biopsia a tutto spessore (deiscenza/peritonite). Possibile ritardo nel trattamento (steroidi).
Chirurgia	Possibile controllare tutti gli organi. Biopsie a tutto spessore.	Rischi aumentati. Rischi associati alla biopsia a tutto spessore (deiscenza/peritonite). Possibile ritardo nel trattamento (steroidi).

spesso si osservano alterazioni dell'albero biliare, come ad esempio ispessimento della parete della colecisti, fango biliare o colelitiasi (8). La dilatazione del dotto biliare comune può essere anche osservata nei casi di ostruzione biliare extra-epatica (associata anche talvolta alla pancreatite), ma anche nell'infiammazione dell'albero biliare (**Figura 3**). Ancora una volta, l'assenza di anomalie non esclude la presenza di un'epatopatia. La pancreatite cronica è difficile da riconoscere con l'ecografia, dato che le alterazioni possono essere aspecifiche (pancreas nodulare/irregolare, parenchima eterogeneo) o nulle. Un pancreas ipertrofico con aspetto ipoecogeno, e un aspetto reattivo (iperecogeno) del grasso circostante, con eventuale versamento addominale focale, possono essere indicativi di pancreatite acuta.

### Citologia

I metodi di prelievo minimamente invasivi (ad esempio, agoaspirazione e valutazione citologica) sono inutili per la diagnosi di malattia intestinale infiammatoria, colangite o pancreatite. L'agoaspirazione del fegato può comunque essere utile per identificare altre condizioni come lipidosi epatica o linfoma.

L'aspirazione della bile seguita dalla coltura è indicata in caso di sospetta colangite per identificare l'infezione batterica in atto. Uno studio ha dimostrato che, nello stesso paziente, la coltura biliare aumenta di molto le probabilità di ottenere risultati positivi rispetto alla coltura epatica. Di conseguenza, la coltura biliare viene preferita rispetto alla coltura epatica, quando possibile (9).

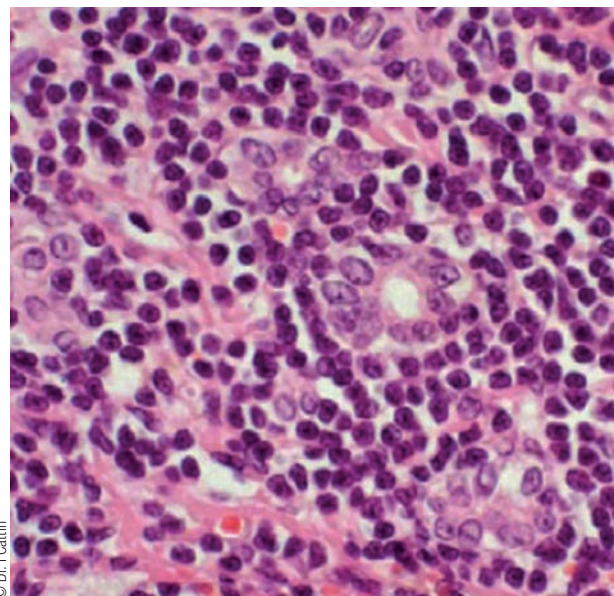
### Istopatologia

Per tutte e tre le condizioni che compongono la triadite

felina, la diagnosi definitiva può essere confermata solo con l'istopatologia. Sono disponibili vari modi per prelevare i campioni, e il clinico deve essere consapevole dei rispettivi vantaggi e limiti (**Tabella 2**).

In genere, il pattern infiammatorio osservato nella malattia intestinale infiammatoria è linfoplasmacellulare, sebbene esista anche una forma granulomatosa o eosinofila. Nei casi con eziologia infettiva si osserva invece un'infiammazione suppurativa. Nel primo tipo di infiltrato infiammatorio, la differenziazione con il linfoma può essere difficile e

**Figura 4.** Istopatologia del fegato di un gatto con colangite linfocitaria. Si noti la marcata infiltrazione di piccoli linfociti nell'area portale e la proliferazione biliare concomitante.



© Dr. I. Cattin



sono solitamente necessari test diagnostici più avanzati come l'immunoistochimica.

La valutazione microscopica dei campioni epatici è utile per formulare la diagnosi di colangite. Anche se spesso possibile, una chiara differenziazione tra la forma neutrofila e quella linfocitaria è talvolta difficile nei casi caratterizzati da pattern infiammatori misti (**Figura 4**).

La diagnosi di pancreatite richiede l'istopatologia, ma il significato clinico delle alterazioni osservate non è sempre chiaro e occorre cautela nell'interpretazione dei riscontri.

## ■ Trattamento

I gatti con segni più gravi richiedono inizialmente una terapia di supporto, tra cui fluidoterapia endovenosa, analgesia, antiemetici, antiacidi, e correzione delle anomalie elettrolitiche. Trattamenti più specifici hanno come fine controllare ognuna delle tre condizioni del complesso della triadite (**Tabella 3**).

### Dieta

I gatti con anoressia intrattabile richiedono un supporto alimentare enterale (cioè tramite sonda nasoesofagea o da esofagostomia) per prevenire lo sviluppo della lipidosi

epatica. Una dieta ipoallergenica (proteine mai usate in precedenza oppure idrolizzate) è la scelta ideale per il trattamento della malattia intestinale infiammatoria. Nel giro di 2-3 settimane si dovrebbe osservare una risposta positiva alla nuova dieta (se seguita scrupolosamente). Contrariamente al cane, si ritiene che una dieta a basso contenuto di grassi non sia utile nei gatti con pancreatite, e pertanto non è attualmente raccomandata.

### Antibiotici

Gli antibiotici sono raccomandati nella colangite neutrofila, e la scelta deve basarsi sui risultati colturali, quando disponibili. Solitamente vengono isolati batteri Gram-negativi (*E. coli*), ma spesso anche Gram-positivi e anaerobi (7). Per questa ragione, quando non viene identificato alcun batterio, si deve somministrare un farmaco ad ampio spettro. Una combinazione di amoxicillina potenziata e un fluorochinolone costituisce una valida scelta (scegliendo la marbofloxacina invece dell'enrofloxacina, dato il rischio di cecità nel gatto con quest'ultima). L'Autore preferisce questa combinazione rispetto alla sola amoxicillina con acido clavulanico, poiché uno studio recente ha mostrato che circa un terzo degli isolati di *E. coli* da gatti con colangite non era sensibile ad amoxicillina-acido clavulanico, mentre la maggior parte era sensibile ai fluorochinoloni (9).

**Tabella 3. Farmaci comunemente utilizzati nel trattamento della triadite felina.**

Farmaco	Classe	Dose	Frequenza	Via	Commento
Amoxicillina-acido clavulanico	Antibiotico $\beta$ -lattamico	12,5-20 mg/kg	2x-3x/die	PO, EV	
Marbofloxacina	Antibiotico fluorochinolone	2 mg/kg	1x/die	PO	Evitare l'enrofloxacina nel gatto (cecità)
Metronidazolo	Antibiotico imidazolico	7,5-10 mg/kg	2x/die	PO, EV	Possibile neurotossicità ai dosaggi maggiori e con l'uso a lungo termine
Prednisolone	Corticosteroide	2 mg/kg	1x-2x/die	PO	
Ciclosporina	Immuno-soppressivo	5-10 mg/kg	1x/die	PO	Monitorare sempre i livelli sierici
Clorambucile	Chemioterapico	2 mg/gatto	Ogni 4 giorni (>2 kg) Ogni settimana (<2 kg)	PO	Monitorare i parametri ematologici
s-adenosil metionina	Epatoprotettore	18-40 mg/kg	1x/die	PO	
Acido ursodesossicolico	Coleretico	10-15 mg/kg	1x/die	PO	Controindicato in presenza di ostruzione extra-epatica
Vitamina K	Vitamina	0,5 mg/kg	2x/die	SC	2-3 dosi prima della biopsia, poi settimanalmente

Il metronidazolo è l'antibiotico preferito per la malattia intestinale infiammatoria grazie ai suoi effetti immunomodulatori. Inoltre, aiuta a prevenire l'iperproliferazione batterica e regola la flora intestinale. Si deve prestare attenzione con l'uso prolungato, dato che sono stati segnalati effetti indesiderati (neurotossicità) (10), anche se questi erano molto rari a basso dosaggio.

### Immunosoppressione

Prednisone e prednisolone (2-4 mg/kg al giorno PO) sono il trattamento di prima linea per i casi di malattia intestinale infiammatoria che non rispondono al trattamento alimentare. Altri farmaci immunosoppressivi (ciclosporina, clorambucile) possono essere utili in combinazione con gli steroidi, o al loro posto, quando gli effetti indesiderati sono troppo marcati o se la gravità della malattia richiede più farmaci. In genere, gli steroidi vengono ridotti gradualmente nel corso di 4-6 mesi, ma può essere necessario un qualche tipo di trattamento immunosoppressivo permanente al fine di controllare i segni clinici. La terapia immunosoppressiva è indicata inoltre nella colangite linfocitaria e nelle forme più croniche di colangite neutrofila.

Gli steroidi possono essere utili per ridurre l'infiammazione nella pancreatite, ma il loro uso in questa condizione è ancora discutibile. In ogni caso, non devono essere usati nella pancreatite suppurativa.

Nella maggior parte dei casi di triadite confermata, sono indicati antibiotici e immunosoppressori usati in combinazione. Gli steroidi ad alto dosaggio devono essere evitati quando si sospetta un'eziologia batterica, ed è ne-

cessario garantire una valida copertura antibiotica concomitante quando il loro uso è necessario.

### Altri trattamenti

L'integrazione con folati e cobalamina è giustificata solo quando la carenza è confermata, ed è solitamente temporanea, fino al controllo della malattia. Sono state proposte linee guida per l'integrazione di cobalamina nel cane e nel gatto (11). I medicinali epatoprotettori e colettrici (s-adenosil metionina, acido ursodesossicolico) possono essere utili per la colangite e sono raccomandati quando la loro somministrazione non è controindicata. L'acido ursodesossicolico è controindicato nei casi di ostruzione biliare extra-epatica. L'integrazione con enzimi pancreatici è talvolta utile per la pancreatite associata a insufficienza pancreatica esocrina, e va considerata nei casi refrattari ad altri trattamenti.

La vitamina K deve essere integrata se vi sono anomalie della coagulazione documentate, ed è soprattutto importante prima di ogni biopsia.

### Conclusione

La triadite felina è una malattia complessa e deve sempre essere considerata nei gatti con segni clinici suggestivi di una qualsiasi delle tre condizioni, o nei soggetti con diagnosi di malattia intestinale infiammatoria, colangite o pancreatite. Il trattamento consiste nell'affrontare ognuna delle condizioni ed è quindi fondamentale conoscere la fisiopatologia individuale delle tre malattie. La prognosi è di solito buona ma alcuni pazienti rimangono refrattari al trattamento o possono avere ricadute.

## Riferimenti

- Hirsch VM, Doige CE. Suppurative cholangitis in cats. *J Am Vet Med Assoc* 1983;182:1223-1226.
- Kelly DF, Baggott DG, Gaskell CJ. Jaundice in the cat associated with inflammation of the biliary tract and pancreas. *J Small Anim Pract* 1975;16:163-172.
- Center SA, Rowland PH. The cholangitis/cholangiohepatitis complex in the cat. In *Proceedings*. 12<sup>th</sup> Am Col Vet Intern Med 1994;766-771.
- Zawie DA, Garvey MS. Feline hepatic disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1984;2:1201-1230.
- Johnston KL, Shift NC, Forster-van Hijfte M, et al. Comparison of the bacterial flora of the duodenum in healthy cats and cats with signs of gastrointestinal tract disease. *J Am Vet Med Assoc* 2001;218:48-51.
- Van den Ingh TSGAM, Cullen JM, Twedt DC, et al. Morphological classification of biliary disorders of the canine and feline liver. In: WSAVA Liver Standardization Group; Standards for Clinical and Histological Diagnosis of Canine and Feline Liver Diseases. Saunders 2006;61-76.
- Dennis JS, Kruger JM, Mullaney TP. Lymphocytic/plasmacytic gastroenteritis in cats: 14 cases (1985-1990). *J Am Vet Med Assoc* 1992;200:1712-1718.
- Newell SM, Selcer BA, Girard E, et al. Correlations between ultrasonographic findings and specific hepatic diseases in cats: 72 cases (1985-1997). *J Am Vet Med Assoc* 1998;213:94-98.
- Wagner KA, Hartmann FA, Trepanier LA. Bacterial culture results from liver, gallbladder, or bile in 248 dogs and cats evaluated for hepatobiliary disease: 1998-2003. *J Vet Intern Med* 2007;21:417-424.
- Caylor KB, Cassimatis MK. Metronidazole neurotoxicosis in two cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 2001;37(3):258-62.
- <http://vetmed.tamu.edu/gilab/research/cobalamin-information#dosing>. Accessed 9<sup>th</sup> Nov 2012.

# I problemi digestivi nei cani da lavoro e sportivi



■ **Laurence Yaguiyan-Colliard, DMV, Dipl. ECVCN**  
École Nationale Vétérinaire d'Alfort (ENVA), Francia

Dopo la laurea all'Alfort nel 1998, la Dr.ssa Yaguiyan-Colliard ha lavorato in una struttura privata per 5 anni prima di completare un tirocinio clinico ospedaliero in Nutrizione clinica all'ENVA. Diplomata European College of Veterinary Comparative Nutrition, è attualmente ricercatore universitario in Nutrizione Clinica nel dipartimento di Riproduzione e Medicina dello Sport presso l'ENVA. Esegue inoltre visite di consulto in Nutrizione Clinica presso il Frégis Veterinary Hospital ad Arcueil, vicino a Parigi.



■ **Dominique Grandjean, DVM, PhD, HDR**  
École Nationale Vétérinaire d'Alfort (ENVA), Francia

Dominique Grandjean è professore e direttore dell'unità di Riproduzione e Medicina sportiva canina all'ENVA. È anche comandante dei Vigili del Fuoco di Parigi, responsabile delle operazioni di ricerca e soccorso con i cani. Dal 1981 insegna Nutrizione clinica dei piccoli animali all'Alfort, con un interesse particolare per i cani da lavoro, soprattutto quelli da slitta e da ricerca e soccorso.

## PUNTI CHIAVE

- Le malattie gastrointestinali (GI) nei cani sportivi e da lavoro possono avere origine multifattoriale.
- La prevenzione e il trattamento delle malattie in questi animali richiedono di considerare tutti insieme la genetica, la dieta, le condizioni di vita e di lavoro, il tipo di lavoro e la sua intensità.
- Le maggiori esigenze nutrizionali e lo specifico equilibrio alimentare di alcuni cani sportivi e da lavoro li porta spesso a raggiungere o persino superare i limiti della tolleranza GI. Personalizzare la dieta e il metodo di alimentazione dei singoli animali è un buon modo per ottimizzare le prestazioni e prevenire le malattie.
- Lo stress, a prescindere se mentale, metabolico od ossidativo, influenza le prestazioni e la salute del cane. Il sistema GI è uno dei primi a essere colpito dallo stress.
- L'attività fisica intensa e/o prolungata ha numerose conseguenze sul sistema GI degli animali, tra cui vomito, ulcera gastrica e diarrea. Queste condizioni riducono le prestazioni e possono incidere sulla salute generale dell'animale.
- La prevenzione dei disturbi GI nei cani da lavoro richiede un approccio multifattoriale che consiste nell'affrontare le tecniche di allevamento, le condizioni di lavoro e i fattori dietetici.

## ■ Introduzione

I cani sono ampiamente utilizzati dall'uomo, sia per lo sport (ad esempio, gare con cani da slitta, agility, ski jöring), sia per attività di lavoro (cani guida, da ricerca e soccorso, unità di polizia, ecc.). Trattare questi animali, sia dal punto di comportamentale che nutrizionale, è un'attività straordinaria che dipende dal tipo di lavoro svolto (resistenza, durata, velocità), dalla sua intensità, e dalle condizioni ambientali in cui i cani sono tenuti e fatti lavorare. Come per l'uomo e i cavalli, lo stress ha un impatto importante sul benessere del cane e può influenzare fortemente la salute e le prestazioni dei cani da lavoro e sportivi, in particolare la funzione GI. Vomito, ulcere gastriche, e diarrea sono molto comuni in tali animali e, oltre a influenzare le prestazioni, possono anche essere pericolosi per la vita. I disturbi GI influenzano sia gli atleti umani, sia quelli animali (cavalli, cani), ma la patogenesi di queste malattie è ancora poco conosciuta e la loro prevenzione richiede di prendere in considerazione numerosi parametri.

## ■ Obiettivo prestazioni

Le prestazioni del cane da lavoro dipendono da numerosi fattori, mostrati schematicamente nella **Figura 1**. La genetica determina il potenziale di un animale (1), ma le sue prestazioni sono influenzate dalle modalità di allevamento, dall'ambiente, dalle condizioni climatiche ambientali, dall'educazione e dall'allenamento dell'animale. La salute,



**Figura 1.** Le prestazioni dei cani da lavoro sono influenzate da numerosi fattori. I geni dell'animale, le condizioni di vita e di lavoro, lo stato di salute, il livello atletico, la motivazione a lavorare, e l'alimentazione fornita, sono tutti fattori da prendere in considerazione.

la dieta, l'allenamento, e il programma di lavoro del cane influenzano tutti la sua capacità di eseguire compiti, e anche il livello di prestazioni richiesto influisce su questi parametri. Migliorare le prestazioni del cane da lavoro, richiede quindi un approccio multifattoriale complesso, ma c'è un fattore comune che riduce le prestazioni: lo stress.

### ■ Lo stress e le sue conseguenze

Lo stress copre le reazioni biologiche e mentali di un corpo in risposta a un particolare ambiente. Esso si traduce in una cascata di reazioni neurologiche e ormonali che sono progettate per preparare il corpo a rispondere a una sfida (**Figura 2**). Anche se lo stress occasionale può avere effetti favorevoli dato che mobilita le capacità di sopravvivenza dell'animale, lo stress cronico può provocare sintomi mentali e/o fisici. Nei cani da lavoro, lo stress biologico ha molteplici origini (**Figura 3**). Esso è strettamente connesso alle condizioni di vita e all'igiene, ma anche alla dieta (qualità e quantità), al carico di lavoro (allenamento e gare) e allo stato psicologico dell'animale. È abitudine comune classificare schematicamente lo stress in uno di tre gruppi principali: lo stress fisiologico, dovuto all'allenamento e alle competizioni, lo stress mentale, derivante in particolare dalla specifica attività richiesta al cane, e infine lo stress ossidativo, causato dall'aumento del metabolismo ossidativo durante lo sforzo fisico (**Figura 4**). Indipendentemente dall'origine, lo stress è causa o fattore predisponente per condizioni patologiche, alcune dei quali sono specifiche per i cani da lavoro. In particolare, i disturbi GI che saranno discussi in questo articolo, sono comuni e possono avere conseguenze drammatiche.

### ■ Conseguenze GI dello sforzo fisico

I tre disturbi GI più comuni sono vomito, ulcere gastriche,

e diarrea. Queste manifestazioni cliniche causano perdite di acqua, nutrienti, ed elettroliti. Esse riducono le prestazioni e possono anche essere pericolose per la vita (2). Il vomito durante lo sforzo fisico può causare soffocamento o una grave forma di malattia bronchiale dovuta all'aspirazione del vomito. In tutti i casi, provoca perdita di acqua ed elettroliti, e anche sanguinamento se la mucosa gastrica è ulcerata (3). Il vomito nei cani da lavoro può avere origini diverse, sia psicologiche, sia metaboliche. Anche la presenza di cibo nello stomaco durante lo sforzo fisico è un fattore di rischio (3). Tuttavia, la gastropatia infiammatoria è la causa più comune di vomito.

L'esame endoscopico dei cani da slitta, dopo competizioni su lunghe distanze, ha rivelato lesioni gastriche visibili nel 50-70% dei cani, a volte dopo un solo giorno di gara (4). Sebbene siano state incriminate le diete ricche di grassi o sensibilità individuali, le lesioni sembrano essere una conseguenza diretta dello sforzo fisico, che è particolarmente intenso e prolungato in questo tipo di competizione. Questo fenomeno è stato inoltre osservato in atleti umani (5) e cavalli da corsa (6).

È noto che l'ipertermia prolungata che accompagna lo sforzo fisico aumenta la permeabilità intestinale, dallo stomaco alla porzione distale dell'intestino crasso (7). Questo aumento della permeabilità può portare la mucosa gastrica a reagire all'acido gastrico, provocando infiammazione, erosione e ulcerazione. Questo può anche spiegare, almeno in parte, l'incidenza della diarrea nei cani da lavoro e sportivi. Sebbene la diarrea sia raramente

**Figura 2.** Attendere l'inizio della gara può essere una fonte di stress per i cani da slitta.



© Dr. Yaguiwan-Collard

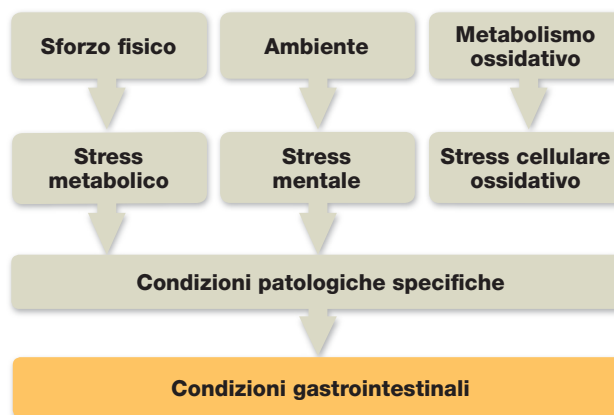
causa di abbandono o ritiro dalla gara, è un segno comune nei cani da slitta ed è verosimile che riduca le prestazioni dell'animale (**Figura 5**). A parte i problemi infettivi e parassitari (non trattati in questa sede), la dieta può essere una fonte di disturbi GI. Soprattutto per i cani che lavorano in condizioni estreme e periodi prolungati (ad esempio cani da slitta, da ricerca e soccorso) è necessaria una dieta di altissima qualità per fornire l'energia necessaria. Per esempio, il fabbisogno energetico di mantenimento per un Siberian Husky del peso di 25 kg che gareggia in una regione temperata è pari a circa 1200 kcal di energia metabolizzabile (ME)/giorno, mentre un cane della stessa razza che partecipa alla Yukon Quest 1,000 Mile International Sled Dog Race percorrendo circa 1600 km a temperature comprese tra -20 °C e -50 °C richiederà più di 9500 kcal ME/giorno (8). Per coprire tali fabbisogni e garantire alle cellule un apporto energetico sufficiente durante uno sforzo fisico prolungato, le razioni alimentari per i cani da slitta sono particolarmente ricche di lipidi (9). Contenuto in grassi elevato significa rischio di superare le capacità digestive del cane, con conseguente maldigestione e malassorbimento. Le particelle non digerite vanno incontro a fermentazione o putrefazione per opera dei batteri del colon. Oltre a perturbare la normale flora batterica, questi prodotti di degradazione causano infiammazione della mucosa intestinale e un effetto osmotico che provoca la liquefazione delle feci. Il coinvolgimento di microbi GI patogeni come *Clostridium* e *Salmonella* non spiega tuttavia di per sé la prevalenza della diarrea nei cani da slitta (10).

Sebbene la patogenesi delle lesioni GI negli atleti umani e animali sia ancora poco conosciuta, sembra che la riduzione del flusso ematico splanchnico abbia un ruolo importante (11) e gli effetti sul tratto GI possono durare ben oltre il periodo effettivo di sforzo fisico, poiché la riperfusion post-ischemica del tratto può causare di per sé disturbi vasomotori e infiammatori. Sono state suggerite altre cause, anche se devono ancora essere dimostrate: ischemia della mucosa GI durante lo sforzo fisico, disbiosi intestinale, o semplicemente l'effetto meccanico del contenuto intestinale sulla mucosa e la peristalsi, noto con il termine gergale di "sindrome dello schiaffo al ceco" (12). Questi fenomeni contribuiscono allo sviluppo dello stress ossidativo.

Lo stress ossidativo è definito come squilibrio tra produzione di molecole reattive (radicali liberi, ossigeno, azoto, o ioni cloro) e difese dell'organismo (**Figura 6**). Non è una malattia in sé, ma un meccanismo fisiopatologico che promuove la malattia o causa l'invecchiamento accele-



**Figura 3.** Esistono diverse fonti di stress, sia dal punto di vista fisiologico, sia da quello ambientale. Si raccomanda di valutare l'impatto di ogni parametro per ridurre lo stress generale dell'animale.



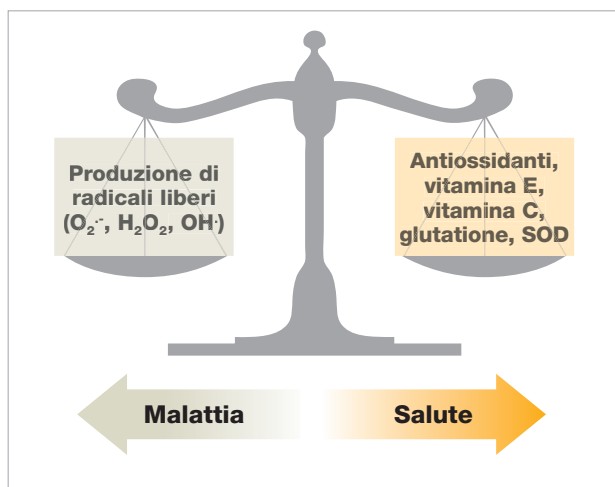
**Figura 4.** Schematicamente, lo stress ha 3 origini principali: metaboliche (dopo lo sforzo fisico), mentali (a seconda dell'ambiente e delle condizioni di lavoro) e ossidative. Lo stress, indipendentemente dall'origine, è causa di condizioni patologiche, alcune delle quali sono specifiche per i cani da lavoro e sportivi. Le ripercussioni GI sono le più comuni e possono essere drammatiche.

rato del corpo. Fattori quali ambiente (stress, temperatura, inquinanti, ecc.), sindrome da ischemia/riperfusion, lesioni, malattia organica (che causa infiammazione, ulcerazione e/o necrosi), e metabolismo ossidativo (sforzo fisico) possono tutti determinare la produzione di molecole ossidative nell'organismo. Questi fattori inducono varie alterazioni molecolari a livello di acidi grassi saturi e insaturi, pigmenti, aminoacidi, proteine e persino acidi nucleici. Tali alterazioni colpiscono direttamente l'integrità delle cellule, causandone la morte. L'esercizio fisico induce la produzione di ioni di ossigeno reattivo, e tanto più lungo e intenso è l'esercizio, tanto maggiore è la produzione (**Figura 7**). Il corpo dispone di metodi per neutraliz-



© Dr. Yaguiyan-Collard

**Figura 5.** La diarrea, talvolta emorragica, è comune nei cani da lavoro. Dieta, parassiti, infezioni, stile di vita del cane e condizioni di lavoro sono tutti fattori che devono essere presi in considerazione con questa patologia.



**Figura 6.** Eccessiva produzione di molecole ossidative e/o difese antiossidanti insufficienti sono all'origine dello stress ossidativo.

**Figura 7.** Lo ski jöring è una disciplina che richiede velocità e resistenza, sia da parte del cane, sia dell'atleta umano che lo segue. Le molecole di ossigeno dei radicali liberi prodotte da questo sforzo fisico possono indurre uno stress ossidativo che influenza negativamente le prestazioni e la salute dell'animale.



© Dr. Yaguiyan-Collard

zare le molecole ossidative, tra cui un sistema enzimatico (superossido dismutasi [SOD], glutazione perossidasi, ecc.) e metodi chimici non enzimatici (albumina, vitamina C, vitamina E, carotenoidi, ecc.). Dopo un esercizio fisico ripetuto, intenso o prolungato, le capacità antiossidanti del corpo possono diventare insufficienti, così da causare lesioni infiammatorie o danni agli organi vitali. Lo stress ossidativo è stato dimostrato nei cani da lavoro e sportivi (13).

Dato che l'impatto dei disturbi GI sul benessere e le prestazioni dell'animale è ben noto (anche se i meccanismi non sono completamente chiariti) è importante sviluppare strategie preventive.

### ■ Prevenzione dei disturbi GI

In primo luogo, la dieta deve essere formulata con ingredienti ad alto valore biologico per garantire la massima digeribilità. È quindi importante adattare gli orari dei pasti al regime di esercizio (14), e garantire che l'energia fornita copra i fabbisogni dell'animale. Un terzo della razione fornita 2-3 ore prima del lavoro garantisce che l'animale non sia digiuno all'inizio dell'esercizio, ma abbia lo stomaco vuoto. Per uno sforzo fisico prolungato, uno spuntino ogni 30-120 minuti (a seconda del carico di lavoro) può contribuire a sostenere lo sforzo e coprire il fabbisogno energetico dividendo la razione. Il resto della razione viene quindi somministrato al massimo un'ora dopo la fine dell'esercizio. Queste misure limitano il rischio di vomito e diarrea, ma non lo eliminano completamente.

Sapendo che la maggior parte delle condizioni gastriche sono subcliniche ma possono progredire improvvisamente, divenendo malattia clinica ed essere talvolta persino fatali, è consigliabile elaborare un piano di prevenzione generale per i cani sportivi e da lavoro predisposti a queste condizioni. Negli atleti umani, la prevenzione delle ulcere gastriche comprende l'uso di antiacidi (ad esempio omeprazolo) e l'uso di questi farmaci nei cavalli ha mostrato risultati promettenti (15). L'efficacia è stata dimostrata anche nel cane (16) anche se la massima efficacia richiede che l'animale sia digiuno, cosa raramente possibile negli animali sottoposti a intenso sforzo prolungato.

Uno studio ha esaminato l'uso di omeprazolo nei cani da slitta. Il farmaco era somministrato ai cani 30-60 minuti prima della fine della tappa (cosa che richiedeva ai "musher" di fermare la muta di cani) oppure subito dopo l'arrivo al termine della tappa. Dopo il dosaggio, gli animali dovevano attendere almeno 30 minuti prima del pasto. Entrambi i protocolli hanno prevenuto efficace-

mente le ulcere gastriche. Le attuali raccomandazioni per prevenire le ulcere gastriche nei cani da slitta indicano la somministrazione di omeprazolo alla dose di 20 mg/die per un cane di 20-30 kg, almeno 30 minuti prima del pasto (4).

Anche alcuni componenti alimentari possono contribuire a prevenire la diarrea. Questi includono protettori fisici della mucosa GI (come zeolite o smectite [17]) e prebiotici (che influenzano la flora intestinale attraverso la promozione di batteri non patogeni). È quindi possibile includere nella razione giornaliera dei cani da lavoro dei frutto-oligosaccaridi (prebiotici) e prodotti alimentari quali la polpa della barbabietola da zucchero (che è ricca di prebiotici). I mannano-oligosaccaridi (MOS) aiutano a prevenire l'adesione dei batteri patogeni alla mucosa intestinale, e stimolano la produzione locale di immunoglobulina A (18). Con un effetto più indiretto sul metabolismo, gli oli di

pesce, ricchi di acidi grassi polinsaturi della famiglia omega-3, hanno un'azione comprovata contro l'infiammazione e lo stress ossidativo (19). Analogamente, l'uso di antiossidanti ha mostrato di avere un effetto benefico sulle prestazioni di un cane (13).

## ■ Conclusione

L'uso del cane per lo sport o il lavoro, come nel caso degli atleti umani, impone all'animale il superamento di limiti psicologici e fisici. La capacità di rispondere allo stress e vincerlo, dipende ovviamente dalla composizione genetica dell'animale e dall'allenamento. Tuttavia, le condizioni di vita, l'assistenza sanitaria preventiva, la dieta, il riscaldamento prima dell'esercizio fisico, e il recupero dopo quest'ultimo, sono tutti fattori che devono essere ottimizzati dal veterinario e dagli altri operatori che si occupano dei cani da lavoro, al fine di garantire che questi raggiungano e mantengano lo stato di salute migliore.

## Riferimenti

1. Huson HJ, Ostrander EA, Ruvinsky A. Genetic aspects of performance in working dogs. In *The genetics of the dog*, eds. Ostrander EA and Ruvinsky A, 2nd Ed: Oxford, CAB International, 2012; 477-484.
2. Dennis MM, Nelson SN, Cantor GH, et al. Assessment of necropsy findings in sled dogs that died during Iditarod Trail sled dog races: 23 cases (1994-2006). *J Am Vet Med Assoc* 2008;232:564-573.
3. Davis MS, Willard MD, Nelson SL, et al. Prevalence of gastric lesions in racing Alaskan sled dogs. *J Vet Intern Med* 2003;17:311-314.
4. Davis MS. Gastritis/gastric ulcers in canine athletes. In *Proceedings, ISDVMA 11<sup>th</sup> Biennial Meeting*, Banff 2012;54-56.
5. Michel H, Larrey D, Blanc P. Hepato-digestive disorders in athletic practice [in French]. *Presse Med* 1994;23:479-484.
6. Murray MJ, Schusser GF, Pipers FS, et al. Factors associated with gastric lesions in thoroughbred racehorses. *Equ Vet J* 1996;28:368-374.
7. Davis MS, Willard M, Williamson K, et al. Temporal relationship between gastrointestinal protein loss, gastric ulceration or erosion, and strenuous exercise in racing Alaskan dogs. *J Vet Intern Med* 2006;20:835-839.
8. Yazwinski M. Assessment of serum myokines and markers of inflammation associated with exercise in sled dogs; and dietary analysis and kilocalories fed during the Yukon Quest. In *Proceedings, ISDVMA 11<sup>th</sup> Biennial Meeting*, Banff 2012;51-53.
9. Reynolds AJ, Fuhrer L, Dunlap HL, et al. Lipid metabolite responses to diet and training in sled dogs. *J Nutr* 1994;124:2754S-2759S.
10. MacKenzie E, Riehl J, Banse H, et al. Prevalence of diarrhea and enteropathogens in racing sled dogs. *J Vet Intern Med* 2010;24:97-103.
11. Steege RWFT and Kolkman JJK. Review article: the physiopathology and management of gastrointestinal symptoms during physical exercise, and the role of splanchnic blood flow. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35(5):516-28.
12. Sanchez LD, Tracy JA, Berkoff D, et al. Ischemic colitis in marathon runners: A case-based review. *J Emerg Med* 2006;30:321-326.
13. Baskin CR, Hinchcliff KW, DiSylvestro RA, et al. Effect of dietary antioxidant supplementation on oxidative damage and resistance to oxidative damage during prolonged exercise in sled dogs. *Am J Vet Res* 2000;61:886-891.
14. Kronfeld DS and Downey RL. Nutritional strategies for stamina in dogs and horses. *Proc Nutr Soc Aust* 1981;6:21-29.
15. Andrews FM, Sifferman RL, Bernard W, et al. Efficacy of omeprazole paste in the treatment and prevention of gastric ulcers in horses. *Equ Vet J Suppl* 1999;29:81-86.
16. Jenkins CC, DeNovo RC, Patton CS, et al. Comparison of effects of cimetidine and omeprazole on mechanically created gastric ulceration and on aspirin-induced gastritis in dogs. *Am J Vet Res* 1991;52:658-661.
17. Grandjean D, Crépin F, Paragon BM. The interest of smectite in acute diarrhea in sled dogs [in French]. *Recueil de Médecine Vétérinaire* 1992;168(5):323-329.
18. Swanson KS, Grieshop CM, Flickinger EA, et al. Supplemental fructooligosaccharides and mannanoligosaccharides influence immune function, ileal and total tract nutrient digestibilities, microbial populations and concentrations of protein catabolites in the large bowel of dogs. *J Nutr* 2002;132(5):980-989.
19. Mickelborough TD. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in physical performance optimization. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* (in press).

## QUALE APPROCCIO...

# La costipazione nel gatto



■ **Valérie Freiche, DMV, Dipl. ESV**  
Clinique Vétérinaire Alliance, Bordeaux, Francia

La Dr.ssa Freiche ha conseguito la laurea presso la National Veterinary School of Alfort, Francia, nel 1988. Dopo un internato in medicina interna all'Alfort, è stata nominata direttore del reparto di gastroenterologia dove è rimasta per 14 anni. Attualmente esercita a Bordeaux dove effettua consulenze in medicina interna, con particolare interesse per la gastroenterologia e l'endoscopia interventistica. Coautrice di un libro di testo in gastroenterologia recentemente pubblicato, presenta inoltre numerosi programmi di sviluppo professionale continuo per veterinari e possiede il diploma francese di specialista in medicina interna.

### ■ Introduzione

La costipazione è definita come "assenza o riduzione nella frequenza di defecazione" ed è molto più comune nel gatto rispetto al cane. Questo articolo offre una panoramica completa sulla diagnosi e il trattamento della condizione nel gatto. La costipazione felina può essere causata da una vasta gamma di disturbi (e l'eziologia differisce spesso dalle cause di stipsi nel cane) che comprendono problemi anatomici, metabolici e funzionali. La stasi prolungata delle feci nel colon esita nella progressiva disidratazione della materia fecale, che diventa molto secca, dura, e difficile da evacuare (1).

### PUNTI CHIAVE

- **Obesità, inattività, e dieta povera di fibre sono fattori predisponenti nella costipazione felina.**
- **Una delle cause più comuni di costipazione nel gatto è il megacolon idiopatico.**
- **L'eziologia può essere solitamente stabilita ottenendo un'anamnesi completa ed eseguendo una visita clinica. L'uso ripetuto dei lassativi senza una diagnosi eziologica non è consigliabile.**
- **Ulteriori indagini devono sempre iniziare con radiografie dell'addome e della pelvi.**
- **Nella maggior parte dei casi, un valido trattamento nutrizionale e l'integrazione con psyllium aiutano a prevenire la necessità di ripetute irrigazioni o interventi chirurgici del colon, anche in presenza di megacolon.**

È inoltre spesso presente un megacolon (definito come "distensione generalizzata del colon combinata con perdita di motilità") che può essere primario, o secondario a episodi ricorrenti di ritenzione fecale per varie cause. Ci sono due ragioni principali per sottoporre il gatto ad una visita:

- Un gatto con costipazione cronica ricorrente, e conseguente emissione intermittente di feci piccole e secche. Lo stato di salute dell'animale è solitamente buono, ma il gatto richiede regolarmente brevi ricoveri per svuotare il colon sotto sedazione.
- Un gatto in condizioni d'emergenza che richiedono obbligatoriamente ricovero, terapia intensiva immediata con fluidoterapia, e diagnosi eziologica rapida.

Possibili riscontri sono anche la dischezia (tenesmo con difficoltà a evacuare le feci) o la obstipazione cronica (intasamento fecale che impedisce la defecazione). Prima di proseguire, vale la pena di mostrare una breve sintesi degli aspetti fisiologici ed eziologici.

### ■ Fisiologia del colon

Il colon del gatto ha una lunghezza media di 30 cm. Le sue due funzioni principali sono:

- Assorbimento dell'acqua e degli elettroliti dal lume, che avviene nel colon prossimale.
- Deposito e periodica eliminazione delle feci, che avviene nel colon distale.

La muscolatura liscia longitudinale e circolare del colon fornisce la motilità e il tono. Tale motilità è regolata da ormoni gastrointestinali e dal sistema nervoso intrinseco



ed estrinseco del colon. Esistono due tipi di movimenti del colon: le contrazioni ritmiche segmentali "di rimescolamento", e le onde peristaltiche che spingono caudalmente la materia fecale.

Sebbene le contrazioni del colon siano passive (il sistema nervoso simpatico regola le contrazioni segmentali, mentre il sistema parasimpatico genera le contrazioni peristaltiche), la defecazione è un atto volontario controllato dal sistema nervoso centrale.

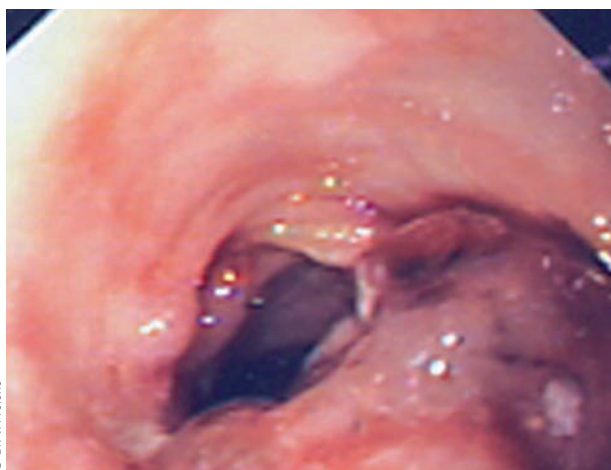
La concentrazione batterica nel colon è molto elevata:  $10^{10}$  microbi per grammo di materia fecale (l'intestino tenue distale ha solo  $10^4$  microbi/g) e include principalmente *enterobatteri*, *lattobacilli* e *streptococchi*, tutti anaerobi, che formano un ecosistema bilanciato coinvolto in varie reazioni enzimatiche. Fermentando i carboidrati e la fibra assunti con l'alimentazione, essi promuovono la produzione di acidi grassi a catena corta, acqua, idrogeno, metano e  $CO_2$ . Gli acidi grassi volatili rappresentano la fonte di energia migliore per i colonociti e costituiscono un substrato per la sintesi lipidica. La loro produzione induce un calo localizzato del pH, che riduce la ionizzazione degli acidi grassi a catena lunga e degli acidi biliari, che sono notoriamente irritanti e nocivi per la mucosa del colon. I batteri del colon aumentano inoltre la concentrazione di ioni ammonio eliminati nelle feci.

Il tempo di transito fisiologico medio dall'ingestione all'eliminazione varia da 12 a 24 ore, ma questo tempo può essere prolungato senza che l'animale ne sia danneggiato.

## ■ Etiologia

L'assenza o il rallentamento della progressione fecale lungo il colon, o la difficoltà a evacuare le feci, può originare da una varietà di lesioni. La **Tabella 1** riassume le principali cause di costipazione intermittente o cronica nel gatto, tra cui le più comuni sono la coprostasi cronica (intasamento fecale) e il megacolon (congenito, acquisito, post-traumatico, o idiopatico). Le lesioni endoluminali ostruttive o stenotiche sono più rare. I tumori del colon sono spesso ostruttivi alla diagnosi e causano solitamente stipsi (**Figura 1**)(1).

L'obesità, combinata con l'inattività o la mancanza di fibra alimentare, è un noto fattore predisponente. Durante un ricovero, anche i cambiamenti ambientali possono causare una costipazione temporanea e reversibile, e questa è peggiorata dalla disidratazione e dall'ipokaliemia, che a loro volta sono spesso associate alla costipa-



© Dr. V. Freiliche

**Figura 1.** Colonscopia eseguita su una gatta di 11 anni con vomito, anoressia, e tenesmo. Si può osservare ventralmente una lesione stenotica proliferativa intraluminal. L'istologia ha confermato la presenza di un carcinoma coloretale con prognosi sfavorevole.

zione! Le anomalie congenite (ad esempio aganglionosi (2) o perforazione anale con fistola retto-vaginale) sono rare e la comparsa dei segni clinici avviene subito dopo lo svezzamento. Anche le lesioni ossee e i disturbi neurologici lombosacrali o pelvici possono causare stipsi algica e/o secondaria ad alterazioni del canale pelvico.

La stenosi rettale post-infiammatoria può colpire animali di qualsiasi età, e seguire la diarrea acuta che può danneggiare lo sfintere anale.

## ■ Presentazione

Un gatto con esordio improvviso di costipazione, in assenza di cambiamenti dietetici o ambientali, giustifica una visita clinica approfondita. La costipazione può essere cronica o intermittente e passare inosservata per lunghi periodi se l'animale esce per sporcare e non dispone di una vaschetta per lettiera in casa. I segni clinici possono essere moderati (ad esempio coprostasi cronica) o gravi (ad esempio ostruzione del colon distale) e, a seconda della malattia causale, si possono osservare altri segni clinici, tra cui prostrazione, vomito (molto comune in questa specie, e secondo l'esperienza dell'Autore può essere l'unico segno alla presentazione), dimagrimento (a causa dell'anoressia persistente o di una neoplasia ostruttiva), disidratazione, anoressia, tenesmo, agitazione, espulsione di materia non-fecale (muco, sangue fresco), dolore addominale (1), anomalie comportamentali, distensione addominale, deformità perineale, e atonia anale.

**Tabella 1. Costipazione e disturbi della defecazione nel gatto: eziologia e incidenza. Le cause più comuni sono indicate in grassetto.**

Dieta	Corpi estranei	Ostruzione coloretale intrinseca
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mancanza di fibra alimentare</b></li> <li>• Apporto di acqua limitato</li> <li>• <b>Obesità</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ingestione di lettiera, pelo, frammenti di ossa, erba e altro materiale vegetale, eccetera, mescolati con le feci: più rara nel gatto rispetto al cane</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tumore coloretale</b></li> <li>• <b>Perforazione anale</b></li> <li>• Ernia perineale (rara)</li> <li>• Diverticolo rettale (raro)</li> <li>• Corpo estraneo (tricobezoari/corpi estranei lineari)</li> <li>• <b>Prolasso rettale</b></li> <li>• Intasamento del cieco</li> <li>• Stenosi coloretale</li> </ul>
Disturbi ambientali	Disturbi neurologici, neuromuscolari, lombosacrali, e sacrococcigei	Ostruzione coloretale estrinseca
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ricovero</b></li> <li>• <b>Stress</b></li> <li>• <b>Vaschetta per lettiera sporca</b></li> <li>• <b>Inattività</b></li> <li>• <b>Variazioni nell'habitat</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disautonomia</li> <li>• Lesione midollare lombosacrale (trauma, tumore, degenerazione)</li> <li>• <b>Sindrome della cauda equina</b></li> <li>• <b>Anomalie congenite (aganglionosi)</b></li> <li>• Anomalia congenita nel gatto di razza Manx</li> <li>• Ipotiroidismo (raro)</li> <li>• <b>Megacolon idiopatico</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Restringimento del canale pelvico</b></li> <li>• <b>Frattura</b></li> <li>• Linfadenopatia addominale caudale</li> <li>• Neoplasia uterina</li> </ul>
Cause iatrogene	Defecazione dolorosa	Disturbi metabolici o elettrolitici
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iatrogena (rara): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Calcio-antagonisti</li> <li>- Oppioidi</li> <li>- Anticolinergici</li> <li>- Benzodiazepine e fenotiazine</li> <li>- Diuretici</li> <li>- <b>Antistaminici</b></li> <li>- Fosfato di alluminio</li> <li>- Solfato di bario, ecc.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolore anale o perianale: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lesioni delle ghiandole anali (rare)</li> <li>- <b>Stenosi coloretale (post-infiammatoria)</b></li> <li>- Ferite o ascessi locali</li> </ul> </li> <li>• Dolore osteoarticolare: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pelvi</li> <li>- Anche</li> <li>- Arti posteriori</li> <li>- Altre anomalie ortopediche</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Disidratazione</b></li> <li>• <b>Ipokaliemia</b></li> <li>• Iperparatiroidismo (raro)</li> <li>• Ipercalcemia</li> </ul>

## ■ Diagnosi

I seguenti punti sono fondamentali per la raccolta dell'anamnesi e la visita clinica:

### • Anamnesi

Può essere utile per identificare i fattori scatenanti: ad esempio ingestione di ossa, precedente anamnesi di trauma pelvico (**Figure 2 e 3**), tipo di dieta, alterazione comportamentale, disoressia, disturbi locomotori (3,4).

La costipazione colpisce solitamente gatti di mezza età o anziani (4) e i fattori ambientali (numero di animali a contatto, introduzione di un nuovo gatto, ecc.) possono avere un ruolo importante. I proprietari osservano spesso che il gatto tenta di andare di corpo per qualche tempo

senza riuscire a produrre nulla, o sporca fuori della vaschetta a causa dei disturbi comportamentali prodotti dalla costipazione.

### • Visita clinica

La visita deve essere completa e includere una valutazione approfondita dell'addome: questo non è un problema nella maggior parte dei gatti, ma l'obesità può rendere difficile individuare gli organi interni. I linfonodi devono essere attentamente valutati e la zona anale ispezionata a fondo. La palpazione del colon (2) è fondamentale ed è necessario stimarne il diametro. Il colon è semplicemente pieno di feci compattate o disteso a causa di feci con diametro maggiore a quello del canale pelvico?

In caso di coprostasi, o di intasamento marcato, è talvolta possibile seguire il profilo del colon dalla giunzione ileocecolica fino al retto. È importante determinare se la coprostasi è generalizzata o se la ritenzione fecale è prossimale a una specifica sezione del colon (in questo caso la causa può essere una massa endoluminale localizzata o una lesione compressiva estrinseca). La tiroide deve sempre essere palpata, soprattutto nei gatti d'età superiore a 8 anni.

Il diametro del canale pelvico può essere stabilito con l'esame rettale, che va eseguito sotto sedazione. Esso permette anche di verificare la presenza di dolore o corpi estranei, e identificare eventuali lesioni sull'aspetto interno dell'anelo anale. Inoltre, consente di valutare la mucosa rettale, il canale pelvico e l'area perineale. Le ghiandole anali devono essere esaminate per rilevare l'eventuale presenza di ispessimenti, ascessi o secrezioni anomale. Al termine dell'esame, è necessario prelevare ed esaminare un campione di feci alla ricerca di tracce di sangue fresco, muco o melena.

Un esame neurologico e ortopedico può rivelare una delle cause specifiche di costipazione indicate nella precedente **Tabella 1**.

### ■ Criteri per il ricovero

Quando la costipazione o i disturbi della defecazione sono associati a una presentazione clinica più drammatica, può essere necessario il ricovero per consentire di attuare le procedure di terapia intensiva e una diagnosi eziologica. I segni clinici che giustificano il ricovero comprendono disidratazione, vomito, dimagrimento recente, tenesmo marcato o tentativi di defecazione improduttivi, sanguinamento rettale, palpazione rettale o addominale anomala, o una coprostasi che richiede un'irrigazione sotto sedazione.

### ■ Altri test diagnostici

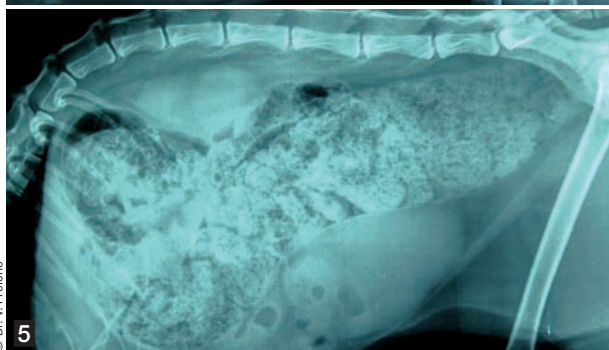
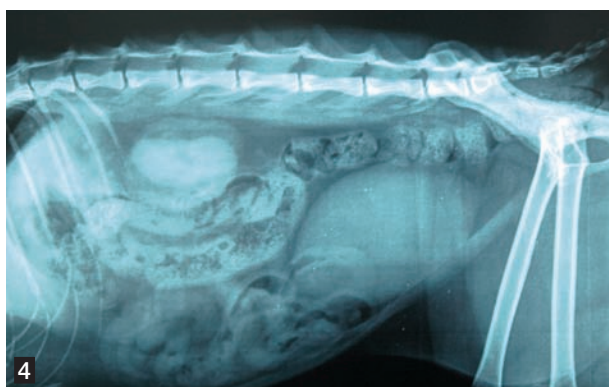
- Ematologia, profilo biochimico, e valutazione degli elettroliti permettono di ottimizzare il trattamento ed escludere le cause metaboliche di costipazione. I gatti con coprostasi o megacolon hanno spesso livelli uremici aumentati secondari a disoressia e disidratazione. Qualsiasi ipokaliemia deve essere corretta, indipendentemente dall'eziologia della costipazione.
- Le radiografie in proiezione ventrodorsale e laterale permettono di stabilire il diametro e qualsiasi irregolarità del canale pelvico, oltre a rivelare eventuali lesioni recenti o fratture pregresse guarite. Esse consentono anche di



© Dr. L. Couturier AZURNET

**Figure 2 e 3.** Pellicole radiografiche semplici di un gatto di 17 anni con costipazione cronica. L'animale era scomparso e al ritorno mostrava zoppia e difficoltà locomotorie. Fratture pregresse della pelvi avevano rimodellato il canale pelvico e causato marcata distensione del colon associata a grave coprostasi. Si notino la grave osteoartrosi dell'anca e la sublussazione sacro-pelvica.

**Figure 4 e 5.** Radiografie addominali semplici in proiezione laterale: la **Figura 4** mostra una coprostasi, mentre la **Figura 5** mostra un'evidenza di megacolon.



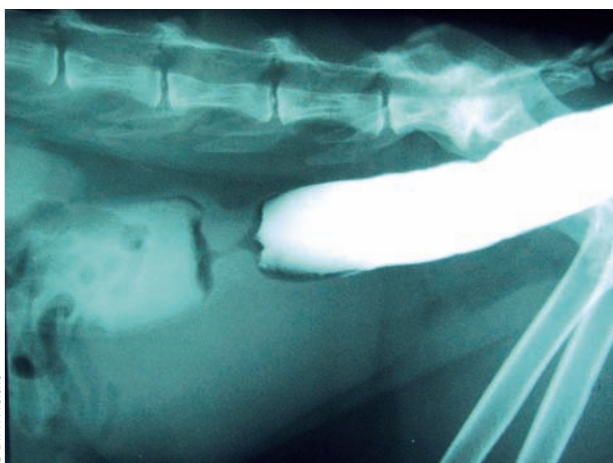
© Dr. V. Freiche

osservare materia fecale di densità anomala, sospetta deviazione o dilatazione del colon, presenza di grandi quantità di feci nel colon ascendente, masse compressive, o corpi estranei sospetti, potendo anche valutare l'entità della coprostasi. Si noti che per ottimizzare il trattamento e fornire una prognosi accurata, è importante distinguere la semplice coprostasi dal megacolon (**Figure 4 e 5**). Una recente pubblicazione ha stabilito i valori per la stima radiografica del diametro massimo del colon nel gatto con stipsi e con megacolon. Nel gatto normale o con costipazione, il rapporto tra diametro massimo del colon e lunghezza della 5<sup>a</sup> vertebra lombare deve essere <1,28. Un rapporto >1,48 è fortemente predittivo del megacolon (5).

La colonografia retrograda con mezzo di contrasto (dopo la rimozione di tutto il materiale fecale) permette di dimostrare qualsiasi dilatazione segmentale, massa endoluminale o corpo estraneo (**Figura 6**).

- L'ecografia addominale non è la tecnica di diagnostica per immagini migliore per l'identificazione accurata delle lesioni nel colon, dato che il canale pelvico non è facile da visualizzare e i gas nel presenti colon possono impedire la valutazione dell'intera area.

**Figura 6.** Colonografia eseguita in un gatto anziano che mostra collasso, anoressia, dimagrimento, disidratazione e costipazione. Il mezzo di contrasto delinea una sezione del colon di minor diametro che corrisponde a una lesione stenotica intraluminal. La densità del liquido nella vescica ottimizza il contrasto radiografico. La colonscopia e l'analisi di biopsie multiple hanno confermato la diagnosi di carcinoma del colon. La coprostasi è prossimale alla lesione ostruttiva, e questo esclude il megacolon. Un'attenta palpazione addominale durante la visita clinica avrebbe fornito una valida indicazione di questa localizzazione.



© Dr. V. Freiche

Tuttavia, l'ecografia può essere considerata se l'animale non può essere anestetizzato o quando è necessario distinguere tra una lesione infiammatoria e una neoplasia compressiva. Devono essere esaminati tutti gli organi adiacenti al colon, inclusi i linfonodi, la vescica e l'utero (nelle gatte non sterilizzate). Se viene identificata una massa, durante l'esame possono essere prelevati campioni citologici.

- La colonscopia, che permette la visualizzazione diretta della superficie mucosale, è una tecnica diagnostica a sé stante ed è indicata quando si sospetta una lesione endoluminale (2,4). Nel gatto, la preparazione è limitata a un'irrigazione con acqua calda sotto anestesia, che consente di evacuare facilmente le feci e ottimizza l'esame. In caso di lesione parietale del colon, più biopsie guidate endoscopicamente permettono di stabilire il tipo di infiltrato cellulare, forniscono una prognosi precisa e consentono la pianificazione del trattamento. Vi è scarsa correlazione tra l'aspetto macroscopico della lesione e i risultati dell'analisi istologica. Inoltre, non è possibile distinguere visivamente un tumore benigno da un carcinoma maligno o un linfoma.

Le anomalie macroscopiche rilevabili durante la colonscopia comprendono ispessimenti o variazioni di colore della mucosa, masse endoluminali o lesioni con aspetto displastico, e restringimento del lume. Una lesione del colon ascendente può causare stipsi, ma raramente causa dischezia. I disturbi della defecazione sono più comunemente associati a lesioni coloretali che coinvolgono il colon discendente, il retto o l'anello anale.

- L'elettromiografia (EMG) è indicata se i segni clinici suggeriscono un disturbo neuromuscolare lombo-sacrale, come ad esempio la sindrome della *cauda equina*.

## ■ Trattamento

L'approccio terapeutico al gatto con costipazione prevede tre capisaldi:

### 1- Trattamento medico

Ove possibile, il trattamento deve essere instaurato dopo aver identificato i fattori predisponenti e quindi basarsi sull'eziologia (come indicato nella **Tabella 1**).

Se non ci sono indicazioni assolute per la chirurgia, il trattamento medico deve essere sempre la prima opzione, e includere sia misure generali (cambiamenti nella dieta, correzione dell'equilibrio fluidico ed elettrolitico, miglioramento dell'igiene, sospensione di tutti i medicinali che

**Tabella 2. Lassativi ed emollienti per l'uso nel gatto.**

Lubrificanti	Osmotici	Emollienti
<ul style="list-style-type: none"><li>• Vaselina liquida: 2 ml PO due volte al giorno (<i>NB</i>: per la somministrazione al gatto non usare mai siringhe perché possono causare una polmonite lipidica)</li><li>• Maltosio, destrina, lecitina di soia, zuccheri, grassi animali e vegetali, più vitamina E: gel orale, una o due volte al giorno</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lattulosio: 0,5-1 ml/kg/die suddivisi in due dosi</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Crusca di frumento</li><li>• Parapsyllium polvere (1/2-1 cucchiaino da tè due volte al giorno)</li><li>• Parapsyllium semi (la compliance può essere difficile)</li></ul>
Stimolanti	Irrigazioni	Azione locale
<ul style="list-style-type: none"><li>• Bisacodile 5 mg: ½-1 compressa al giorno</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Utilizzare acqua tiepida (<i>NB</i>: evitare l'aggiunta di iodio povidone o l'uso di una soluzione saponosa, poiché irrita la mucosa del colon).</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sorbitolo (E420), sodio citrato (E331), sodio lauril solfoacetato: questi agenti agiscono localmente sul retto per osmosi e sono somministrati con una pipetta rettale</li></ul>

potrebbero essere causali, ecc.), sia misure più specifiche (quando l'origine della costipazione è stata stabilita).

Esistono varie classi di lassativi (**Tabella 2**) con meccanismi d'azione variabili (osmotici, lubrificanti, stimolanti, emollienti ecc.) (2), ma l'uso a medio o lungo termine di tali medicinali non è mai raccomandato prima di aver stabilito una diagnosi eziologica: irritano la mucosa coloretale e la loro efficacia diminuisce nel tempo.

L'irrigazione del colon è talvolta inevitabile, ma non deve essere ripetuta all'infinito. L'irrigazione è in grado di svuotare completamente il colon prima di istituire il trattamento medico o adottare nuove misure dietetiche, e prepara inoltre il gatto per la colonscopia. Come osservato in precedenza, non vi è alcun beneficio nell'aggiungere qualcosa all'acqua calda, e un additivo può persino irritare una mucosa già infiammata. Le irrigazioni devono essere somministrate con un tubo flessibile manovrato da un professionista esperto, con il gatto anestetizzato e intubato.

Gli agenti procinetici stimolano la muscolatura liscia del colon, ma non sono efficaci nei casi in cui la motilità è compromessa e sono controindicati in caso di occlusione parziale dell'intestino. L'unico farmaco di provata efficacia nel gatto è la cisapride (1). Purtroppo, non è più commercializzato in molti paesi, ma se disponibile può essere somministrato a dosi di 0,1-1 mg/kg PO ogni

8-12 ore. La prucalopride, un nuovo farmaco in fase di sperimentazione nell'uomo, non è autorizzato nel gatto, ma è stato utilizzato a 0,64 mg/kg in questa specie, determinando un aumento della defecazione entro la prima ora dalla somministrazione, senza alterare la consistenza fecale.

Si noti che una costipazione transitoria dovuta a diete non appropriate non giustifica un intervento terapeutico intensivo. In questo caso, un trattamento sintomatico consente il rapido ritorno alla normale funzione.

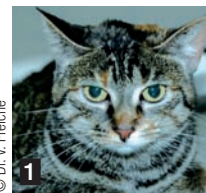
## 2- Trattamento chirurgico

La chirurgia è indicata in presenza di lesioni ostruttive del canale pelvico o di lesioni compressive non parietali, oppure quando nessuna delle misure mediche o dietetiche ha avuto successo (6). La chirurgia può essere necessaria se vi è stata una frattura pelvica con malunione (che richiede l'osteotomia della sinfisi pubica), per rimuovere corpi estranei, e per trattare lesioni compressive esterne al colon (ad esempio tumori addominali caudali, aderenze). Raramente, può essere necessaria una colotomia se non è possibile evacuare con l'irrigazione il contenuto indurito del colon.

La colectomia subtotala per una massa endoluminale o il megacolon (nei rari casi che non rispondono al trattamento medico e alle misure dietetiche) comporta la conservazione della giunzione ileocecocolica (1,7). La pro-

# Il gatto con stipsi: caso clinico

**Chestnut, gatta domestica a pelo corto di 2 anni sterilizzata, tabby (Figura 1) con vomito cronico e dischezia della durata di parecchi mesi. Nella settimana precedente la visita vomitava due volte al giorno e mostrava riduzione dell'appetito.**



## Anamnesi

Chestnut era stata trovata ferita in un bidone della spazzatura a un'età stimata di 4 settimane, e aveva mostrato difficoltà di deambulazione nelle prime settimane dopo l'adozione. Nell'abitazione non vi erano altri gatti conviventi. Nei mesi precedenti la visita, il proprietario aveva notato vomito e dischezia tre volte e aveva somministrato spesso lassativi (sorbitolo e sodio citrato tramite una pipetta rettale).

Il vomito (fluido gastrico e bile più volte al giorno, senza alcuna traccia di sangue) non era correlato all'apporto alimentare. Chestnut aveva libero accesso all'esterno, era negativa per FeLV e FIV, e veniva regolarmente vaccinata. La sua dieta recente era costituita da tonno, riso e fagiolini verdi.

## Visita clinica

- Le condizioni generali erano soddisfacenti (Punteggio della condizione corporea [BCS] = 3/5)
- Mantello opaco
- Temperatura rettale: 38,8 °C
- Disidratazione stimata al 5%
- Mucose di colore normale
- Tempo di riempimento capillare <2 secondi
- Auscultazione cardiopolmonare normale
- Gli organi addominali erano facilmente identificabili alla palpazione, non sono state rilevate anomalie a parte una dilatazione marcata del colon distale e la presenza di feci compattate, molto dure, estese per più di 20 cm lungo il colon

## Diagnosi differenziale

- Sindrome oclusiva o subocclusiva (secondaria a coprostasi nel senso più ampio del termine)
- Malattia metabolica e/o ipertiroidismo (vomito)
- Squilibrio fluidico ed elettrolitico (secondario al vomito)
- Disautonomia (improbabile data la coprostasi isolata)

## Ulteriori test diagnostici e risultati

- Profilo biochimico generale: azotemia pre-renale moderata (urea = 13,35 mmol/l, creatinina = 153 μmol/l)
- Profilo elettrolitico: ipokaliemia lieve (3,3 mmol/l), compensata con la somministrazione di 7,5 mEq di KCl in 250 ml di soluzione di Ringer lattato
- Livelli di tiroxina totale iniziale: entro i limiti normali (22 nmol/l)
- Le radiografie semplici del bacino (Figura 2) hanno dimostrato una dilatazione generalizzata del colon. Mancava un callo osseo visibile, ma il canale pelvico era deformato (verosimilmente a causa di una frattura acetabolare pregressa)
- Esame rettale sotto sedazione dopo la reidratazione e l'irrigazione del colon con acqua calda per evacuare tutto il materiale fecale (Figura 3): il diametro residuo del canale pelvico era <2,5 cm).
- Era stata programmata l'ecografia addominale se le altre indagini non avessero prodotto una diagnosi

## Diagnosi

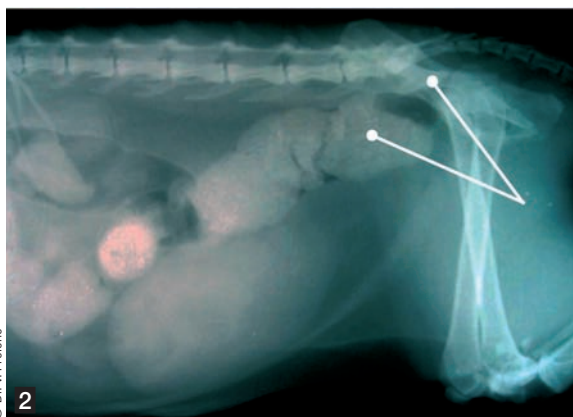
Megacolon secondario a trauma del canale pelvico, un risultato compatibile con l'anamnesi precedente di gravi difficoltà locomotorie all'epoca dell'adozione

## Trattamento

- Reidratazione
- Il diametro ridotto della pelvi suggeriva scarse probabilità di successo per il solo trattamento medico, per cui come opzione preferita sono state suggerite una colectomia subtotale seguita dalla sinfisiotomia correttiva, ma il proprietario ha rifiutato l'intervento chirurgico
- Aggiunta di psyllium in granuli alla dieta: 1 cucchiaino da tè al giorno nel cibo
- Lattulosio: 2 ml 2x/die per bocca

## Follow-up della terapia e progresso a lungo termine

- L'aggiunta di psyllium in granuli al cibo comportava problemi in termini di appetibilità, ed è stata scelta una dieta commerciale con crocchette ad alto contenuto in fibra\* (fibra grezza 2,9%).
- Dopo pochi giorni, Chestnut è riuscita a espellere spontaneamente le feci (Figura 4). Dopo 3 anni è in ottimo stato di salute generale, non vomita, e produce feci che sono lunghe e strette, ma di consistenza normale. Non ci sono state recidive della coprostasi.



**Figura 2.** Radiografia addominale in proiezione laterale che mostra la disparità tra il diametro del canale pelvico e quello dell'intero colon (indicato dalla freccia).

**Figura 3.** Feci prodotte durante il ricovero.

**Figura 4.** Feci prodotte 3 settimane dopo l'introduzione della dieta ricca di fibra. Si notino la maggiore consistenza e l'aumento nel volume delle feci.

gnosi è generalmente buona, a parte il rischio di deiscenza, che è alto date le forti concentrazioni batteriche nel sito chirurgico.

L'antibiotico ideale per il periodo postoperatorio immediato è una combinazione di metronidazolo e cefalessina, ed è raccomandata la reintroduzione del cibo il prima possibile. La frequenza di defecazione aumenta nelle prime settimane dopo l'intervento e sono spesso prodotte feci più morbide, sebbene la continenza fecale resti normale.

### 3- Misure dietetiche

Arricchire la dieta con fibre aiuta a regolare il transito nel gatto con stipsi ed è spesso essenziale per evitare la necessità di una colectomia.

Esistono due forme principali di fibra:

- La fibra insolubile stimola la motilità del colon ed è scarsamente degradata o per nulla influenzata dai batteri enterici. La cellulosa, assieme ad altri tipi di fibra insolubile, può assorbire grandi quantità d'acqua che aumentano il volume fecale. Si noti che questo tipo di fibra riduce

la digeribilità globale della razione e non deve quindi essere usata indiscriminatamente.

- La fibra solubile, come ad esempio polpa di barbabietola da zucchero, pectine di frutta, psyllium e gomma di guar, ha la capacità di trattenere l'acqua ed è facilmente fermentata dai batteri dell'intestino tenue. Lo psyllium in polvere (in forma di granuli o incorporato in un mangime secco) è molto utile per il trattamento del gatto con stipsi. L'attività batterica e la fermentazione hanno un effetto positivo molto benefico sulla mucosa del colon, grazie alla liberazione di acidi grassi a catena corta che rappresentano una fonte di energia per i colonociti, e sono anche coinvolti nella regolazione della motilità del colon. Si noti che, se somministrata in quantità eccessiva, la fibra solubile può rendere molli le feci.

Singoli gatti possono mostrare variazioni significative nella risposta alla fibra ed è quindi importante regolare la quantità fornita su base individuale. Uno studio recente ha documentato il successo del trattamento a lungo termine di 15 gatti usando una dieta secca arricchita con psyllium. Alcuni gatti erano affetti da megacolon ed episodi ricorrenti di costipazione che non avevano risposto ad altri trattamenti medici (8).

## Riferimenti

1. Little S. Constipation in cats. In *Proceedings WSAVA-FASAWA World Congress Korea 2011*;669-671.
2. Washabau RJ and Holt DE. Diseases of the large intestine. In: Ettinger SJ and Feldman EC, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:1378-1408.
3. Harkin KR. Constipation, tenesmus, dyschezia and fecal incontinence. In: Ettinger SJ and Feldman EC, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:144-147.
4. Jergens AE and Zoran DL. Diseases of the colon and rectum. In: Hall EJ, Simpson JW and Williams DA, eds. *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology*. 2<sup>nd</sup> ed. Gloucester, BSAVA, 2005:203-212.
5. Trevail T, Gunn-Moore D, Carrera I, et al. Radiographic diameter of the colon in normal and constipated cats and in cats with megacolon. *Vet Radiol Ultrasound* 2011;52(5), 516-520.
6. White RN. Surgical management of constipation. *J Feline Med Surg* 2002;4:129-138.
7. Bright RM. Idiopathic megacolon in the cat: Subtotal colectomy with preservation of the ileocolic valve. *Vet Med Rep* 1991;3:183, 186-187.
8. Freiche VG, Houston D, Weese H, et al. Uncontrolled study assessing the impact of a psyllium-enriched extruded dry diet on fecal consistency in cats with constipation. *J Feline Med Surg* 2011;13:903-911.

# Il microbioma gastrointestinale canino in condizioni di salute e di malattia



## ■ Jan Suchodolski, Dr. med.vet, PhD, Dipl. ACVM

Department of Small Animal Clinical Sciences, Texas A&M University, Stati Uniti

Il Dr. Suchodolski si è laureato all'Università di Medicina veterinaria di Vienna, Austria. Ha conseguito il PhD in Microbiologia veterinaria presso la Texas A&M University con un lavoro sui marcatori molecolari nella valutazione del microbioma intestinale canino. È membro certificato in Immunologia dell'American College of Veterinary Microbiologists (ACVM) ed è attualmente Clinical Assistant Professor e Associate Director del Gastrointestinal Laboratory alla Texas A&M University. Le sue ricerche si focalizzano sulla valutazione della funzione gastrointestinale, sui patogeni gastrointestinali e sull'ecologia microbica intestinale, con enfasi particolare su probiotici e prebiotici e sulle modalità con cui i patogeni intestinali alterano il microbiota intestinale.



## ■ Kenneth Simpson, BVM&S, PhD, Dipl. ACVIM, Dipl. ECVIM-CA

College of Veterinary Medicine, Cornell University, New York State, Stati Uniti

Il Dr. Simpson si è laureato alla Royal (Dick) School of Veterinary Studies, University of Edinburgh, nel 1984, prima di ottenere il PhD presso la University of Leicester. È stato poi docente presso il Royal Veterinary College di Londra prima di trasferirsi alla Cornell University nel 1995. Nel 2007 è stato nominato Professor of Medicine presso la Cornell. Il suo interesse principale è l'interazione tra batteri e ospite che esita in malattia infiammatoria cronica e cancro, con l'obiettivo di tradurre efficacemente gli studi condotti in laboratorio in una miglior diagnosi della malattia per migliorare la terapia e infine la profilassi, sia negli animali che nell'uomo.

## PUNTI CHIAVE

- I progressi nella microbiologia hanno rivelato un microbiota gastrointestinale molto più abbondante, diversificato e complesso di quanto si ritenesse in precedenza, usando metodi colturali.
- L'odierna microbiologia coltura-indipendente, basata sulla rilevazione delle firme molecolari dei batteri come ad esempio i geni dell'rRNA 16S e 23S, consente una valutazione approfondita della presenza e localizzazione dei batteri nell'intestino.
- Il microbiota intestinale ha un ruolo chiave nel mantenimento della salute e dell'immunità.
- Le disbiosi, ovvero gli squilibri nel microbiota intestinale, sono sempre più associate alla malattia intestinale infiammatoria.
- I metodi coltura-indipendenti hanno permesso la scoperta di batteri invasivi a livello mucosale nei cani affetti dalla colite granulomatosa.
- Una combinazione di disbiosi e suscettibilità dell'ospite può influenzare la risposta agli antibiotici osservata nei cani con enteropatie responsive agli antibiotici.
- Chiarire i fattori che modellano il microbioma intestinale offrirà nuove opportunità per gli interventi preventivi e terapeutici.

## ■ Introduzione

Il microbiota intestinale è definito come l'insieme di tutti i microrganismi viventi (batteri, funghi, protozoi e virus) che popolano il tratto gastrointestinale (GI). La parola microflora è spesso usata nei libri di testo più datati, ma il termine più appropriato è microbiota (dalla parola *bios* che in greco antico significa "vita").

Fino a pochi anni fa, la coltura era il metodo principale utilizzato per identificare i batteri che abitano il tratto GI del cane, e questa tecnica produce ancora risultati utili quando impiegata per il rilevamento di specifici enteropatogeni (ad esempio *Salmonella* e *Campylobacter jejuni*). Tuttavia, è ormai ben noto che la maggior parte dei microbi intestinali presenti nel tratto GI sfugge alla rilevazione usando i metodi colturali (1). Un nuovo metodo molecolare, noto come sequenziamento dell'rRNA 16S, permette di identificare i batteri in modo molto più affidabile usando un approccio coltura-indipendente. Il DNA batterico viene estratto da un campione intestinale, quindi il gene 16S dell'rRNA viene amplificato ed elaborato tramite PCR usando un sequenziatore a flusso elevato, che consente un'identificazione più completa dei batteri presenti nel campione (**Figura 1**). Tali studi molecolari hanno rivelato che il tratto GI del cane ospita un ecosistema microbico molto complesso, denominato microbioma intestinale, costituito da diverse centinaia di generi

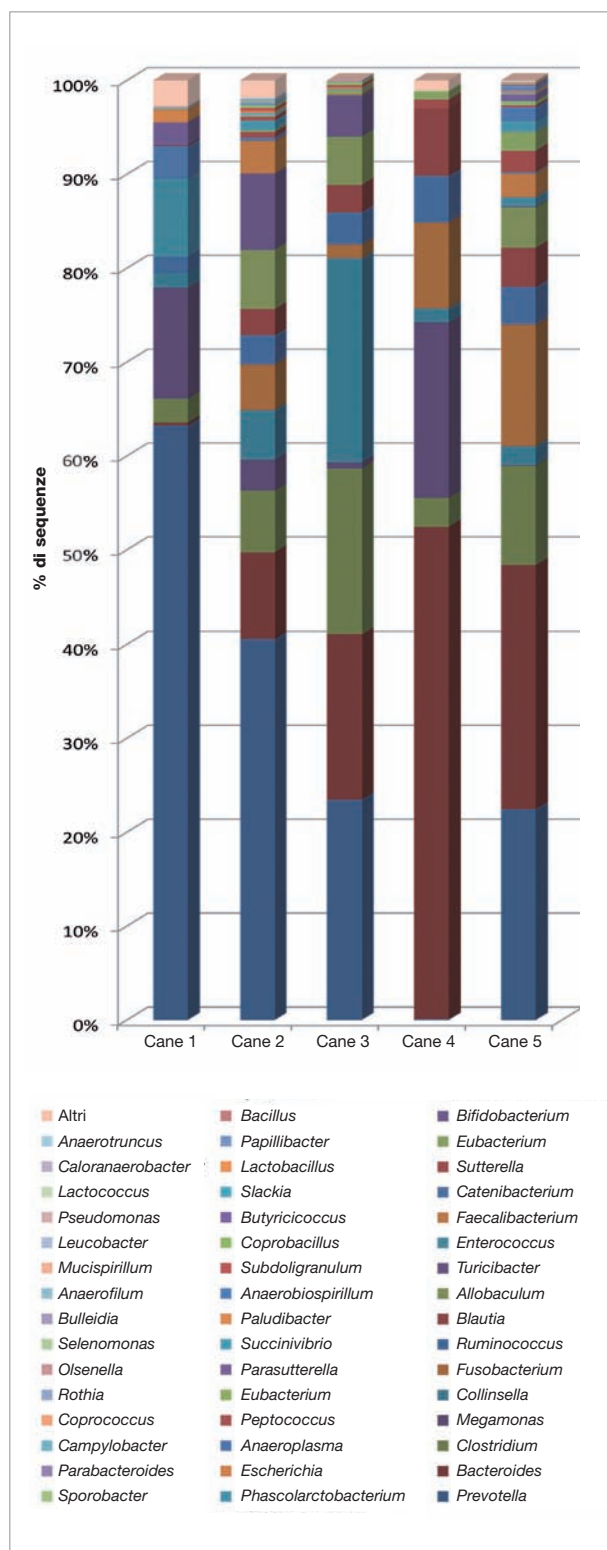


batterici differenti, e probabilmente da più di mille filotipi batterici (2). È stato stimato che il microbioma intestinale include una quantità di cellule microbiche circa 10 volte superiore ( $10^{12}$ - $10^{14}$ ) rispetto al numero di cellule dell'ospite, e che il pool genico microbico è 100 volte maggiore rispetto al pool genico dell'ospite. Sta emergendo che questo ecosistema microbico fortemente complesso svolge un ruolo cruciale nella regolazione della salute e dell'immunità dell'ospite, come dimostrato in vari studi nell'uomo, su modelli animali, e (più recentemente) nel cane e nel gatto (1).

Si ritiene che i metaboliti microbici prodotti dal microbioma residente siano una delle forze motrici più importanti alla base della coevoluzione del microbiota GI e del rispettivo ospite (**Tabella 1**). I microbi intestinali avvantaggiano l'ospite in diversi modi. Per esempio, agiscono come barriera difensiva contro i patogeni transitori, facilitano la scomposizione dei nutrienti e l'acquisizione dell'energia dalla dieta, forniscono i metaboliti nutrizionali per gli enterociti, e svolgono un ruolo cruciale nella regolazione del sistema immunitario dell'ospite. Al contrario, vari disturbi GI sono stati associati ad alterazioni nella composizione (disbiosi) del microbiota intestinale del cane, come ad esempio le enteropatie croniche e la colite granulomatosa nei Boxer.

### ■ Il microbiota GI dei cani sani

Come già detto, l'analisi filogenetica molecolare del gene 16S dell'rRNA batterico ha creato un inventario più dettagliato dei gruppi batterici presenti nel tratto GI, rivoluzionando la nostra comprensione della complessa ecologia intestinale. I batteri aerobici sono presenti in percentuali relativamente maggiori nell'intestino tenue, mentre l'intestino crasso ospita quasi esclusivamente batteri anaerobi o anaerobi facoltativi. I phyla batterici *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, e *Fusobacteria* costituiscono circa il 99% dell'intero microbiota intestinale nel cane (2,3). Questi phyla possono essere suddivisi filogeneticamente in numerose famiglie e generi batterici (**Figura 1**). *Helicobacter spp.* sono il gruppo principale reperibile nello stomaco del cane. L'intestino tenue ospita principalmente *Clostridia*, *Lactobacillales* e *Proteobacteria*, mentre *Clostridiales*, *Bacteroides*, *Prevotella* e *Fusobacteria* dominano nell'intestino crasso. Il phylum *Firmicutes* comprende molti gruppi batterici filogeneticamente distinti, i cosiddetti cluster di *Clostridium*. Si ritiene che questi gruppi (ad esempio *Ruminococcus spp.*, *Faecalibacterium spp.*, *Dorea spp.*), assieme a *Bacteroidetes* e *Actinobacteria* (*Bifidobacterium spp.*) siano importanti produttori di metaboliti (ad esempio acidi grassi a



**Figura 1.** Generi batterici predominanti osservati in campioni fecali di cinque cani sani. I dati sono stati ricavati dal sequenziamento a flusso elevato del gene 16S dell'rRNA (22). Si noti come il tipo e il numero dei gruppi batterici variano tra i singoli cani.

**Tabella 1. Metaboliti di origine microbica nel tratto GI.**

Prodotti finali del metabolismo	Attività metaboliche del microbiota intestinale	Effetto sulla salute dell'ospite
Propionato, acetato, butirato	Fermentazione dei carboidrati	Contrasto all'infiammazione, fonte di energia per gli enterociti, regolazione della motilità intestinale, miglioramento della barriera alla permeabilità intestinale
Acido retinoico (derivato della vitamina A)	Sintesi vitaminica	Importante per la generazione dei linfociti T regolatori periferici
Vitamina K2, B12, biotina, folato	Sintesi vitaminica	Importanti cofattori per diverse vie metaboliche
Ceramide	Induce la degradazione della sfingomielina tramite la sfingomielinasi alcalina	Ruolo significativo nell'apoptosi e nella prevenzione della displasia epiteliale intestinale e dell'oncogenesi
Indolo	Degradazione dell'aminoacido triptofano	Aumenta la resistenza delle giunzioni occludenti delle cellule epiteliali e attenua gli indicatori dell'infiammazione
Acidi biliari secondari (colato/desossicolato)	Deconiugazione/deidrossilazione degli acidi biliari	Assorbimento intestinale dei grassi
Taurina	Deconiugazione batterica degli acidi biliari	Facilita l'assorbimento dei grassi dal tratto GI, importante per il metabolismo epatico
Ossalil-CoA decarbossilasi	Degradazione dell'ossalato attraverso l'ossalil-CoA decarbossilasi	Riduzioni nell'enzima di degradazione dell'ossalato, con rischio aumentato di urolitiasi da ossalato di calcio
Ammoniaca	Decarbossilazione, deaminazione degli aminoacidi	Aumenti associati all'encefalopatia
D-lattato	Fermentazione dei carboidrati	Aumenti associati all'encefalopatia

catena corta, indolo) che hanno un impatto positivo diretto sulla salute dell'ospite (**Tabella 1**).

Di particolare nota è che ogni animale ospita un profilo microbico realmente unico e individuale. Queste differenze nella composizione batterica tra i singoli animali possono spiegare, in parte, la risposta fortemente individualizzata osservata negli approcci terapeutici che sono stati progettati per modulare il microbiota intestinale.

Oltre a conoscere l'inventario dei batteri GI, è importante considerare la loro distribuzione all'interno del lume intestinale e nella mucosa. La distribuzione regionale e spaziale dei batteri all'interno del tratto GI può essere analizzata a livello molecolare mediante dosaggi di ibridazione fluorescente *in situ* (FISH). Lo stomaco normale del cane ospita solitamente abbondanti quantità di *Helicobacter spp.* che colonizzano la mucosa superficiale, le ghiandole gastriche, e le cellule parietali (**Figura 2**) (4,5). Anche la mucosa dell'intestino crasso è sede di un gran numero di batteri associati alla mucosa, compreso *Helicobacter spp.*, mentre si osservano pochissimi batteri associati alla mucosa dell'intestino tenue (**Figura 2**). Oltre allo stomaco, dove si osservano spesso *Helicobacter* intramucosali, i batteri invasivi a livello mucosale sono assenti nell'intestino tenue e nell'intestino crasso sani.

Sebbene la letteratura recente abbia iniziato a fornire un solido quadro della composizione e distribuzione spaziale del microbiota GI del cane, sono necessari ulteriori studi per svelare le associazioni patologiche e le alterazioni funzionali negli stati di salute e di malattia.

### ■ Il microbiota negli stati di immunità e di salute

Un ecosistema microbico bilanciato è fondamentale per una salute ottimale. Il microbiota fisiologico stimola il sistema immunitario, contribuisce a contrastare l'invasione degli enteropatogeni, e offre benefici nutrizionali all'ospite (**Tabella 1**). Il microbiota residente è importante nello sviluppo della struttura fisiologica dell'intestino. Per esempio, gli animali gnotobiotici mostrano un'architettura mucosale alterata (ad esempio numero ridotto di follicoli linfoidi, villi più piccoli). Il microbioma nelle prime fasi di vita è cruciale per instaurare la tolleranza orale e prevenire l'esordio di risposte immunitarie non appropriate contro gli antigeni batterici e alimentari, che sono state associate all'infiammazione GI cronica.

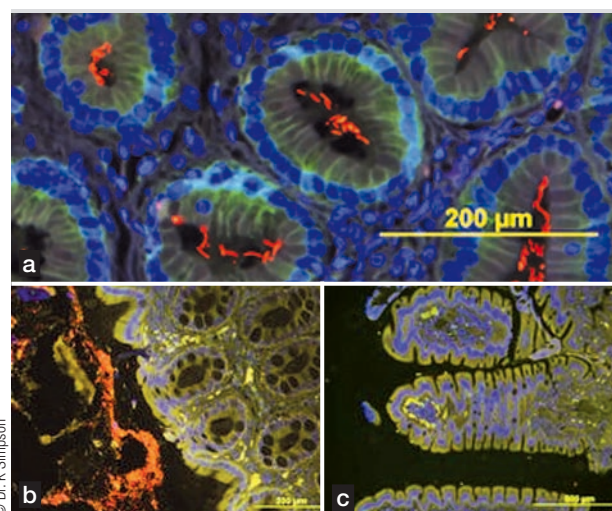
Esiste un "dialogo" costante tra batteri intestinali e sistema immunitario dell'ospite, che si ritiene mediato da una combinazione di metaboliti microbici e molecole di super-

ficie che attivano i recettori immunitari innati (ad esempio, i recettori tipo Toll o TLR) nel rivestimento intestinale. Il microbiota intestinale residente è anche una componente vitale del sistema di barriera intestinale che protegge l'ospite dai patogeni invasivi, nonché dai prodotti microbici nocivi (ad esempio le endotossine). Ne sono esempio, fra l'altro, la competizione per i nutrienti e per i siti di adesione mucosale, nonché la creazione di un ambiente fisiologicamente restrittivo per le specie batteriche non residenti (ad esempio, secrezione di antimicrobici, alterazioni del pH intestinale, produzione di idrogeno solforato).

Il colon del cane ospita quasi esclusivamente batteri anaerobi o anaerobi facoltativi. Come mostrato nella **Figura 1**, i gruppi batterici predominanti nel colon appartengono al gruppo *Prevotella/Bacteroides* e ai cluster di *Clostridium* (ad esempio *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Faecalibacterium spp.*) (2). Alcune delle principali fonti di nutrienti per i batteri sono i carboidrati complessi, compreso il muco intestinale, l'amido, e la fibra alimentare come ad esempio la pectina e l'inulina. La fermentazione di questi substrati esita principalmente nella produzione di acidi grassi a catena corta, come ad esempio acetato, propionato, e butirato, assieme ad altri metaboliti che sono importanti fonti di energia per l'ospite. Gli acidi grassi a catena corta sono importanti fattori di crescita per le cellule epiteliali intestinali, hanno proprietà immunomodulanti, possono inibire l'iperproliferazione dei patogeni attraverso la modulazione del pH del colon, e influenzano inoltre la motilità intestinale (6). Il butirato protegge dalla colite attraverso la riduzione del danno ossidativo a carico del DNA e attraverso l'induzione dell'apoptosi delle cellule con danneggiamento del DNA. L'acetato ha mostrato di modulare positivamente la permeabilità intestinale, diminuendo in tal modo la migrazione sistemica delle endotossine derivate dal microbiota intestinale (6). Inoltre, studi recenti di metabolica suggeriscono che membri diversi del microbiota intestinale producano vari altri metaboliti immunomodulatori (ad esempio, istamina, indolo). Per esempio, alcuni studi *in vitro* hanno mostrato che l'indolo di origine microbica diminuisce l'espressione di IL-8, induce l'espressione dei geni della mucina, e aumenta anche l'espressione genica che rafforza la resistenza delle giunzioni occludenti (7).

### ■ Il microbiota nei cani con malattia GI

Come specificato in precedenza, il microbiota residente è un importante motore per l'immunità dell'ospite. È verosimile che variazioni nella composizione del microbiota (disbiosi) abbiano un impatto significativo sulla salute dell'ospite. Questi effetti possono manifestarsi nel tratto GI, ma data l'importanza del microbiota del tessuto linfoide associato all'intestino (GALT) gli effetti della disbiosi intestinale possono

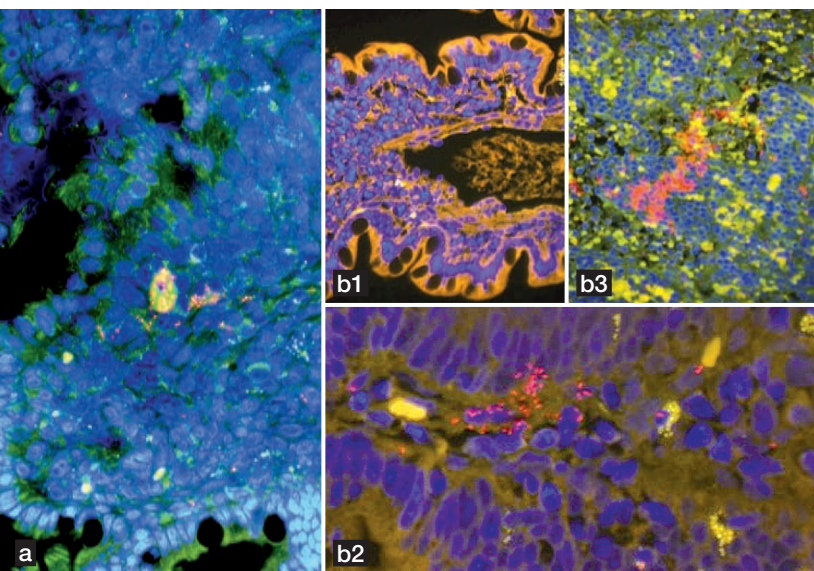


© Dr. K. Simpson

**Figura 2.** La distribuzione spaziale dei batteri nell'intero tratto GI sano può essere analizzata attraverso l'analisi FISH, dove i batteri assumono una colorazione rossa, mentre i nuclei diventano blu. Lo stomaco normale del cane ospita spesso abbondanti quantità di *Helicobacter spp.* che colonizzano la mucosa superficiale, le ghiandole gastriche, e le cellule parietali (a). La mucosa dell'intestino crasso ospita inoltre grandi quantità di batteri associati alle mucose (b). Nell'intestino tenue si rilevano quantità molto limitate di batteri mucosali (c).

**Tabella 2. Disturbi associati ad alterazioni del microbioma intestinale.**

Disturbo	Specie colpite
Diarrea emorragica acuta	Cane
Dermatite atopica	Uomo, modelli murini, cane
Autismo	Uomo
Urolitiasi da ossalato di calcio (CaOx)	Cane
Diabete mellito di tipo II	Uomo, modelli di roditori
Malattia intestinale infiammatoria	Uomo, modelli di roditori, cane, gatto
Sindrome dell'intestino irritabile	Uomo
Sindrome metabolica	Modelli di roditori
Obesità	Modelli murini
Diarrea da stress	Uomo, modelli di roditori, cane
Stress, ansia, comportamenti correlati alla depressione	Modelli murini



**Figura 3.** Rilevazione *in situ* dei batteri invasivi associati alla colite granulomatosa e all'ileite:

**a.** *E. coli* invasivi nel colon di un Boxer affetto da colite granulomatosa.

**b.** Presenza di batteri (rossi) in un vaso chilifero dilatato (b1), un villo (b2) e un linfonodo mesenterico (b3) di un Bichon à poil frisé di 7 anni con ileite piogranulomatosa. Colorazione istochimica dell'intestino e del linfonodo regionale con acido periodico di Schiff (PAS). La colorazione acido-resistente e quella di Gram erano negative.

avere un impatto di vasta portata sui sistemi organici extra-intestinali (**Tabella 2**).

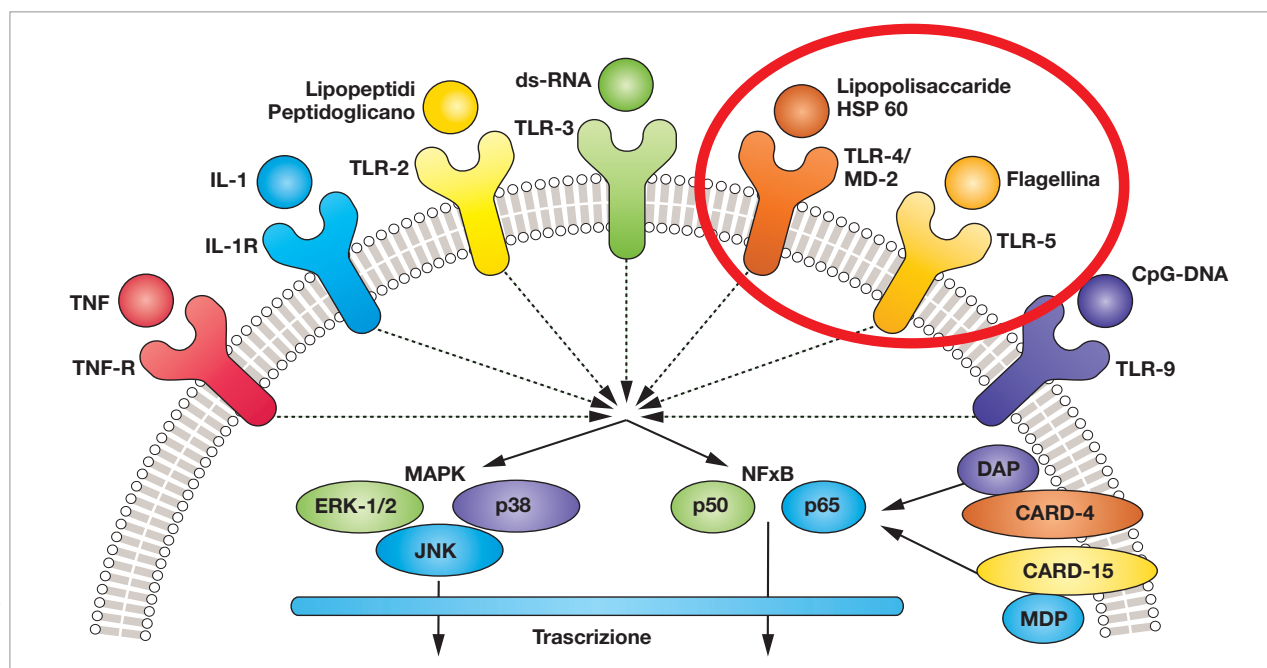
### Le enteropatie associate ai batteri invasivi a livello mucosale

L'applicazione dell'analisi basata sulle sequenze del gene 16S dell'rRNA, in combinazione con i dosaggi FISH, ha permesso la scoperta di batteri invasivi nella mucosa del colon di Boxer affetti da colite granulomatosa (8). Il confronto fra le librerie del gene 16S dell'rRNA, prima e dopo la remissione indotta dagli antibiotici, ha rivelato un arricchimento significativo nelle sequenze Gram-negative con la massima somiglianza per *E. coli* e *Shigella*. L'analisi *in situ* con sonde FISH per *E. coli* ha mostrato cluster multifocali di batteri invasivi all'interno dei macrofagi. Studi successivi hanno mostrato che anche la colite granulomatosa nei Bouledogue Français è associata a *E. coli* invasivi a livello mucosale. L'eradicazione degli *E. coli* invasivi nei cani di razza Boxer e Bouledogue Français affetti da colite granulomatosa è correlata con la remissione dalla malattia, da cui si deduce una relazione causale (9). I tipi di *E. coli* isolati dai cani Boxer assomigliano a quelli associati alla malattia di Crohn nell'uomo (8,10). La malattia intestinale infiammatoria tra le varie specie è sempre più considerata coinvolgere un'interazione tra il microambiente intestinale (principalmente batteri e costituenti dietetici), la suscettibilità gene-

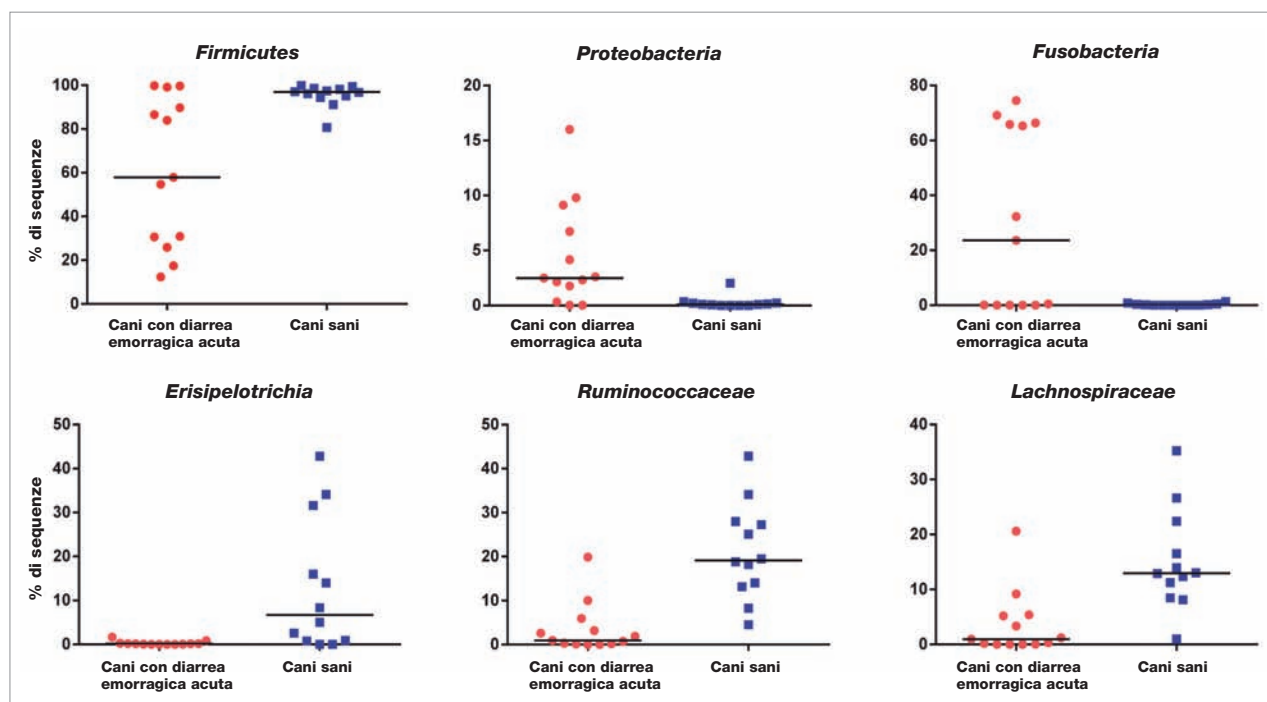
tica dell'ospite, il sistema immunitario, e "fattori scatenanti" ambientali dell'infiammazione intestinale (10,11). La predisposizione di Boxer e Bouledogue Français per la colite granulomatosa associata a *E. coli* suggerisce che questi animali possano nascondere un difetto genetico o carenze che compromettono la loro capacità di eliminare gli *E. coli* invasivi. Batteri invasivi possono essere inoltre coinvolti nella malattia intestinale infiammatoria granulomatosa e neutrofila, in altre razze e altre regioni dell'intestino (**Figura 3**). Data l'associazione sempre più accettata tra malattia intestinale infiammatoria granulomatosa e neutrofila e agenti infettivi, sembra prudente effettuare test specialistici per batteri e funghi prima di considerare qualsiasi forma di trattamento immunosoppressivo.

### Le enteropatie responsive agli antibiotici in assenza di batteri invasivi a livello mucosale

Storicamente, i cani con segni di malattia GI cronica ma senza ostruzione intestinale, che si risolveva con la terapia antimicrobica, ricevevano una diagnosi di iperproliferazione batterica idiopatica dell'intestino tenue" (12,13). Tuttavia, una volta dimostrato che il numero totale di batteri in questi cani era simile a quello dei cani sani e di quelli affetti da enteropatie responsive agli steroidi o insufficienza pancreatica esocrina (14,15), è stato coniato il termine "enteropatia responsiva agli antibiotici" per descrivere questa sindrome. Alcune razze, come il Pastore Tedesco, sembrano predisposte alle enteropatie responsive agli antibiotici (13). I riscontri istopatologici nel Pastore Tedesco e in altri cani con enteropatie responsive agli antibiotici sono stati spesso segnalati come normali o suggestivi di una lieve malattia intestinale infiammatoria linfoplasmocellulare. In assenza di infiammazione marcata o di batteri invasivi, le ragioni per la risposta agli antibiotici restano oscure. Studi recenti in cani con enteropatie croniche hanno implicato anomalie nel sistema immunitario innato che potrebbero amplificare le risposte infiammatorie al microbiota residente. I recettori tipo Toll (TLR) sono recettori transmembrana che hanno un ruolo chiave, sia nel sistema immunitario che del tratto digerente. I polimorfismi in TLR-5 (che riconosce la flagellina, una proteina che forma il filamento nei flagelli batterici), assieme alla maggiore espressione di TLR-4 e minore espressione di TLR-5, sono stati dimostrati nel Pastore Tedesco quando confrontato a levrieri sani (**Figura 4**) (16,17). Inoltre, sono stati identificati quattro polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) non sinonimo nel gene NOD2 del cane (17) e questa situazione era significativamente più frequente nei cani con malattia intestinale infiammatoria rispetto ai soggetti di controllo. Questi risultati interessavano inoltre razze diverse dal Pastore Tedesco (18). La recente dimostrazione che i polimorfismi in TLR-5 conferiscono iper-responsività alla flagellina, suggerisce che la risposta agli antibiotici osservata nel



**Figura 4.** La suscettibilità dell'ospite e il microbiota intestinale interagiscono per promuovere l'infiammazione intestinale. I recettori tipo Toll (TLR) sono recettori transmembrana che hanno un ruolo chiave, sia nel sistema immunitario che nel tratto digerente, dato che riconoscono le proteine estranee e attivano le risposte cellulari immunitarie. I polimorfismi nei geni TLR-4 e TLR-5 sono significativamente associati alla malattia intestinale infiammatoria nel Pastore tedesco. La segnalazione batterica attraverso il gene TLR-5 aberrante ha mostrato di causare iper-reattività alla flagellina.



**Figura 5.** Differenze tra i principali gruppi batterici, in campioni fecali di cani sani e di cani con diarrea emorragica acuta. I dati sono stati ricavati dal sequenziamento a flusso elevato del gene 16S dell'rRNA (22). I risultati indicano una disbiosi pronunciata nei cani con diarrea, dato che la maggior parte del microbiota normale viene depleta durante la malattia. Queste alterazioni sono accompagnate molto probabilmente da riduzioni dei benefici metaboliti di origine microbica, anche se fino ad oggi la portata delle conseguenze metaboliche non è stata esaminata in modo approfondito.

Pastore Tedesco sia dovuta alla riduzione della flagellina intraluminale (19). L'analisi indipendente dalla coltura del microbiota intestinale del Pastore Tedesco affetto da enteropatie croniche indica quantità aumentate di *Lactobacilli* rispetto ai levrieri sani (16). Resta da chiarire il rapporto tra disbiosi, malattia clinica, e risposte infiammatorie potenziate.

Risposte cliniche positive alla tilosina sono state inoltre segnalate in sottoinsiemi di cani con enteropatie croniche (20). Nel cane è stato analizzato il microbiota dell'intestino tenue dopo la somministrazione di tilosina, fornendo potenziali indizi sugli effetti di questo antibiotico sui microbi intestinali (21).

### ■ Conclusione

Le alterazioni microbiche documentate nei cani con malattia GI cronica sono paragonabili a quelle osservate nelle varie specie, dove un mutamento del microbioma da *Firmicutes* Gram-positivi (ad esempio *Clostridiales*) a batteri Gram-negativi costituiti prevalentemente da *Proteobacteria* (*Enterobacteriaceae* comprese), è correlato all'infiammazione intestinale (10,22-24). Questa deplezione di gruppi di commensali può compromettere la capacità dell'ospite di

modulare negativamente la risposta immunitaria intestinale aberrante, poiché molti fra questi gruppi di batteri secernono metaboliti che hanno proprietà antinfiammatorie dirette (24). Tuttavia, in questo momento, il rapporto tra alterazioni microbiche e infiammazione non è ben compreso. La disbiosi è causa o conseguenza dell'infiammazione? L'enterite acuta nel cane è associata alla disbiosi, soprattutto alle deplezioni di gruppi batterici che sono importanti produttori di acidi grassi a catena corta e altri metaboliti microbici (**Figura 5**) (22), suggerendo che le alterazioni batteriche sono conseguenza della risposta infiammatoria ma possono anche influire sull'infiammazione negli ospiti geneticamente suscettibili. Recenti studi sperimentali hanno mostrato che l'infiammazione acuta, scatenata da un'infezione protozoaria e dalla somministrazione di FANS, può indurre una disbiosi che corre in parallelo con i mutamenti osservati nella malattia di Crohn, e che la genetica dell'ospite può influire sulla soglia e l'entità della disbiosi (25). Chiaramente, stiamo appena iniziando a svelare le complesse interrelazioni tra microbiota intestinale, salute e malattia. Chiarire i fattori che modellano il microbioma intestinale offrirà nuove opportunità per gli interventi preventivi e terapeutici nei cani con malattia intestinale infiammatoria.

### Riferimenti

- Suchodolski JS. Intestinal microbiota of dogs and cats: a bigger world than we thought. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2011;41:261-272.
- Handl S, Dowd SE, Garcia-Mazcorro JF, et al. Massive parallel 16S rRNA gene pyrosequencing reveals highly diverse fecal bacterial and fungal communities in healthy dogs and cats. *FEMS Microbiol Ecol* 2011;76:301-310.
- Chaban B, Links MG, Hill JE. A molecular enrichment strategy based on cpn60 for detection of epsilon-proteobacteria in the dog fecal microbiome. *Microb Ecol* 2012;63:348-357.
- Recordati C, Gualdi V, Craven M, et al. Spatial distribution of *Helicobacter* spp. in the gastrointestinal tract of dogs. *Helicobacter* 2009;14:180-191.
- Priestnall SL, Winberg B, Spohr A, et al. Evaluation of "*Helicobacter heilmannii*" subtypes in the gastric mucosae of cats and dogs. *J Clin Microbiol* 2004;42:2144-2151.
- Fukuda S, Toh H, Taylor TD, et al. Acetate-producing bifidobacteria protect the host from enteropathogenic infection via carbohydrate transporters. *Gut Microbes* 2012;3:449-454.
- Bansal T, Alaniz RC, Wood TK, et al. The bacterial signal indole increases epithelial-cell tight-junction resistance and attenuates indicators of inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:228-233.
- Simpson KW, Dogan B, Rishniw M, et al. Adherent and invasive *Escherichia coli* is associated with granulomatous colitis in boxer dogs. *Infection and Immunity* 2006;74:4778-4792.
- Manchester AC, Hill S, Sabatino B, et al. Association between granulomatous colitis in French bulldogs and invasive *Escherichia coli* and response to fluoroquinolone antimicrobials. *J Vet Intern Med* 2013;27:56-61.
- Packey CD, Sartor RB. Commensal bacteria, traditional and opportunistic pathogens, dysbiosis and bacterial killing in inflammatory bowel diseases. *Curr Op Infect Dis* 2009;22:292-301.
- Simpson KW, Jergens AE. Pitfalls and progress in the diagnosis and management of canine inflammatory bowel disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2011;41:381-398.
- Batt RM, Carter MW, Peters TJ. Biochemical changes in the jejunal mucosa of dogs with a naturally occurring enteropathy associated with bacterial overgrowth. *Gut* 1984;25:816-823.
- Batt RM, Needham JR, Carter MW. Bacterial overgrowth associated with a naturally occurring enteropathy in the German shepherd dog. *Res Vet Sci* 1983;35:42-46.
- German AJ, Day MJ, Ruaux CG, et al. Comparison of direct and indirect tests for small intestinal bacterial overgrowth and antibiotic-responsive diarrhea in dogs. *J Vet Intern Med* 2003;17:33-43.
- Johnston KL. Small intestinal bacterial overgrowth. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1999;29:523-550.
- Allenspach K, House A, Smith K, et al. Evaluation of mucosal bacteria and histopathology, clinical disease activity and expression of Toll-like receptors in German shepherd dogs with chronic enteropathies. *Vet Microbiol* 2010;146:326-335.
- Kathrani A, House A, Catchpole B, et al. Polymorphisms in the Tlr4 and Tlr5 gene are significantly associated with inflammatory bowel disease in German shepherd dogs. *PLoS ONE* 2010;5:1-10.
- Kathrani A, House A, Catchpole B, et al. Breed-independent toll-like receptor 5 polymorphisms show association with canine inflammatory bowel disease. *Tissue Antigens* 2011;78:94-101.
- Kathrani A, Holder A, Catchpole B, et al. TLR5 risk-associated haplotype for canine inflammatory bowel disease confers hyper-responsiveness to flagellin. *PLoS ONE* 2012;7:e30117.
- Westermarck E, Skrzypczak T, Harmoinen J, et al. Tylosin-responsive chronic diarrhea in dogs. *J Vet Intern Med* 2005;19:177-186.
- Suchodolski JS, Dowd SE, Westermarck E, et al. The effect of the macrolide antibiotic tylosin on microbial diversity in the canine small intestine as determined by massive parallel 16S rRNA gene sequencing. *BMC Microbiol* 2009;9:210.
- Suchodolski JS, Markel ME, Garcia-Mazcorro JF, et al. The fecal microbiome in dogs with acute diarrhea and idiopathic inflammatory bowel disease. *PLoS ONE* 2012;7:e51907.
- Suchodolski JS, Dowd SE, Wilke V, et al. 16S rRNA gene pyrosequencing reveals bacterial dysbiosis in the duodenum of dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *PLoS ONE* 2012;7:e39333.
- Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:16731-16736.
- Craven M, Egan CE, Dowd SE, et al. Inflammation drives dysbiosis and bacterial invasion in murine models of ileal Crohn's disease. *PLoS ONE* 2012;7:e41594.

# Il trattamento della malattia intestinale infiammatoria nel cane



■ **Kenneth Simpson, BVM&S, PhD, Dipl. ACVIM, Dipl. ECVIM-CA**  
College of Veterinary Medicine, Cornell University, New York State, Stati Uniti

Il Dr. Simpson si è laureato alla Royal (Dick) School of Veterinary Studies, University of Edinburgh, nel 1984, prima di ottenere il PhD presso la University of Leicester. È stato poi docente presso il Royal Veterinary College di Londra prima di trasferirsi alla Cornell University nel 1995. Nel 2007 è stato nominato Professor of Medicine presso la Cornell. Il suo interesse principale è l'interazione tra batteri e ospite che esita in malattia infiammatoria cronica e cancro, con l'obiettivo di tradurre efficacemente gli studi condotti in laboratorio in una miglior diagnosi della malattia per migliorare la terapia e infine la profilassi, sia negli animali che nell'uomo.

## ■ Introduzione

Malattia intestinale infiammatoria (IBD) è il termine applicato a un gruppo di malattie intestinali croniche (enteropatie) caratterizzate da segni gastrointestinali (GI) persistenti o ricorrenti, e infiammazione del tratto GI. L'IBD coinvolge un'interazione complessa tra genetica dell'ospite, microambiente intestinale (principalmente batteri e costituenti

dietetici), sistema immunitario, e "fattori scatenanti" ambientali dell'infiammazione intestinale (1). I passaggi specifici che portano a IBD, assieme alla base per la variazione fenotipica e le risposte imprevedibili al trattamento, sono sconosciuti.

Questo articolo si focalizzerà sul trattamento dei cani con IBD, che è influenzato a sua volta dal tipo di IBD ed è guidato dalla predisposizione di razza, dalla gravità dei riscontri clinici e clinicopatologici, e dall'aspetto macroscopico e istopatologico dell'intestino.

## PUNTI CHIAVE

- Il termine "malattia intestinale infiammatoria" (Inflammatory Bowel Disease – IBD) è applicato a un gruppo di disturbi intestinali cronici che sono sempre più considerati conseguenza della suscettibilità genetica e risposta aberrante al microambiente intestinale.
- Il trattamento è influenzato dal tipo di IBD, ed è guidato da fattori come predisposizione di razza, gravità dei riscontri clinici e clinicopatologici, e aspetto macroscopico e istopatologico dell'intestino.
- Gli agenti infettivi, come ad esempio batteri e funghi, devono essere effettivamente esclusi nei cani con enterite neutrofila o granulomatosa.
- La maggior parte dei cani con enteropatia a lesioni minime, o con "enterite linfoplasmacellulare" accompagnate da livelli normali di albumina sierica, risponde alla dieta o alla terapia antimicrobica.
- L'immunosoppressione è riservata ai cani con "enterite linfoplasmacellulare" refrattaria o grave, oppure con linfangectasia.
- I cani con enteropatia proteinodisperdente e bassi livelli di albumina sierica hanno una prognosi sfavorevole.

## ■ Diagnosi e fenotipizzazione di IBD

Una diagnosi di IBD comporta generalmente un'attenta integrazione di segnalamento, ambiente domestico, anamnesi, riscontri dell'esame obiettivo, test clinicopatologici, diagnostica per immagini, e istopatologia delle biopsie intestinali.

### Predisposizione di razza

La predisposizione di alcune razze canine per l'IBD sostiene con forza un ruolo per la genetica dell'ospite (**Tabella 1**) sebbene non siano stati finora identificati difetti genetici causali. Questa predisposizione di razza, (ad esempio, Boxer, Bouledogue Français e Pastori Tedeschi), assieme alla risposta clinica agli antibiotici, puntano verso un'interazione fra suscettibilità dell'ospite e microbiota (2-5). Nei Boxer e nei Bouledogue Français con colite granulomatosa, la remissione duratura è correlata all'eradicazione degli *E. coli* invasivi a livello mucosale che sono simili ai ceppi isolati dalla malattia di Crohn (4). Gli studi condotti sul Pastore Tedesco hanno identificato polimorfismi in fattori dell'immunità innata, cioè i recettori tipo Toll (TLR), che sono segregati con la malattia. Questi cani hanno mostrato un'espressione aumentata di TLR-2 e diminuita di TLR-5 rispetto a levrieri sani (6).

L'interazione tra genetica e dieta nel cane è sostenuta dalla constatazione che l'enteropatia sensibile al glutine nei Setter

**Tabella 1. IBD nel cane e relazione con la razza.**

Razza	Fenotipo	Possibile base genetica
Setter Irlandese (7)	Enteropatia sensibile al glutine	Autosomica recessiva
Pastore Tedesco	Enteropatia responsiva agli antibiotici	? Carenza di IgA, SNP, TLR-5, NOD2
Basenji	Malattia immunoproliferativa dell'intestino tenue	
Norsk Lundehund	Enteropatia proteinodisperdente, linfangectasia, gastrite atrofica, carcinoma gastrico	
Yorkshire Terrier (10)	Enteropatia proteinodisperdente, linfangectasia, lesioni delle cripte	
Soft Coated Wheaten Terrier	Enteropatia e nefropatia proteinodisperdente	Antenato comune maschile
Shar Pei	Carenza di cobalamina	Autosomica recessiva, cromosoma 13
Cane Boxer	Colite granulomatosa	
Bouledogue Français	Colite granulomatosa	

Irlandesi è un tratto autosomico recessivo, sebbene non sia stata ancora identificata la mutazione causale (7). Reazioni avverse all'alimento sono descritte anche nei Soft Coated Wheaten Terrier con sindrome dell'enteropatia e nefropatia proteinodisperdente (8). L'analisi del pedigree ha dimostrato un antenato comune maschile, anche se la modalità ereditaria è sconosciuta.

### Valutazione clinica

I cani con malattia intestinale infiammatoria arrivano solitamente alla visita per segni quali diarrea, dimagrimento, o vomito. L'approccio iniziale si basa sulla determinazione della natura e gravità, e sui riscontri clinici specifici o localizzanti. L'esordio di ulteriori segni clinici indica spesso la causa sottostante. Ad esempio, tenesmo e dischezia suggeriscono una malattia dell'intestino crasso, la melena suggerisce sanguinamento o ulcerazione del tratto GI superiore, la distensione addominale, la dispnea o l'edema periferico suggeriscono una perdita di proteine enteriche.

In presenza di diarrea, questa informazione viene integrata per determinare se possa essere attribuita a una malattia dell'intestino crasso (caratterizzata da dischezia, tenesmo, aumento nella frequenza della defecazione, e basso volume fecale accompagnato da muco e sangue) o sia conseguenza di una malattia dell'intestino tenue o di insufficienza pancreatica esocrina (caratterizzata da diarrea profusa, dimagrimento, ed eventuale vomito).

Nei pazienti con dolore addominale, disidratazione, vomito frequente, o riscontri localizzati (ad esempio massa addominale), questi problemi sono indagati prima di qualsiasi accertamento approfondito per la diarrea cronica. Nei pa-

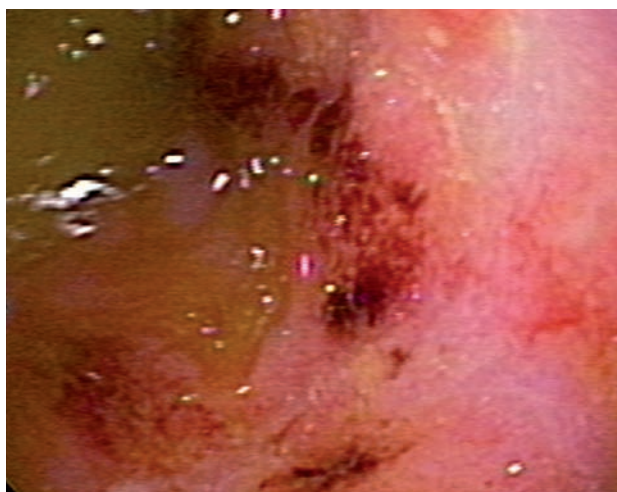
zienti con diarrea e nessuna causa evidente, è meglio adottare un approccio sistematico determinato dalla localizzazione della diarrea, se all'intestino tenue o a quello crasso. Nei pazienti con segni di coinvolgimento, sia dell'intestino tenue che del crasso, viene solitamente valutata una malattia GI diffusa.

La diarrea cronica dell'intestino tenue è un segno comune alla presentazione dei cani con malattia intestinale infiammatoria, e l'approccio diagnostico è riassunto nella **Tabella 2**. Dopo l'esclusione di agenti infettivi e parassitari, disturbi non GI, insufficienza pancreatica esocrina e anomalie strutturali intestinali che richiedono la chirurgia, i gruppi più comuni di malattie intestinali associate alla diarrea cronica dell'intestino tenue sono malattia intestinale infiammatoria idiopatica, enteropatia responsiva alla dieta, enteropatia responsiva agli antibiotici, e linfangectasia.

L'approccio a questo gruppo di pazienti è solitamente determinato dalla gravità dei segni clinici (cioè diarrea grave frequente, dimagrimento eccessivo, diminuzione dell'attività o dell'appetito), e dalla presenza di ipoalbuminemia o ipocobalaminemia, e ispessimento intestinale o linfadenopatia mesenterica. Nei pazienti con queste anomalie, è necessaria una biopsia intestinale per definire la causa (ad esempio, linfangectasia, linfoma) e per ottimizzare la terapia.

Studi controllati hanno mostrato che l'ipoalbuminemia è associata con un esito sfavorevole nei cani con enteropatia cronica (9,10). È possibile misurare le concentrazioni sieriche di cobalamina e folati per determinare se è necessaria la loro integrazione, e bassi livelli di cobalamina (<200 ng/l) sono associati a una prognosi negativa (9). La valutazione





**Figura 1.** L'endoscopia permette l'ispezione visiva e la biopsia della mucosa intestinale. In quest'immagine l'endoscopia di un giovane Bouledogue Français ha dimostrato un colon ispessito, irregolare, infiammato, tipico della colite granulomatosa.

della funzione emostatica è raccomandata per accertare l'eventuale sviluppo di ipocoagulabilità o ipercoagulabilità, come conseguenza della perdita di proteine enteriche.

Nei pazienti stabili con diarrea cronica (cioè vivacità e appetito adeguati, lieve dimagrimento, proteine sieriche normali, assenza di ispessimento intestinale o linfadenopatia), e nei soggetti con dimagrimento non definito, la misurazione delle concentrazioni sieriche di cobalamina e di folato può aiutare a determinare la necessità di una biopsia intestinale, localizzare la sede della malattia intestinale (ad esempio, cobalamina assorbita nell'ileo), determinare la necessità di un'integrazione con cobalamina, e stabilire una prognosi. Nei pazienti con concentrazioni di cobalamina normali, è possibile offrire al cliente regimi terapeutici empirici di prova con una dieta, seguiti dagli antibiotici se non c'è risposta alla dieta (vedere "enteropatia a lesioni minime" di seguito). La mancata risposta alla terapia empirica, o un peggioramento della malattia, è un'indicazione per l'endoscopia e la biopsia intestinale. Nei pazienti stabili con diarrea cronica e cobalamina sierica inferiore alla norma, l'autore punta sulla valutazione endoscopica e la biopsia intestinale, piuttosto che i regimi terapeutici empirici di prova.

### Biopsia intestinale

Le biopsie intestinali possono essere acquisite per via endoscopica o chirurgica, e sono state recentemente pubblicate le relative linee guida (11). A meno che non vi sia un'indicazione per la chirurgia (ad esempio masse intestinali, malattia anatomica o strutturale, perforazione), l'Autore preferisce l'endoscopia diagnostica per ispezionare visiva-

mente la mucosa esofagea, gastrica e intestinale, come pure per ottenere i campioni bioptici (**Figura 1**). In alcuni studi, l'aspetto endoscopico dell'intestino tenue è meglio correlato all'esito rispetto a quello istopatologico (9,12). Se vi sono sospetti per il coinvolgimento ileale (ad esempio, bassi livelli di cobalamina, evidenza ecografica di malattia), in aggiunta all'esame endoscopico standard del tratto GI superiore, si esegue un'ileoscopia transcolonica.

### Valutazione istopatologica

Le diagnosi istopatologiche più comuni nei cani con diarrea cronica sono IBD, linfangectasia, e linfoma. La lesione istopatologica più comune rilevata nell'intestino del cane indica un aumento nella cellularità della lamina propria ed è solitamente chiamata IBD. Va sottolineato fin dall'esordio che, sebbene le alterazioni istopatologiche possano essere utili per la diagnosi, esse rappresentano spesso un punto finale comune per molte malattie differenti.

### Infiltrati cellulari

L'infiltrazione intestinale da parte di macrofagi o neutrofilii aumenta il rischio di un processo infettivo, e in tal caso sono indicati la coltura, tecniche particolari di colorazione, e i dosaggi di ibridazione fluorescente *in situ* (FISH) (4). La presenza di quantità moderate-elevate di eosinofili nei

**Tabella 2. Approccio diagnostico iniziale alla diarrea cronica.**

<b>Integrare segnalamento, anamnesi ed esame obiettivo</b>	Predisposizione di razza, ambiente, dieta, altri segni clinici, riscontri localizzati
<b>Rilevare endoparassiti ed enteropatogeni</b>	Analisi fecali (ad esempio <i>Giardia</i> )
<b>Eseguire i test clinicopatologici:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rilevare la malattia non GI</li> <li>• Rilevare/ caratterizzare la malattia GI</li> </ul>	- Profilo emocromocitometrico completo, analisi urine, ± TLI, stimol. ACTH, T <sub>4</sub> libera/TSH, acidi biliari - Ipproteinemia, ipocalcemia, ipocolesterolemia, leucopenia, leucocitosi, bassi livelli di cobalamina o di folati
<b>Eseguire la diagnostica per immagini:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rilevare la malattia non GI</li> <li>• Rilevare e caratterizzare la malattia GI</li> </ul>	Radiografia, ecografia (ostruzione, intussuscezione, masse focali, ispessimento, perdita della stratificazione, aspetto ipoecogeno, striature iperecogene)

campioni biotici intestinali, spesso accompagnata da eosinofilia circolante, suggerisce possibili infestazioni parassitarie o reazioni avverse all'alimento (13).

Aumenti nelle quantità di linfociti e plasmacellule, la cosiddetta "enterite linfoplasmacellulare", costituiscono la forma segnalata più spesso di malattia intestinale infiammatoria. L'enterite linfoplasmacellulare moderata-grave è spesso descritta in associazione con un'enteropatia proteino-disperdente (14) e le razze predisposte includono Basenji, Norsk Lundehund, e Shar Pei (15-17). Tuttavia, l'adeguatezza e la rilevanza clinica del termine enterite linfoplasmacellulare è controversa, soprattutto nel caso dell'intestino tenue: si è visto che i cani hanno quantità simili di linfociti T positivi per CD-3 a livello duodenale, prima e dopo la remissione clinica indotta dalla dieta o dagli steroidi (18), e i gatti con e senza segni di malattia intestinale hanno quantità simili di linfociti e plasmacellule (19).

### Architettura mucosale

Le alterazioni nell'architettura mucosale, quali morfologia dei villi, dilatazione linfatica, contenuto mucoso delle cellule calciformi, e lesioni delle cripte, sono legate alla presenza e alla gravità della malattia GI (7, 14). La dilatazione dei linfatici e la presenza di ascessi e cisti nelle cripte sono più spesso osservate nei cani con enteropatie proteinodisperdenti, e sono spesso accompagnate da un'inflammatione linfoplasmacellulare di gravità variabile (10, 14).

### Stadiazione standardizzata

L'interpretazione dell'istopatologia GI varia considerevolmente tra i patologi (20). Per affrontare questo problema è

stato pubblicato uno schema per standardizzare la valutazione dell'istopatologia intestinale (21). Purtroppo, come per i precedenti schemi fotografici standardizzati, esiste un accordo limitato tra i patologi e lo schema non è correlato alla presenza o all'esito della malattia.

### Approcci terapeutici all'IBD

L'approccio terapeutico all'IBD è influenzato da vari elementi, quali sospetto di problemi correlati alla razza, gravità della malattia in base a segni clinici, concentrazioni di albumina e cobalamina, aspetto endoscopico, tipo di infiltrato cellulare, presenza di batteri o funghi, presenza di alterazioni strutturali come atrofia, ulcerazione, linfangectasia e/o cisti delle cripte. L'intervento terapeutico è diretto a correggere le carenze nutrizionali (ad esempio, cobalamina) e contrastare l'inflammatione e la disbiosi.

### Enteropatia a lesioni minime

L'enteropatia a lesioni minime è caratterizzata da bassa attività patologica clinica, nonché riscontri normali per albumina e cobalamina sierica, diagnostica per immagini e istopatologia intestinale. Empiricamente, è possibile fornire un trattamento per l'infezione da *Giardia* e le infestazioni da endoparassiti (solitamente fenbendazolo a 50 mg/kg PO per 5 giorni), mentre i possibili regimi dietetici di prova sono descritti nella **Tabella 3**. Una risposta positiva suggerisce un caso di "enteropatia responsiva alla dieta", termine che comprende sia l'allergia che l'intolleranza alimentare. Nei cani con segni GI correlati alla dieta si osserva solitamente una risposta clinica entro 1-2 settimane dalla sua sostituzione. Se la risposta è buona, la dieta deve essere continuata. Per confermare che i segni clinici sono correlati all'alimento è necessario ripetere il test di provocazione con la dieta originale, ma pochi proprietari sono disposti ad attuare questa misura. Per definire gli specifici componenti che scatenano la reazione avversa è necessario un test di provocazione con i singoli ingredienti alimentari. Se i regimi dietetici di prova con due diverse diete non hanno successo, il passo successivo è solitamente rappresentato da un regime antibiotico di prova.

Il regime antibiotico di prova comporta solitamente un trattamento con tilosina (10-15 mg/kg PO 3x/die), ossitetraciclina (20 mg/kg PO 3x/die), o metronidazolo (10 mg/kg PO 2x/die) (2,3,5). Una risposta positiva suggerisce un caso di "enteropatia responsiva agli antibiotici", precedentemente nota come "iperproliferazione batterica dell'intestino tenue", nonostante l'assenza di aumenti nei batteri totali (2,3,22), e il cane viene solitamente tenuto sotto antibiotici per 28 giorni. Se dopo il trattamento i segni ricompaiono, è possibile usare una terapia di mantenimento cronica con la tilosina a 5 mg/kg PO 1x/die nei cani che sono responsivi a

**Tabella 3. Strategie per i regimi dietetici di prova.**

<p><b>Modifica globale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Passare a una dieta diversa o diverso fabbricante</li> </ul>
<p><b>Ottimizzare l'assimilazione</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Molto digeribile (solitamente a base di riso)</li> <li>• A basso contenuto di grassi</li> <li>• Grassi facili da digerire (ad esempio olio ricco in MCT*)</li> <li>• A basso contenuto di fibra</li> </ul>
<p><b>Modificazione antigenica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Contenuto antigenico limitato/fonte proteica originale</li> <li>• Idrolizzato proteico</li> </ul>
<p><b>Immunomodulazione</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilo degli acidi grassi alterato (ad esempio omega-3)</li> <li>• Prebiotici (ad esempio FOS, inulina)</li> </ul>

\*MCT = trigliceridi a catena media.

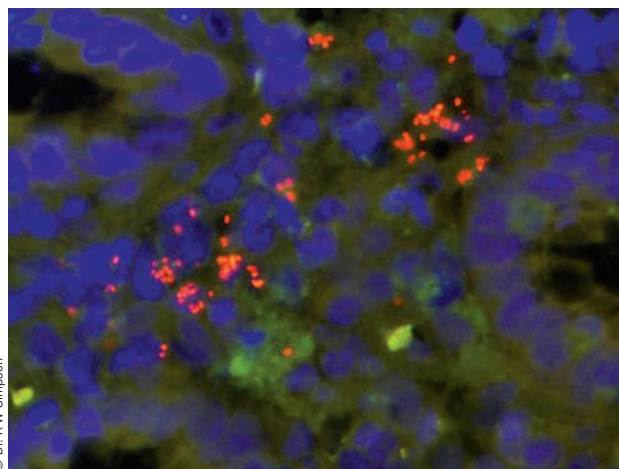
questo antibiotico (23). Se la risposta è scadente, è necessario rivalutare attentamente il paziente, prima di considerare altre opzioni di trattamento.

### Malattia intestinale infiammatoria granulomatosa o neutrofila

Le enteropatie caratterizzate da un'inflammatione neutrofila e granulomatosa sono raramente descritte nel cane. Alcune possono essere associate sia ad infezioni batteriche, come ad esempio da *E. coli* (colite granulomatosa nei Boxer), *Streptococcus*, *Campylobacter*, *Yersinia* e *Mycobacteria*, o infezioni fungine (ad esempio *Histoplasma*) e con infezioni da alghe (ad esempio *Prototheca*). Nei casi di enterite granulomatosa o neutrofila sono indispensabili le colture ottenute dalle biopsie mucosali, dai linfonodi intestinali e da altri organi addominali, assieme alla diagnostica per immagini toracica e addominale, per individuare i microrganismi infettivi e stabilire il coinvolgimento sistemico. Colorazioni speciali come GMS, PAS, Gram e Steiner modificata sono i metodi citochimici tradizionali utilizzati per la ricerca degli agenti infettivi nei tessuti fissati. Il dosaggio di ibridazione fluorescente *in situ* (FISH) con una sonda diretta contro il gene 16S dell'rRNA eubatterico è un metodo più moderno e sensibile per rilevare i batteri nei tessuti fissati in formalina (4) (**Figura 2**). È imperativo non usare immunosoppressori nei pazienti con infiltrati granulomatosi o neutrofilici, finché non sono stati esclusi gli agenti infettivi.

L'eradicazione degli *E. coli* invasivi a livello mucosale nei Boxer e Bouledogue Français con colite granulomatosa è associata alla cura clinica, ma si registrano sempre più insuccessi del trattamento a causa dell'antibioticoresistenza (4). La prognosi per le enteropatie granulomatosi o neutrofile varia da riservata a sfavorevole se non è possibile identificare una causa sottostante.

**Figura 2.** L'analisi FISH può essere utile per dimostrare aggregati multifocali di *E. coli* intramucosali.



© Dr. K.W. Simpson

### Tabella 4. Trattamento dell' IBD "linfo-plasmacellulare".

#### Attività patologica lieve-moderata, istopatologia lieve-moderata (linfociti e plasmacellule come tipo cellulare predominante), albumina sierica >20 g/l

- Trattamento empirico per *Giardia* ed elminti, se non è già stato avviato. Integrazione con cobalamina e folati se inferiori alla norma.

#### Approccio graduale:

- Prima di tutto la dieta: idrolizzata oppure a contenuto antigenico limitato per 2 settimane. Se la risposta è valida, mantenere la dieta. Considerare la ripetizione del test di provocazione per confermare l'intolleranza alimentare, e la provocazione con un ingrediente alla volta per definire i substrati nocivi.

#### In assenza di risposta,

- Antibiotici: ad esempio tilosina per 2 settimane (10-15 mg/kg PO 3x/die). Se la risposta è valida, mantenere sotto antibiotici per 28 giorni e poi interrompere.

#### In assenza di risposta, continuare con la tilosina, quindi

- Immunosoppressione: ad esempio glucocorticoidi (2 mg/kg PO 1x/die per 21 giorni, poi 1,5 mg/kg PO 1x/die per 21 giorni, quindi 1 mg/kg PO 1x/die per 21 giorni) e/o azatioprina (2 mg/kg PO 1x/die per 5 giorni, poi 2 mg/kg PO a giorni alterni).
- In caso di risposta scadente, rivalutare i riscontri prima di considerare l'intensificazione dell'immunosoppressione (ad esempio ciclosporina a 5 mg/kg PO 1x/die per 10 settimane). In caso di risposta valida, per prima cosa ridurre gradualmente l'immunosoppressione, quindi interrompere gli antibiotici.

#### Attività patologica moderata, istopatologia intestinale moderata-grave (atrofia, fusione, linfociti e plasmacellule come tipo cellulare predominante), albumina sierica >20 g/l

- Trattamento empirico per *Giardia* ed elminti, se non è già avviato. Integrazione con cobalamina e folati se inferiori alla norma.

#### Approccio con riduzione graduale:

Trattamento concomitante con dieta (dieta idrolizzata oppure a contenuto antigenico limitato), antibiotici (ad esempio tilosina), e immunosoppressione (glucocorticoidi e/o azatioprina). Regime dietetico di prova in attesa dei risultati della biopsia.

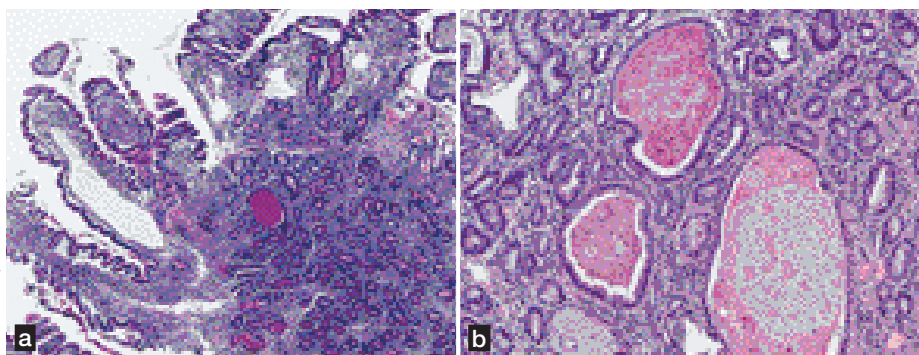
- In caso di risposta scadente, rivalutare tutti i riscontri prima di considerare l'intensificazione dell'immunosoppressione (ad esempio ciclosporina).
  - Considerare l'incapacità di assorbire il prednisolone orale e passare ai corticosteroidi iniettabili
  - Il desametasone può essere preferibile al prednisolone nei pazienti con ascite, al fine di evitare un aumento nella ritenzione dei fluidi
- Terapia concomitante con dosi ultra basse di aspirina (0,5 mg/kg 1x/die) nei pazienti considerati a rischio di malattia tromboembolica e uso giudizioso dei diuretici (furosemide e spironolattone) nei pazienti con ascite grave.
- L'adozione di diete elementari e nutrizione parenterale parziale può essere indicata in alcuni cani con enteropatia proteinodisperdente grave.

In caso di risposta valida, per prima cosa ridurre gradualmente l'immunosoppressione, quindi interrompere gli antibiotici.



© Dr. K.W. Simpson

**Figura 3.** Aspetto endoscopico della linfangectasia. I linfatici distesi appaiono come piccole bolle di colore bianco sulla mucosa intestinale.



© Dr. K.W. Simpson

**Figura 4.** I riscontri istopatologici nella linfangectasia possono variare ma sono sempre tutti identificabili dilatazione dei vasi chiliferi, infiltrazione cellulare e cisti/ascessi delle cripte.

### Malattia intestinale infiammatoria prevalentemente linfocitaria e plasmacellulare

Gli studi condotti su cani con diarrea cronica e diagnosi di enterite linfoplasmacellulare forniscono una ragionevole evidenza che i vari sottoinsiemi di cani rispondono al trattamento con la dieta, gli antibiotici, o la terapia immunosoppressiva (4,9,13). Nei cani con malattia da lieve a moderata si adotta solitamente un approccio sequenziale graduale rappresentato dalla regolazione della dieta, quindi dagli antibiotici, e infine dall'immunosoppressione (**Tabella 4**). Nei cani con segni clinici gravi e bassi livelli di albumina, si usa un approccio di riduzione graduale che include allo stesso tempo dieta, antibiotici e immunosoppressione, ed è caratterizzato dalla sospensione sequenziale dei medicinali non appena il paziente è in remissione. Attualmente, non essendovi alcun mezzo affidabile per prevedere quali cani risponderanno e a quale trattamento, questo consiste in una serie di regimi terapeutici di prova.

È pertanto opportuno discutere la risposta ai regimi terapeutici di prova. Una crescente evidenza conferma l'importanza della dieta nello sviluppo della malattia intestinale infiammatoria canina e felina. I Setter Irlandesi sviluppano un'enteropatia che è legata all'ingestione del glutine (7). Uno studio nei Soft Coated Wheaten Terrier ha segnalato reazioni avverse nei confronti di mais, tofu, ricotta, latte, farina di grano, e agnello (8). In questo studio, rispetto ai valori iniziali, le concentrazioni di albumina sierica erano diminuite, mentre la concentrazione fecale di inibitore della proteasi 1 era aumentata 4 giorni dopo un test di provocazione. È interessante notare che in almeno due studi condotti su cani (di varie razze) con diarrea responsiva all'alimento (valutata prima del trattamento) sono emersi livelli elevati di autoanticorpi citoplasmatici antineutrofili perinucleari (pANCA) (24), ma i processi patologici sottostanti che guidano la formazione di questi autoanticorpi devono essere ancora determinati.

In uno studio controllato su 65 cani (24) con malattia intestinale infiammatoria e diarrea della durata di almeno 6 settimane, 39 cani hanno risposto a una dieta a contenuto antigenico limitato costituita da salmone e riso, e solo 8 cani hanno mostrato recidive al test di provocazione con l'alimento originale. Nessuno è risultato sensibile alla carne di manzo, agnello, pollo o al latte. Un recente lavoro (12) ha esaminato 26 cani con segni di malattia gastrointestinale cronica (6 avevano un aspetto istopatologico GI normale). Gli animali hanno ricevuto una dieta con idrolizzato di soia e pollo, oppure una dieta intestinale a basso residuo, e la risposta iniziale è stata dell'88% in entrambi i gruppi. In un periodo di 3 anni però, solo 1 cane su 6 nel gruppo con dieta intestinale è rimasto in remissione rispetto a 13 cani su 14 nel gruppo con dieta idrolizzata. Circa il 66% dei cani in entrambi i gruppi ha avuto una ricaduta in risposta alla dieta originale. In uno studio prospettico, l'autore ha osservato risposte positive per una dieta con soia idrolizzata in 18 cani su 24 (75%) con malattia intestinale infiammatoria e albumina normale.

Se la terapia dietetica non aveva successo, i pazienti passavano a un regime antibiotico di prova o all'immunosoppressione. Nello studio succitato (24) su 65 cani affetti da malattia intestinale infiammatoria 10 animali su 21 non responsivi alla dieta hanno risposto al prednisolone e non hanno mostrato ricadute dopo la sospensione graduale per un massimo di 3 anni. Su 11 cani non responsivi alla dieta e agli steroidi, dopo il trattamento con questi ultimi 9 sono stati sottoposti a eutanasia e solo 2 cani su 8 refrattari agli steroidi hanno risposto alla ciclosporina (5 mg/kg ogni 24 ore PO per 10 settimane).

L'approccio delineato nella **Tabella 4** per i cani con attività patologica moderata e istopatologia intestinale moderata-grave incorpora un regime antibiotico di prova (tilosina), in un quadro costituito da dieta (idrolizzata) e trattamento

immunosoppressivo. In sintesi, la risposta generalmente positiva alla modifica dietetica nei cani con IBD enterite linfoplasmacellulare (12,24) suggerisce che un regime dietetico di prova con una dieta a contenuto antigenico limitato o una dieta idrolizzata è quasi sempre un valido punto di partenza terapeutico. Anche nei cani con enteropatia proteindisperdente è spesso possibile un breve regime dietetico di prova (3-5 giorni) prima dell'immunosoppressione e in attesa dei risultati della biopsia intestinale. Un riscontro positivo inaspettato di questi studi recenti è che alcuni cani richiedono un trattamento continuo con corticosteroidi o altri agenti immunosoppressivi. In effetti, oggi siamo molto lontani da poter considerare la malattia intestinale infiammatoria enterite linfoplasmacellulare un "disturbo da carenza di steroidi", e l'immunosoppressione rimane riservata ai cani che presentano la forma refrattaria o grave di questa doppia condizione.

### **Malattia intestinale infiammatoria prevalentemente eosinofila**

L'enterite eosinofila è caratterizzata da un accumulo eccessivo di eosinofili nella lamina propria. È stato ipotizzato che possa derivare da una reazione immunologica a parassiti o alla dieta (13). La malattia può anche coinvolgere altre aree del tratto GI. I segni clinici principali sono diarrea cronica dell'intestino tenue accompagnata da vomito o dimagrimento. In alcuni casi predominano segni dell'intestino crasso o vomito. I riscontri dell'esame obiettivo per l'intestino variano dalla normalità all'ispessimento focale o diffuso, con dimagrimento marcato.

L'approccio diagnostico è simile a quello descritto per l'enterite linfoplasmacellulare. Le anomalie clinicopatologiche possono includere un'eosinofilia periferica. Mastocitomi, ipoadrenocorticismo ed endoparassiti possono produrre segni clinici simili e devono essere esclusi.

La somministrazione preventiva di un antielmintico (ad esempio fenbendazolo a 50 mg/kg 1x/die PO per 3-5 giorni) è giustificata per trattare le possibili *larve migrans* viscerali, che sono state associate a gastroenterite eosinofila. Alcuni pazienti possono rispondere alle diete a contenuto antigenico limitato o con idrolisati proteici, e i soggetti per cui la terapia dietetica non ha successo ricevono solitamente il prednisolone (2 mg/kg PO 1x/die con riduzione graduale entro 8 settimane).

### **Linfangectasia e cisti/ascessi delle cripte**

La linfangectasia intestinale è caratterizzata dall'abnorme dilatazione dei vasi linfatici all'interno della mucosa (**Figura 3**) ed è spesso accompagnata da un'infiammazione lipogranulomatosa della sierosa (visibile alla chirur-

gia). La dilatazione dei linfatici è associata con l'essudazione di linfa ricca in proteine nel lume intestinale e grave malassorbimento dei grassi a catena lunga. Cisti e ascessi delle cripte possono anche essere osservati nelle biopsie intestinali (**Figura 4**).

Yorkshire Terrier (rischio relativo pari a 4,2-10 volte), Soft Coated Wheaten Terrier (spesso con proteinuria concomitante), e Norsk Lundehund sembrano essere sovrarappresentati in questa categoria, così da confermare una causa familiare in alcuni cani (8,10,17).

I riscontri clinici sono essenzialmente conseguenza della perdita intestinale di proteine, e vanno dal dimagrimento alla diarrea cronica, vomito, ascite, edema, e chilotorace. In uno studio su 12 Yorkshire Terrier era presente ipoalbuminemia in tutti i cani e ipoglobulinemia in 7 cani (10). Ulteriori anomalie biochimiche includevano ipocalcemia, ipocolesterolemia, ipomagnesemia, ipokaliemia e ipocloremia. Ipocalcemia e ipomagnesemia sono state attribuite all'ipovitaminosi D (25,26). Le anomalie ematologiche includevano lieve anemia, trombocitosi, neutrofilia matura e neutrofilia con deviazione a sinistra.

La linfangectasia si manifesta di solito come un'enteropatia proteindisperdente. Come notato in precedenza, all'endoscopia si possono osservare bolle di colore bianco sulla mucosa (linfatici dilatati) (**Figura 3**) e le biopsie endoscopiche sono spesso diagnostiche. La biopsia chirurgica va eseguita con cautela, prestando adeguata attenzione al rischio di sanguinamento, esacerbazione dell'ipoproteinemia a causa della fluidoterapia, e deiscenza.

Il trattamento è sintomatico e di supporto. Le raccomandazioni dietetiche sono simili a quelle valide per altre cause di diarrea dell'intestino tenue (dieta molto digeribile, a contenuto antigenico limitato o idrolizzata). È stata sottolineata la necessità di limitare i grassi, ma esiste un'evidenza limitata a sostegno di questa tesi. La dieta può essere integrata con trigliceridi a catena media (MCT) e olio solitamente sotto forma di olio di cocco (0,5-2 ml/kg al giorno). In alternativa, si può fornire una dieta già contenente MCT per fornire una fonte di calorie facile da assimilare (in teoria). L'uso degli MCT migliora l'esito nei bambini con linfangectasia primaria, ma anche se gli MCT sono stati studiati nei cani sani, non esistono studi in quelli con linfangectasia.

Il prednisolone viene spesso impiegato inizialmente a dosi antinfiammatorie (1 mg/kg PO 2x/die), quindi ridotto gradualmente alla dose minima efficace non appena ottenuta la remissione. In alcuni pazienti possono essere necessari glucocorticoidi parenterali, ed è possibile pas-

sare al desametasone nei pazienti con ascite o edema, per limitare gli effetti mineralcorticoidi. Se il paziente non risponde è possibile tentare l'intensificazione dell'immunosoppressione (ad esempio azatioprina o ciclosporina a 5 mg/kg PO 1x/die [27]). Nella esperienza dell'autore, la linfangectasia sembra tendere maggiormente alla sepsi rispetto ad altre forme di malattia intestinale infiammatoria, ed è pertanto imperativo non esagerare con il trattamento immunosoppressivo in questi pazienti, e associare il metronidazolo o la tilosina per ridurre il rischio di traslocazione batterica. L'aspirina alla dose di 0,5 mg/kg PO 1x/die viene spesso somministrata ai cani con bassi livelli di antitrombina III se si ritiene esista un rischio di tromboembolia. Se l'ascite è problematica (IBD con albumina <20 g/l) si usano i diuretici.

La risposta alla terapia è molto variabile, con alcuni cani che restano in remissione per parecchi anni, mentre altri vanno incontro a ipoproteinemia fulminante o malattia

tromboembolica. La prognosi è sempre riservata. Nello studio succitato (10), la terapia empirica con una varietà di farmaci quali corticosteroidi, azatioprina, antibiotici (amoxicillina-acido clavulanico, metronidazolo, tilosina o enrofloxacin), plasma e diuretici è stata associata a un esito sfavorevole. Su 12 casi, 7 animali sono morti o sono stati sottoposti a eutanasia entro 3 mesi dalla diagnosi, con la tromboembolia sospettata in 3 cani su 7.

## ■ Conclusione

Il trattamento dell'IBD è guidato dalla predisposizione di razza, dalla gravità dei riscontri clinici e clinicopatologici, e dall'aspetto macroscopico e istopatologico dell'intestino. Ogni caso deve essere soggetto ad accertamenti sistematici, ma la prognosi può essere variabile. Tuttavia, non c'è alcun dubbio che nei prossimi anni la ricerca continua fornirà migliori conoscenze e regimi di trattamento più precisi per i numerosi animali che presentano segni compatibili con la malattia intestinale infiammatoria.

## Riferimenti

1. Simpson KW, Jergens AE. Pitfalls and progress in the diagnosis and management of canine inflammatory bowel disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2011;41(2):381-398.
2. Batt RM, McLean L, Riley JE. Response of the jejunal mucosa of dogs with aerobic and anaerobic bacterial overgrowth to antibiotic therapy. *Gut* 1988;29(4):473-482.
3. German AJ, Day MJ, Ruaux CG, et al. Comparison of direct and indirect tests for small intestinal bacterial overgrowth and antibiotic-responsive diarrhea in dogs. *J Vet Intern Med* 2003;17(1):33-43.
4. Simpson KW, Dogan B, Rishniw M, et al. Adherent and invasive *Escherichia coli* is associated with granulomatous colitis in boxer dogs. *Infect Immun* 2006;74(8):4778-4792.
5. Westermarck E, Skrzypczak T, Harmoinen J, et al. Tylosin-responsive chronic diarrhea in dogs. *J Vet Intern Med* 2005;19(2):177-186.
6. Allenspach K, House A, Smith K, et al. Evaluation of mucosal bacteria and histopathology, clinical disease activity and expression of Toll-like receptors in German shepherd dogs with chronic enteropathies. *Vet Microbiol* 2010; 146:326-335.
7. Garden OA, Pidduck H, Lakhani KH, et al. Inheritance of gluten-sensitive enteropathy in Irish Setters. *Am J Vet Res* 2000;61(4):462-468.
8. Vaden SL, Hammerberg B, Davenport DJ, et al. Food hypersensitivity reactions in Soft Coated Wheaten Terriers with protein-losing enteropathy or protein-losing nephropathy or both: gastroscopic food sensitivity testing, dietary provocation, and fecal immunoglobulin E. *J Vet Intern Med* 2000;14(1):60-67.
9. Allenspach K, Wieland B, Gröne A, et al. Chronic enteropathies in dogs: evaluation of risk factors for negative outcome. *J Vet Intern Med* 2007;21(4):700-708.
10. Craven M, Simpson JW, Ridyard AE, et al. Canine inflammatory bowel disease: retrospective analysis of diagnosis and outcome in 80 cases (1995-2002). *J Small Anim Pract* 2004;45(7):336-342.
11. Willard MD, Mansell J, Fosgate GT, et al. Effect of sample quality on the sensitivity of endoscopic biopsy for detecting gastric and duodenal lesions in dogs and cats. *J Vet Intern Med* 2008;22(5):1084-1089.
12. Mandigers PJ, Biourge V, van den Ingh TS, et al. A randomized, open-label, positively-controlled field trial of a hydrolyzed protein diet in dogs with chronic small bowel enteropathy. *J Vet Intern Med* 2010;24(6):1350-1357.
13. Kleinschmidt S, Meneses F, Nolte I, et al. Characterization of mast cell numbers and subtypes in biopsies from the gastrointestinal tract of dogs with lymphocytic-plasmacytic or eosinophilic gastroenterocolitis 2007;120(3-4):80-92. Epub 2007 Jul 17.
14. Peterson PB, Willard MD. Protein-losing enteropathies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2003;33(5):1061-1082.
15. Breitschwerdt EB, Ochoa R, Barta M, et al. Clinical and laboratory characterization of Basenjis with immunoproliferative small intestinal disease. *Am J Vet Res* 1984;45(2):267-273.
16. Grützner N, Bishop MA, Suchodolski JS, et al. Association study of cobalamin deficiency in the Chinese Shar Pei. *J Hered* 2010;101(2):211-217. Epub 2009 Nov 19.
17. Kolbjørnsen O, Press CM, Landsverk T. Gastropathies in the Lunde Hund. I. Gastritis and gastric neoplasia associated with intestinal lymphangiectasia. *APMIS* 1994;102(9):647-661.
18. Schreiner NM, Gaschen F, Gröne A, et al. Clinical signs, histology, and CD3-positive cells before and after treatment of dogs with chronic enteropathies. *J Vet Intern Med* 2008;22(5):1079-1083.
19. Waly NE, Stokes CR, Gruffydd-Jones TJ, et al. Immune cell populations in the duodenal mucosa of cats with inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med* 2004;18(6):816-825.
20. Willard MD, Jergens AE, Duncan RB, et al. Interobserver variation among histopathologic evaluations of intestinal tissues from dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 2002;220(8):1177-1182.
21. Day MJ, Bilzer T, Mansell J, et al. Histopathological standards for the diagnosis of gastrointestinal inflammation in endoscopic biopsy samples from the dog and cat: a report from the WSAVA Gastrointestinal Standardization Group. *J Comp Pathol* 2008;138(Suppl)1:S1-S43.
22. Simpson KW. Small intestinal bacterial overgrowth. *J Am Vet Med Assoc* 1994;205(3):405-407.
23. Westermarck E. Personal communication 2010.
24. Luckschander N, Allenspach K, Hall J, et al. Perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody and response to treatment in diarrheic dogs with food responsive disease or inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med* 2006;20(2):221-227.
25. Bush WW, Kimmel SE, Wosar MA, et al. Secondary hypoparathyroidism attributed to hypomagnesemia in a dog with protein-losing enteropathy. *J Am Vet Med Assoc* 2001;219(12):1732-1734, 1708.
26. Mellanby RJ, Mellor PJ, Roulois A, et al. Hypocalcaemia associated with low serum vitamin D metabolite concentrations in two dogs with protein-losing enteropathies. *J Small Anim Pract* 2005;46(7):345-351.
27. Allenspach K, Rüfenacht S, Sauter S, et al. Pharmacokinetics and clinical efficacy of cyclosporine treatment of dogs with steroid-refractory inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med* 2006;20(2):239-244.

# Epidemiologia dell'infezione da parvovirus canino negli Stati Uniti



■ **Sandi Lefebvre, DVM, PhD**  
Banfield Pet Hospital, Portland, Oregon, Stati Uniti



La Dr.ssa Lefebvre è entrata al Banfield nel 2011 come Associate Medical Advisor/Researcher per il team Banfield Applied Research and Knowledge (BARK). Laureata nel 2003 presso l'Ontario Veterinary College, ha conseguito il PhD in Epidemiologia grazie alla ricerca e lo sviluppo di linee guida per l'ingresso degli animali da compagnia negli ospedali umani. Il suo ruolo professionale più recente è stato di redattore scientifico per JAVMA e AJVR.

## ■ Introduzione

Il parvovirus canino tipo 2 è incluso nei vaccini di base il cui uso è sostenuto dalla American Animal Hospital Association per la somministrazione di routine a tutti i cani da compagnia (1). Nonostante questa raccomandazione, l'infezione da parvovirus resta un problema nella pratica clinica. In effetti, esiste un'evidenza che il virus sia mutato sin dalla sua prima comparsa, alla fine degli anni '70, come causa importante di enterite emorragica nel cane (2). Tuttavia, la maggior parte degli studi (3,4) sull'epidemiologia della malattia è stata condotta decine di anni fa ed è possibile che i fattori di rischio siano cambiati nel tempo.

## ■ Metodo analitico

Sono state esaminate le cartelle cliniche di tutti i pazienti canini visitati al Banfield dall'1 Gennaio 2010 al 31 Dicembre 2011, al fine di identificare i cani che avevano avuto una diagnosi di infezione da parvovirus, confermata mediante test di laboratorio ematologici o fecali. Per valutare i possibili fattori di rischio per l'infezione da parvovirus confermata, le cartelle cliniche sono state inoltre esaminate in base a sesso, stato riproduttivo, intervallo di età ( $\leq 6$  mesi o  $> 6$  mesi) e razza. Quando le dimensioni del campione hanno superato i 1.000 cani, sono stati eseguiti i test del chi-quadro per ottenere gli odd ratio (OR) come stima del rischio relativo e gli intervalli di confidenza (IC) al 95%. Il valore p è stato fissato  $< 0,05$ .

## ■ Risultati

Nel corso del 2010, 7.734 cani dei 1.942.137 visitati negli ospedali Banfield hanno avuto una diagnosi confer-

mata di infezione da parvovirus (40 casi/10.000 cani). Nel 2011, i numeri erano leggermente inferiori, ovvero 7.708 cani su 2.021.929 visitati (38 casi/10.000 cani). Le femmine avevano odd ratio (probabilità) di infezione significativamente inferiori rispetto ai maschi (OR: 0,80. IC al 95%: 0,79-0,82). Mancava un'associazione significativa tra lo stato di sterilizzazione e l'infezione quando le analisi venivano corrette in base all'età. I cani di età  $\leq 6$  mesi avevano probabilità 11,40 maggiori rispetto ai cani anziani di manifestare l'infezione (IC al 95%: 11,05-11,75).

In cinque razze, cioè Pit Bull Terrier, Chihuahua, Rottweiler, American Staffordshire Terrier, e Lancashire Heeler, è stata identificata una probabilità di infezione da parvovirus confermata significativamente maggiore rispetto ai meticci (**Tabella 1**). Con i dati stratificati in base all'età, Pit Bull, Rottweiler e Lancashire Heeler mostravano odd ratio superiori se l'età era  $\leq 6$  mesi rispetto ad età più avanzate (**Tabella 2**). D'altra parte, Chihuahua e American Staffordshire Terrier avevano odd ratio superiori, se l'età era  $> 6$  mesi.

## ■ Discussione e conclusioni

Il confronto fra questi riscontri e quelli degli studi precedenti (3,4) che avevano coinvolto campioni molto più limitati con dati provenienti da ospedali universitari, rivela alcune interessanti differenze nel rischio di razza. In quegli studi, è stato dimostrato che Doberman, Border Collie, Pastori Tedeschi e Volpini di Pomerania avevano odd ratio superiori di infezione da parvovirus rispetto ad altri cani di razza pura o meticci, mentre nel presente studio,

**Tabella 1. Dati significativi razza-specifici per gli odd ratio di infezione da parvovirus confermata in varie razze canine pure rispetto ai meticci.\***

Razza	N. di cani affetti	% di razze visitate	OR	IC al 95%
Pit Bull (n=199 440)	5 113	2,56	2,88	2,70-3,06
Chihuahua (n=232 477)	3 774	1,62	1,80	1,69-1,92
Rottweiler (n=48 394)	578	1,19	1,32	1,19-1,46
American Staffordshire Terrier (n=5399)	78	1,44	1,60	1,26-2,02
Lancashire Heeler (n=1004)	22	2,19	2,40	1,48-3,66

\* 1.247 cani meticci su 136.284 cani visitati negli ospedali Banfield durante il periodo di studio avevano un'infezione da parvovirus confermata, il che rappresenta 92 casi/10.000 cani meticci visitati.

**Tabella 2. Odd ratio razza-specifici di infezione da parvovirus confermata in diverse razze di cani in base all'intervallo di età.**

Razza	Età ≤6 mesi		Età >6 mesi	
	OR	IC al 95%	OR	IC al 95%
Pit Bull	3,01	2,80-3,25	2,45	2,16-2,79
Chihuahua	1,58	1,46-1,71	2,46	2,17-2,79
Rottweiler	1,45	1,29-1,62	0,95*	0,75-1,19
American Staffordshire Terrier	1,43	1,05-1,95	2,11	1,36-3,16
Lancashire Heeler	2,62	1,51-4,28	1,72*	0,47-4,48

\* Il valore non è significativo (cioè , p>0,05).

hanno avuto odd ratio ridotti (0,64 [IC al 95%: 0,52-0,79], 0,37 [0,31-0,45], 0,92 [0,85-0,99] e 0,37 [0,33-0,42], rispettivamente) e questo effetto protettivo apparente è persistito quando i dati sono stati stratificati in base all'età. Una possibilità per giustificare le differenze tra i periodi temporali è che l'identificazione delle razze ad alto rischio potrebbe aver spinto, in passato, una proporzione maggiore di tali razze a essere vaccinate contro

l'infezione da parvovirus. Le differenze nello stato vaccinale potrebbero inoltre spiegare l'aumento osservato negli odd ratio di infezione nei cani di età >6 mesi (contro soggetti di età ≤6 mesi) per Chihuahua e American Staffordshire Terrier. Sono quindi necessari ulteriori studi per determinare se l'epidemiologia dell'enterite da parvovirus stia effettivamente cambiando e identificare i fattori che contribuiscono a tale cambiamento.

## Riferimenti

1. Welborn LV, DeVries JG, Ford R, *et al.* 2011 AAHA canine vaccination guidelines. *J Am Anim Hosp Assoc* 2011;47:1-42.
2. Decaro N, Buonavoglia C. Canine parvovirus - a review of epidemiological and diagnostic aspects, with emphasis on type 2c. *Vet Microbiol* 2012;155:1-12.
3. Glickman LT, Domanski LM, Patronek GJ, *et al.* Breed-related risk factors for canine parvovirus enteritis. *J Am Vet Med Assoc* 1985;187:589-594.
4. Houston DM, Ribble CS, Head LL. Risk factors associated with parvovirus enteritis in dogs: 283 cases (1982-1991). *J Am Vet Med Assoc* 1996;208:542-546.



# I tumori intestinali nel gatto



■ **Laura Marconato, DVM, Dipl. ECVIM-CA (oncologia)**  
Centro Oncologico Veterinario, Sasso Marconi, Italia

La Dr.ssa Marconato ha completato i suoi studi in veterinaria presso l'Università di Milano nel 1999. Dal 2000 il suo lavoro si è concentrato sull'oncologia medica, con particolare interesse per il linfoma. Nel 2008 ha conseguito il diploma ECVIM ed è attualmente Presidente della Società Italiana di Oncologia Veterinaria.



■ **Giuliano Bettini, DVM**  
Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie, Università di Bologna, Italia

Il Dr. Bettini si è laureato in medicina veterinaria presso l'Università di Bologna nel 1988, e dal 2001 è professore di seconda fascia in Patologia veterinaria all'Università di Bologna. Le sue attività di ricerca riguardano principalmente l'oncologia comparata, in particolare la caratterizzazione dei fattori pronostici molecolari dei tumori animali e l'accertamento della cancerogenesi ambientale.

## ■ Introduzione

I tumori intestinali sono piuttosto rari nel gatto, rappresentando meno del 10% di tutte le neoplasie in questa specie (1). Tuttavia sono un tema molto importante nell'ambito della gastroenterologia felina, poiché i segni clinici e i sintomi delle condizioni neoplastiche e non neoplastiche possono sovrapporsi. Le neoplasie intestinali hanno solitamente ori-

gine nell'intestino tenue, e il linfoma rappresenta di gran lunga il tumore più frequente (55%), seguito da carcinoma (32%), e mastocitoma (4%). I sarcomi intestinali sono molto rari (2). L'eziologia è sconosciuta, ma esiste in generale una maggiore predisposizione per il sesso maschile e, per quanto riguarda il linfoma, per la razza Siamese (1).

## ■ Linfoma intestinale

Il linfoma è il tumore più frequente del tratto intestinale ed il linfoma intestinale è anche il tipo più frequente nel gatto (3-5). Può presentare forme focali o diffuse (dove l'ispessimento è trasmurale e il lume preservato) e può originare dai linfociti T o B. Per ottenere la diagnosi è necessario valutare i criteri clinici, istologici e immunofenotipici, che hanno anche rilevanza prognostica (6-8).

Il linfoma che origina dal MALT (tessuto linfoide associato alle mucose) ha fenotipo T ed è la forma più comune (**Figura 1**). È tipicamente costituito da piccole cellule (basso grado) e coinvolge in genere l'intestino tenue (7-9). Inizialmente il tumore tende a essere indolente ma progressivamente diventa più aggressivo a livello locale e sistemico (alto grado). L'estensione transparietale del tumore può anche comportare perforazione e peritonite. Clinicamente si osserva un ispessimento intestinale diffuso (3). La diagnosi differenziale nelle forme iniziali include la malattia intestinale infiammatoria (10), con cui il linfoma intestinale T spesso coesiste e di cui può rappresentare un'evoluzione. La diagnosi può richiedere tecniche PCR su tessuti fissati in formalina per valutare la clonalità dei

## PUNTI CHIAVE

- Nel gatto, il linfoma è il tumore più frequente a livello intestinale, seguito da carcinoma e mastocitoma.
- Il linfoma può presentare forme diverse, caratterizzate dal comportamento biologico, dalla risposta al trattamento e dalla prognosi.
- I riscontri clinici nelle fasi iniziali dei tumori intestinali possono essere vaghi. Spesso, solo successivamente compaiono sintomi riferibili al tratto intestinale coinvolto e all'eventuale presenza di metastasi.
- L'iter diagnostico prevede esami di laboratorio e diagnostica per immagini e l'istituzione di un piano di trattamento richiede l'esecuzione di biopsie del tessuto neoplastico.
- Terapia e prognosi variano in base a tipo di tumore, stadiazione clinica e localizzazione.

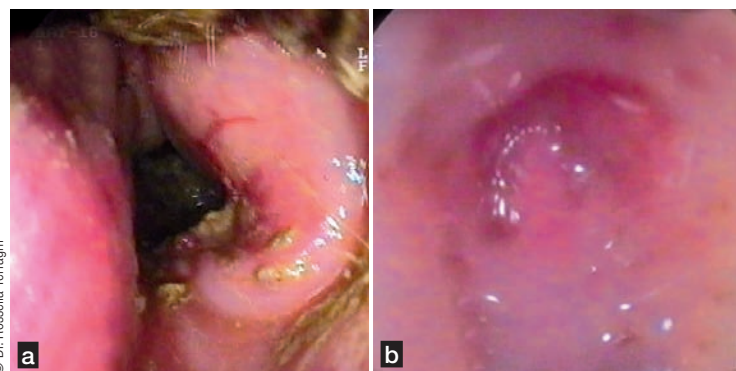
linfociti. La malattia intestinale infiammatoria è fondamentalmente caratterizzata da una proliferazione cellulare policlonale, mentre il linfoma è generalmente monoclonale (7,8). Più soggettiva è la valutazione istopatologica, soprattutto se i campioni esaminati sono ottenuti con una biopsia endoscopica superficiale (11).

Il linfoma intestinale con immunofenotipo B insorge più spesso a livello della giunzione ileociecocolica e prende origine dai follicoli linfoidi mucosali (placche di Peyer) (7,8). Anche in questo caso sembra che l'infiammazione cronica del substrato possa determinare lo sviluppo del linfoma, che nelle fasi iniziali può essere a basso grado ma che, col tempo, tende a diventare biologicamente più aggressivo, con infiltrazione transmurale e successivamente coinvolgimento sistemico. Clinicamente gli ispessimenti nodulari possono essere palpabili (3,7,8).

I linfomi con linfociti a grandi granuli (LGL) rappresentano circa il 10% dei linfomi intestinali nel gatto (12,13) e si ritiene derivino dall'incontrollata trasformazione neoplastica di linfociti T intraepiteliali citotossici o cellule natural killer (NK). Questo tipo di tumore comprende grandi cellule transmurali, che interessano inizialmente ileo, digiuno e linfonodi mesenterici ma si diffonde rapidamente a stomaco, intestino crasso, fegato, milza, midollo osseo e reni. Come per le altre forme di linfoma intestinale, i gatti sono solitamente FeLV negativi. I test di laboratorio possono mostrare leucocitosi neutrofila con spostamento a sinistra (secondaria al rilascio di citochine da parte delle cellule neoplastiche), anemia, ipoalbuminemia, ipocalcemia e aumento delle transaminasi epatiche e della bilirubina (12). Il riscontro di grossi linfociti granulari circolanti in percentuale superiore al 13% deve essere considerato patologico. La citologia mostra cellule linfoidi con nucleo frastagliato o difficile da visualizzare e con granuli citoplasmatici azzurrofilii che variano molto in grandezza e numero e che di solito si accumulano in aree specifiche del citoplasma. Nei preparati istologici questi caratteristici granuli sono spesso inapparenti, per cui l'eventuale sospetto diagnostico di linfomi LGL può essere confermato solo dalla positività immunocitochimica per il marker granzima B (8).

### ■ Carcinoma intestinale

Il carcinoma è, in ordine di frequenza, il secondo tipo di tumore intestinale (2). Nel gatto interessa più spesso l'intestino tenue ma è anche la neoplasia più comune del colon (2,14,15). Macroscopicamente, può essere peduncolato o trasmurale con crescita anulare che provoca irrigidimento della parete intestinale e restringimento del lume con possibile dilatazione del segmento intestinale a



**Figura 1.** Viste endoscopiche di un linfoma intestinale in stadio precoce (a) e avanzato (b) derivato da MALT. Si noti che nella seconda immagine il lume è completamente ostruito.

monte. L'aspetto macroscopico ha significato prognostico: i tumori polipoidi o peduncolati hanno prognosi buona dopo l'asportazione, mentre la prognosi dei tumori anulari è meno favorevole (1).

Il tipo istologico più frequente è l'adenocarcinoma (acinare, papillare o mucosale), seguito da carcinoma a cellule ad anello con castone, carcinoma indifferenziato e carcinoma adenosquamoso. Il fattore istologico più significativo in termini di prognosi è il grado di invasività. Nei carcinomi in stadio istologico 0, la neoplasia è limitata alla lamina propria e non si estende oltre la lamina muscolare ( $T_{is}$ , o carcinoma *in situ*). Negli stadi I ( $T_1$ , dove il carcinoma si estende oltre la lamina muscolare nella sottomucosa) e II ( $T_2$ , dove il tumore invade la tunica muscolare), le cellule neoplastiche sono a contatto con vasi ematici e linfatici ed è elevata la possibilità di disseminazione metastatica. Nello stadio III ( $T_3$ ), il tumore ha raggiunto la sierosa e coinvolge le strutture contigue.

Al momento della diagnosi il tumore è raramente limitato all'intestino. Il più delle volte il tumore è già in stadio avanzato, con estesa infiltrazione carcinomatosa fra le fibre muscolari (invasione circonferenziale, longitudinale o trasmurale), estensione a organi adiacenti o altri tratti intestinali, e metastatizzazione remota venosa o linfatica. La carcinomatosi, che deriva dalla disseminazione di cellule neoplastiche nel peritoneo, è presente nel 30% dei casi (1). Le metastasi linfoematogene riguardano principalmente i linfonodi regionali e il fegato.

### ■ Mastocitoma intestinale

Il mastocitoma rappresenta il terzo tumore intestinale in ordine di frequenza (2). In genere coinvolge l'intestino tenue (soprattutto il digiuno) e si presenta macroscopica-

mente come una massa intramurale con dimensioni variabili, che può causare intussuscezione fino alla perforazione intestinale. Nella compagine dell'ispessimento parietale sono spesso evidenziabili ulcere, legate sia all'infiltrazione diretta del tumore, sia al rilascio di istamina durante la degranolazione dei mastociti. Nella variante sclerosante le cellule neoplastiche sono frammiste ad abbondante tessuto fibroso. La marcata infiltrazione di eosinofili, la deposizione di tessuto fibroso e la presenza di necrosi, possono rendere difficile la diagnosi differenziale rispetto all'enterite eosinofila (1,16,17). Il comportamento biologico è aggressivo, con potenziale metastatico elevato e basso tasso di sopravvivenza.

### ■ Quadro clinico

Sintomi e segni clinici sono spesso inizialmente vaghi e possono essere subdoli, variando secondo la sede interessata: se il tumore è nell'intestino tenue, vi possono essere vomito intermittente, ematemesi, disidratazione, dimagrimento e anoressia. Se è interessato l'intestino crasso si osservano tenesmo, ematochezia e dischezia. In caso di carcinomatosi peritoneale, l'ascite può causare distensione addominale secondaria (1).

Se il tumore è particolarmente voluminoso oppure localizzato nelle porzioni più strette dell'intestino, può verificarsi un'occlusione intestinale parziale o completa, con perforazione e peritonite secondarie. In questo caso, il gatto mostra dolore addominale, vomito e febbre.

I gatti con linfoma intestinale possono non manifestare vomito e/o diarrea, ma soltanto anoressia e/o dimagrimento. Clinicamente questi animali appaiono emaciati, con condizioni fisiche scadenti. Raramente la presentazione clinica è più acuta a causa di intussuscezione secondaria, ostruzione e/o perforazione con peritonite settica.

Alla palpazione addominale si riscontra solitamente ispessimento delle anse intestinali (soprattutto nei linfomi a basso grado) o massa addominale (soprattutto nei linfomi ad alto grado) (3).

### ■ Procedura diagnostica e stadiazione

L'iter diagnostico include vari test di laboratorio e la diagnostica per immagini. L'esame emocromocitometrico può evidenziare anemia microcitica (legata a perdita di sangue occulto nelle feci) e leucocitosi con neutrofilii tossici secondari (a causa di peritonite o necrosi tumorale). La leucocitosi può anche essere paraneoplastica (rilascio da parte delle cellule neoplastiche del fattore di stimolazione delle colonie di granulociti o delle colonie di granulo-

citi e macrofagi) (1). Come osservato prima, i gatti con linfoma LGL possono avere grossi linfociti granulari nel circolo periferico (12,13).

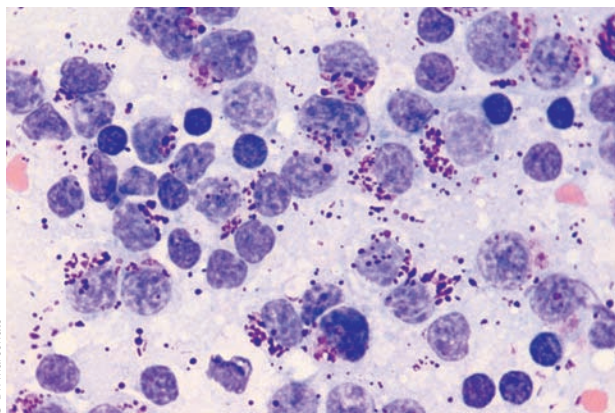
I test biochimici possono mostrare ipoproteinemia (25-30% dei casi), aumento degli enzimi epatici, ipercolesterolemia (soprattutto in caso di neoplasie non linfomatose), aumento dell'urea (10-30%) (1). L'ipoalbuminemia è poco comune nei linfomi a basso grado, poiché la parete intestinale tende a restare integra anche negli stadi più avanzati. Ancora, nei gatti con linfoma a basso grado, è comune il riscontro di bassi livelli di cobalamina, dal momento che quest'ultima è largamente assorbita a livello di ileo, sede frequentemente interessata da questo tipo di linfoma (1,3).

Lo studio radiografico dell'addome può talvolta rilevare una massa addominale o segni di occlusione o subocclusione dell'intestino. La presenza di ascite può essere conseguenza di una peritonite secondaria a perforazione neoplastica. Tuttavia, l'ampia diffusione dell'ecografia ha decisamente ridotto la necessità degli studi con mezzo di contrasto. L'ecografia permette l'esame dettagliato della parete intestinale per valutarne lo spessore e la stratificazione, il contenuto e la peristalsi. Consente inoltre di visualizzare il peritoneo circostante e i linfonodi regionali.

I riscontri ecografici con la neoplasia intestinale sono ispessimento parietale e perdita della stratificazione normale (1). Il linfoma causa spesso l'ispessimento diffuso della parete intestinale, con ecogenicità diminuita, perdita della motilità normale e linfoadenomegalia regionale (3). Talvolta, si possono osservare noduli ipoecogeni nella parete intestinale. I carcinomi intestinali possono avere caratteristiche ecografiche sovrapponibili al linfoma ma tendono a essere più asimmetrici e localizzati e causano più spesso ostruzione del lume. Si possono osservare segni di perforazione intestinale. Nella diagnosi differenziale con le neoplasie intestinali, vanno sempre considerate le patologie infiammatorie, dato che possono causare lo sviluppo di granulomi focali indistinguibili dalle neoplasie. L'ecografia consente di esaminare tutto l'addome e può individuare eventuali metastasi ad altri organi e/o la presenza di un versamento addominale. Inoltre, consente di ottenere biopsie di specifiche lesioni intestinali e linfonodi per l'esame citologico e/o istopatologico. Infine si noti che, nei casi di sospetta neoplasia intestinale, il torace deve essere valutato mediante radiologia o TC.

Uno studio recente ha mostrato che la citologia per agoaspirazione consente in molti casi di emettere diagnosi

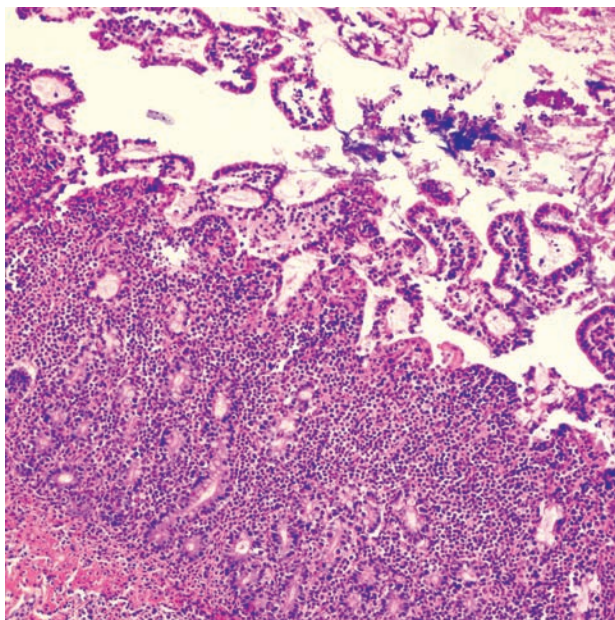
accurata e questa tecnica deve pertanto essere proposta in tutti i pazienti che non possono essere sottoposti a laparotomia esplorativa o laparoscopia (18). È sempre indicata l'analisi di ogni versamento addominale libero. È importante ricordare che la citologia di una parete intestinale diffusamente ispessita (tipica del linfoma alimentare a basso grado), può risultare tecnicamente difficile e talvolta inconcludente (6). Neppure la citologia dei linfonodi me-



© Dr. Marconato

**Figura 2.** Striscio colorato con May-Grunwald Giemsa ottenuto da un agoaspirato di un linfonodo ingrossato, in un gatto con linfoma intestinale con linfociti a grandi granuli (LGL). Le cellule neoplastiche arrotondate hanno un citoplasma scarsamente colorato con grossi granuli intracitoplasmatici di colore viola.

**Figura 3.** Sezione colorata con ematossilina-eosina di una biopsia a tutto spessore in un gatto con linfoma alimentare. Si osserva un grave appiattimento dei villi, mentre la lamina propria è diffusamente infiltrata con strati monomorfi di linfociti di dimensioni piccole-medie. L'infiltrato neoplastico si estende focalmente alla sottomucosa.



© Dr. Marconato

senterici ipertrofici permette di differenziare tra linfoma a basso grado e iperplasia linfoide benigna se il campione include una popolazione monomorfa di piccole cellule linfoidi. In questi casi l'istologia è d'obbligo per un inquadramento diagnostico corretto. In caso di linfoma ad alto grado, la citologia permette spesso di suggerire la diagnosi. In particolare, nel caso del linfoma LGL, la citologia su campioni colorati con Wright-Giemsa fornisce una diagnosi più accurata rispetto all'istologia (**Figura 2 e 3**) (5,6).

L'endoscopia è il metodo preferito per esaminare duodeno, colon e ileo distale e deve essere eseguita in tutti i casi di sospetta neoplasia intestinale, indipendentemente dai reperti radiologici. I limiti dell'endoscopia sono l'impossibilità di fornire informazioni su altri tratti intestinali e di visualizzare linfonodi regionali o altri organi ai fini della stadiazione. Permette di eseguire biopsie nei vari tratti intestinali esaminati ma la loro utilità è limitata dalla natura inevitabilmente superficiale dei campioni che in alcuni casi può ostacolare la differenziazione rispetto alle forme benigne e non permette di apprezzare il grado di infiltrazione cellulare. Inoltre, l'endoscopia non permette di campionare la parte distale del digiuno, cioè la sede più frequentemente interessata dal linfoma (1,6,11).

In merito al linfoma intestinale, le biopsie ottenute per via laparotomica o laparoscopica sono preferibili rispetto a quelle ottenute per via endoscopica, perché permettono di ottenere campioni a tutto spessore (**Figura 4**) (6,7,11). Tra laparotomia e laparoscopia, la seconda si associa a minore morbilità ma se i gatti sono gravemente debilitati sopportano meglio l'endoscopia. Se i campioni sono prelevati per via endoscopica, è necessario prelevare almeno 4 campioni da ogni sito anomalo, mentre il prelievo per via laparotomica o laparoscopica richiede un solo campione per sede. Durante l'endoscopia è fondamentale prelevare più campioni dal duodeno e in modo particolare dall'ileo, dal momento che in questo modo si aumenta la sensibilità per differenziare la malattia intestinale infiammatoria dal linfoma a basso grado (19). Si ricorda che il linfoma a basso grado coinvolge l'ileo e/o il digiuno in circa il 90% dei casi, mentre lo stomaco e il duodeno sono coinvolti con frequenza molto inferiore (8).

Nella maggior parte dei casi, l'esame istologico permette di raggiungere la diagnosi con la semplice colorazione con ematossilina-eosina, senza necessità di ricorrere a ulteriori test. Negli adenocarcinomi mucosali può essere utile ricorrere a colorazioni in grado di mostrare i mucopolisaccaridi (ad esempio, PAS, alcian blu). In alternativa, nei

carcinomi in generale, l'evidenziazione immunohistochemica delle citocheratine permette di identificare le cellule neoplastiche quando il grado di infiltrazione non è chiaro. Nei linfomi si ricorre generalmente all'immunohistochemica per determinarne l'immunofenotipo e per distinguere meglio la quantità di linfociti intraepiteliali nei linfomi mucosali. Se istologia e immunohistochemica ancora non permettono di ottenere una diagnosi definitiva, si può ricorrere all'esame della clonalità (7,8).

La laparotomia esplorativa rappresenta ancora il metodo più accurato per diagnosticare e stadare un tumore intestinale ed è pertanto indicata laddove i test diagnostici non invasivi o minimamente invasivi non riescono a fornire una diagnosi definitiva.

La stadiazione del mastocitoma o del linfoma intestinale richiede anche la valutazione citologica del midollo osseo, poiché questa ha significato sia prognostico sia di indirizzo terapeutico. Una volta raccolti i dati, è possibile stadare il paziente secondo il metodo TNM (**Tabella 1**).

## ■ Terapia

### Chirurgia

La terapia indicata per i tumori intestinali maligni non emo-

**Tabella 1. Sistema di stadiazione TNM per i tumori intestinali.**

<b>T: tumore primario</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• T<sub>0</sub>: nessuna evidenza di neoplasia</li> <li>• T<sub>is</sub>: <i>in situ</i> (mucosale), tumore intraepiteliale o invasione della lamina propria</li> <li>• T<sub>1</sub>: tumore con invasione mucosale e sottomucosale</li> <li>• T<sub>2</sub>: tumore con invasione muscolare e sierosa, senza coinvolgimento delle strutture adiacenti</li> <li>• T<sub>3</sub>: tumore che perfora il peritoneo viscerale o le strutture adiacenti</li> </ul>	
<b>N: linfonodi (LN) regionali: epatici, pancreaticoduodenali, digiunali, mesenterici, cecali, colici e rettali)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• N<sub>0</sub>: LN regionali non coinvolti</li> <li>• N<sub>1</sub>: LN regionali coinvolti</li> <li>• N<sub>2</sub>: LN remoti coinvolti</li> </ul>	
<b>M: metastasi remote</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• M<sub>0</sub>: nessuna evidenza di metastasi remota</li> <li>• M<sub>1</sub>: metastasi remote</li> </ul>	
Stadio I:	T <sub>1</sub> , N <sub>0</sub> , M <sub>0</sub>
Stadio II:	T <sub>2-3</sub> , N <sub>0</sub> , M <sub>0</sub>
Stadio III:	qualsiasi T, N <sub>1</sub> , M <sub>0</sub>
Stadio IV:	qualsiasi T, qualsiasi N, M <sub>1</sub>



© Dr. Evan McNeill

**Figura 4.** La laparotomia consente al veterinario di valutare il tumore intestinale ed esplorare l'intera cavità addominale.

poietici è l'escissione con margini generosi (almeno 5-8 cm oltre ogni estremità della lesione, per i tumori dell'intestino tenue e per quelli dell'intestino crasso). Sfortunatamente, il rispetto di tali margini nel colon e nel retto non è sempre possibile, a causa della tensione che si crea in corrispondenza dell'anastomosi e per il rischio di incontinenza fecale. Il tipo d'intervento è influenzato dalla localizzazione ed estensione della neoplasia intestinale, dal referto istologico e dalle condizioni generali del paziente.

L'asportazione di un ampio tratto duodenale è complessa, soprattutto se il tumore è localizzato in prossimità del dotto pancreatico o del dotto biliare comune, mentre la resezione di un tumore ileale può richiedere l'asportazione della giunzione ileocecolica, con anastomosi tra digiuno e intestino crasso. Se l'escissione radicale non è possibile, è comunque indicata la chirurgia palliativa nel tentativo di mantenere la pervietà intestinale (almeno temporaneamente) o per risolvere eventuali complicanze ostruttive (**Figura 5**). Durante la chirurgia, è cruciale esplorare l'intera cavità addominale, con particolare attenzione ai linfonodi regionali e al fegato ed eseguire eventualmente la biopsia delle lesioni sospette.

Le occlusioni intestinali o la perforazione con peritonite ed emorragia richiedono solitamente un intervento chirurgico d'emergenza, ma vanno sempre tenuti presenti certi fattori potenzialmente letali. L'occlusione intestinale provoca ipovolemia da perdita di fluidi nel lume intestinale con possibili squilibri elettrolitici significativi, che a loro volta determinano tachicardia e ipotensione. La perdita dell'integrità biologica può consentire a batteri e tossine presenti nel lume intestinale di entrare nel circolo,

causando shock settico. A livello intraluminale aumenta significativamente la flora batterica anaerobica, spesso responsabile delle complicanze settiche osservate nel decorso postoperatorio. Infine, l'occlusione determina aumento della pressione sulla parete intestinale, che può perforarsi. Le considerazioni fisiopatologiche di cui sopra influenzano notevolmente l'approccio chirurgico. Se l'intestino non è perforato, si stabilizza il paziente con la fluidoterapia per correggere gli squilibri elettrolitici, quindi si procede con la laparotomia. Se invece l'intestino è perforato, è necessario intervenire d'urgenza e lavare abbondantemente la cavità addominale con soluzione fisiologica calda. Nel decorso postoperatorio è sempre indispensabile la terapia antibiotica ricorrendo, ove indicato, alla nutrizione parenterale. La mortalità perioperatoria è elevata ma i pazienti che sopravvivono hanno una prognosi buona.

### Chemioterapia e altre terapie mediche

Il ruolo della chemioterapia adiuvante nel trattamento dei tumori intestinali non linfomatosi è tutt'altro che definito e non sono stati pubblicati finora studi randomizzati o prospettici. La chemioterapia sembra indicata come trattamento adiuvante dei tumori con metastasi regionali e/o remote (stadio clinico III o IV), mentre è controversa per tumori in stadio II (infiltranti localmente, ma senza coinvolgimento linfonodale) asportati radicalmente.

Nei casi in cui la chirurgia non può essere radicale (essenzialmente per motivi di sede o di estensione del tumore), la chemioterapia potrebbe essere somministrata nel decorso postoperatorio per ridurre il rischio di recidiva locale, anche nei tumori in stadio II.

Il farmaco più efficace è la doxorubicina (da sola o in combinazione con altri farmaci) alla dose di 1 mg/kg, somministrata ogni tre settimane per 5-6 trattamenti. In uno studio retrospettivo, gatti con carcinoma del colon trattati con chirurgia seguita dalla doxorubicina hanno avuto una sopravvivenza mediana di 280 giorni rispetto a 56 giorni nei gatti trattati con la sola chirurgia (20). Più recentemente, 18 gatti con carcinoma del colon trattati con colectomia subtotal e carboplatino adiuvante, sono sopravvissuti mediamente 269 giorni (14).

Il linfoma intestinale risponde bene alla chemioterapia sistemica, mentre la chirurgia è indicata solo se l'intestino è ostruito ed è necessario ripristinare il lume intestinale. Nel linfoma a basso grado, è possibile utilizzare clorambucile (0,2 mg/kg 1x/die) e prednisone (1 mg/kg 1x/die). Il clorambucile può essere anche somministrato con



**Figura 5.** Linfoma digiunale in un gatto con occlusione parziale del lume intestinale.

dosaggio pulsato (15 mg/m<sup>2</sup> per 4 giorni consecutivi, da ripetere dopo 21 giorni, oppure 20 mg/m<sup>2</sup> ogni 2 settimane).

In alternativa, è possibile somministrare lomustina da sola (50-60 mg/m<sup>2</sup> PO, da ripetere ogni 4-6 settimane). In caso di recidiva, si possono usare protocolli combinati (COP) introducendo la doxorubicina, oppure la ciclofosfamide (25 mg/gatto due volte a settimana a settimane alterne). Dal momento che clorambucile e prednisone non sono substrati della glicoproteina P nel gatto, è verosimile che il linfoma risponda a questo trattamento (1,6,21,22).

I linfomi ad alto grado richiedono invece trattamenti più aggressivi e combinati. Si è visto che i protocolli polichemioterapici a base di doxorubicina producono prognosi migliori (23). Sfortunatamente, il linfoma LGL risponde scarsamente alla chemioterapia e il tasso di sopravvivenza è basso, indipendentemente dai chemioterapici somministrati.

È molto importante garantire al paziente (soprattutto se anoressico) un supporto nutrizionale, eventualmente ricorrendo alla nutrizione enterale o parenterale. La carenza di cobalamina ne richiede l'integrazione (250 µg/gatto SC una volta la settimana). Per controllare nausea e vomito, è necessario somministrare metoclopramide o ondansetron.

La chirurgia è la terapia indicata per il mastocitoma e richiede una resezione radicale con margini di 5-10 cm nei tessuti sani prossimali e distali. In caso di comportamento biologico aggressivo e/o difficoltà di ottenere margini adeguati, è indicata la chemioterapia adiuvante con

Iomustina, anche se gli eventuali benefici non sono stati dimostrati.

## Radioterapia

La radioterapia per il trattamento dei tumori intestinali è limitata in medicina veterinaria, sia per la sede (i tumori nell'intestino tenue sono tipicamente mobili e può essere difficile ottenerne il posizionamento accurato per il trattamento), sia per la scarsa tolleranza dell'intestino alla radioterapia. Spesso la dose necessaria per controllare i tumori in questa sede non è tollerata dai tessuti circostanti.

## ■ Prognosi

La prognosi per i tumori intestinali del gatto dipende da fattori come classificazione istologica, localizzazione primaria, grado di coinvolgimento tissutale locale o regionale, condizioni generali del paziente, presenza di metastasi e tipo di situazione chirurgica (d'elezione o d'emergenza). Tipicamente, tutti i sopravvissuti a lungo termine muoiono infine a causa della recidiva locale.

Il rischio perioperatorio dei gatti con adenocarcinoma dell'intestino tenue è alto. Tuttavia, se sopravvivono oltre 2 settimane dopo la chirurgia, la prognosi a lungo termine è ragionevole. Il trattamento dell'adenocarcinoma del colon con la chemioterapia adiuvante (doxorubicina) sembra prolungare la sopravvivenza (20). Il linfoma ad alto grado comporta una prognosi sfavorevole ma se trattati con la chemioterapia, questi casi sopravvivono mediamente 3 mesi, con il 18% dei pazienti che mostra la remissione completa.

La sopravvivenza mediana aumenta fino a 7-10 mesi se i protocolli chemioterapici includono la doxorubicina, con remissione fino al 38-87% (23). I linfomi a basso grado, d'altra parte, sono meno aggressivi e associati a tassi di sopravvivenza maggiori (fino a 2-3 anni) e tassi maggiori di remissione completa (56-96%) (21,24,25). I linfomi LGL hanno tassi di sopravvivenza brevi (17 giorni in media), con tassi di remissione <5% (1,6,21,22). La prognosi per i tumori intestinali benigni è eccellente e la rimozione chirurgica è curativa.

## Riferimenti

1. Selting KA. Intestinal tumors. In: Withrow SJ, Vail DM, Page RL eds, *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2012;412-423.
2. Risetto K, Villamil JA, Selting KA, et al. Recent trends in feline intestinal neoplasia: an epidemiologic study of 1,129 cases in the veterinary medical database from 1964 to 2004. *J Am Anim Hosp Assoc* 2011;47:28-36.
3. Barrs V, Beatty J. Feline alimentary lymphoma: 1. Classification, risk factors, clinical signs and non-invasive diagnostics. *J Feline Med Surg* 2012;14:182-90.
4. Russell KJ, Beatty JA, Dhand NT, et al. Feline low-grade alimentary lymphoma: how common is it? *J Feline Med Surg* 2012;14:910-912.
5. Vezzali E, Parodi AL, Marcato PS, et al. Histopathologic classification of 171 cases of canine and feline non-Hodgkin lymphoma according to the WHO. *Vet Comp Oncol* 2010;8:38-49.
6. Barrs V, Beatty J. Feline alimentary lymphoma: 2. Further diagnostics, therapy and prognosis. *J Feline Med Surg* 2012;14:191-201.
7. Kiupel M, Smedley RC, Pfent C, et al. Diagnostic algorithm to differentiate lymphoma from inflammation in feline small intestinal biopsy samples. *Vet Pathol* 2011;48:212-222.
8. Moore PF, Rodriguez-Bertos A, Kass PH. Feline gastrointestinal lymphoma: mucosal architecture, immunophenotype, and molecular clonality. *Vet Pathol* 2012;49:658-668.
9. Cesari A, Bettini G, Vezzali E. Feline intestinal T-cell lymphoma: assessment of morphological and kinetic features in 30 cases. *J Vet Diagn Invest* 2009;21:277-279.
10. Briscoe KA, Krockenberger M, Beatty JA, et al. Histopathological and immunohistochemical evaluation of 53 cases of feline lymphoplasmacytic enteritis and low-grade alimentary lymphoma. *J Comp Path* 2011;145:187-198.
11. Evans SE, Bonczynski JJ, Broussard JD, et al. Comparison of endoscopic and full-thickness biopsy specimens for diagnosis of inflammatory bowel disease and alimentary tract lymphoma in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2006;229:1447-1450.
12. Krick EL, Little L, Patel R, et al. Description of clinical and pathological findings, treatment and outcome of feline large granular lymphocyte lymphoma (1996-2004). *Vet Comp Oncol* 2008;6:102-110.
13. Roccabianca P, Vernau W, Caniatti M, et al. Feline large granular lymphocyte (LGL) lymphoma with secondary leukemia: primary intestinal origin with predominance of a CD3/CD8 phenotype. *Vet Pathol* 2006;43:15-28.
14. Arteaga TA, McKnight J, Bergman PJ. A review of 18 cases of feline colonic adenocarcinoma treated with subtotal colectomies and adjuvant carboplatin. *J Am Anim Hosp Assoc* 2012;48:399-404.
15. Cribb AE. Feline gastrointestinal adenocarcinoma: a review and retrospective study. *Can Vet J* 1988;29:709-712.
16. Craig LE, Hardam EE, Hertzke DM, et al. Feline gastrointestinal eosinophilic sclerosing fibroplasia. *Vet Pathol* 2009;46:63-70.
17. Halsey CHC, Powers BE, Kamstock DA. Feline intestinal sclerosing mast cell tumour: 50 cases (1997-2008). *Vet Comp Oncol* 2010;8:72-79.
18. Bonfanti U, Bertazzolo W, Bottero E, et al. Diagnostic value of cytologic examination of gastrointestinal tract tumors in dogs and cats: 83 cases (2001-2004). *J Am Vet Med Assoc*, 2006;229:1130-1133.
19. Scott KD, Zoran DL, Mansell J, et al. Utility of endoscopic biopsies of the duodenum and ileum for diagnosis of inflammatory bowel disease and small cell lymphoma in cats. *J Vet Intern Med* 2011;25:1253-1257.
20. Slawinski MJ, Mauldin GE, Mauldin GN, et al. Malignant colonic neoplasia in cats: 46 cases (1990-1996). *J Am Vet Med Assoc* 1997;211:878-881.
21. Stein TJ, Pellin M, Steinberg H, et al. Treatment of feline gastrointestinal small-cell lymphoma with chlorambucil and glucocorticoids. *J Am Anim Hosp Assoc* 2010;46:413-417.
22. Zwahlen CH, Lucroy MD, Kraegel SA, et al. Results of chemotherapy for cats with alimentary malignant lymphoma: 21 cases (1993-1997). *J Am Vet Med Assoc* 1998;213:1144-1149.
23. Moore AS, Cotter SM, Frimberger AE, et al. A comparison of doxorubicin and COP for maintenance of remission in cats with lymphoma. *J Vet Intern Med* 1996;10:372-375.
24. Kiselow MA, Rassnick KM, McDonough SP, et al. Outcome of cats with low-grade lymphocytic lymphoma: 41 cases (1995-2005). *J Am Vet Med Assoc* 2008;232:405-410.
25. Fondacaro JV, Richter KP, Carpenter JL, et al. Feline gastrointestinal lymphoma: 67 cases (1988-1996). *Eur J Comp Gastroenterol* 1999;4:5-11.

# Le malattie dell'esofago



■ **Iwan Burgener**, Prof. Dr. med. vet., PhD, Dr. habil, Dipl. ACVIM (SA-IM), Dipl. ECVIM-CA  
Small Animal Clinic, Faculty of Veterinary Medicine, Università di Lipsia, Germania

Il Dr. Burgener ha studiato medicina veterinaria presso l'Università di Berna e si è laureato nel 1996. Dopo una tesi di dottorato in Neuroimmunologia e un internato, ha completato un tirocinio clinico ospedaliero in Medicina interna dei piccoli animali a Berna e presso la Louisiana State University di Baton Rouge, Stati Uniti, tra il 1999 e il 2003.

Ha conseguito il PhD e un'abilitazione nel campo della gastroenterologia all'Università di Berna, ed è attualmente professore e direttore della divisione di Medicina interna (con interesse speciale per la gastroenterologia e l'endocrinologia) presso l'Università di Lipsia.

## ■ Introduzione

L'esofago è un lungo tubo che consente il trasporto del cibo e dell'acqua dalla bocca allo stomaco. Al fine di garantire il trasporto rapido e completo del cibo, i muscoli si contraggono ritmicamente durante la deglutizione. Dal punto di vista strutturale, la mucosa esofagea è normalmente ben protetta da un epitelio squamoso con giun-

zioni occludenti e da muco contenente ioni bicarbonato. Si noti che la muscolatura dell'esofago canino è striata per l'intera lunghezza, mentre nel gatto (e nell'uomo), il 30-50% inferiore dell'esofago è composto da muscolatura liscia. Ciò significa che alcune malattie, come ad esempio la forma focale di miastenia gravis, possono causare segni esofagei nel cane.

## PUNTI CHIAVE

- A differenza del gatto e dell'uomo, nel cane la muscolatura dell'intero esofago è striata. Il risultato è che le malattie della muscolatura striata (ad esempio miastenia gravis) possono coinvolgere l'esofago.
- Qualunque sia la causa, i sintomi clinici dell'esofagite includono spesso rigurgito, salivazione e disfagia.
- Il rigurgito è un processo passivo e deve essere distinto dal vomito.
- Nella maggior parte dei casi, i corpi estranei nell'esofago possono essere rimossi per via endoscopica o fluoroscopica. Il rischio di complicanze è superiore nei cani di piccola taglia se il corpo estraneo è un osso o se è rimasto incastrato parecchi giorni prima della rimozione.
- L'eventuale stenosi esofagea può essere conseguenza di corpi estranei, esofagite, reflusso gastroesofageo, o secondaria alla somministrazione di alcuni farmaci e deve essere trattata mediante dilatazione con palloncino.
- Il megaesofago è la causa più comune di rigurgito, e può essere congenito o acquisito.
- In tutti gli animali con megaesofago è necessario misurare i livelli di anticorpi contro i recettori dell'acetilcolina per verificare l'eventuale presenza di miastenia gravis.

Il rigurgito è spesso l'unico sintomo clinico osservato nel cane e nel gatto con problemi esofagei. Considerato che il rigurgito è un indizio molto importante per la localizzazione del problema all'esofago, è importante distinguere la disfagia (difficoltà di deglutizione) dal vomito vero e proprio (vedere **Tabella 1**). La disfagia è spesso accompagnata da conati di vomito, salivazione, e fuoriuscita di cibo o fluidi, tutti segni indicativi di una causa orale o faringea. Se un animale sta vomitando, ovvero sta espellendo attivamente cibo o fluido dallo stomaco o dal duodeno prossimale, sarà visibile uno sforzo addominale, e gli animali colpiti mostrano spesso nausea, salivazione e conati di vomito prima del vomito vero e proprio. Il rigurgito invece, è un passaggio retrogrado passivo di cibi o liquidi indigeriti, senza alcuno sforzo addominale.

## ■ Anamnesi e visita clinica

L'anamnesi è molto importante per distinguere il vomito dal rigurgito. Il veterinario deve stabilire l'eventuale presenza di anomalie nell'assunzione di cibo e acqua, il tempo che intercorre tra il "vomito" e il pasto, l'aspetto del vomito (grado di digestione, odore, presenza o assenza di muco, bile o sangue), e l'eventuale dolore durante la deglutizione. In particolare, l'assenza di soffocamento, nausea e sforzo addominale durante il "vomito" deve essere interpretata come un chiaro segnale di rigurgito, suggerendo così un problema esofageo. Sfortunatamente, il tempo che intercorre tra il "vomito" e il pasto, non consente di differenziare in modo affidabile il rigurgito dal vomito.



La visita clinica dell'esofago deve iniziare con l'ispezione della regione cervicale, dato che sul lato sinistro del collo potrebbe essere rilevato del cibo occludente (almeno nelle razze a pelo corto). È anche importante osservare l'animale mentre mangia offrendo al paziente cibo solido e liquido (con la ciotola sul pavimento), osservando la deglutizione, e annotando ogni situazione di rigurgito o scolo nasale.

Gli animali con paralisi della faringe e/o dell'esofago cercano costantemente di bere acqua e la saliva finisce per mescolarsi con l'acqua bevuta, con formazione frequente di schiuma a causa dei movimenti flaccidi della lingua. Se si nota qualsiasi anomalia, si deve tentare la stessa procedura con il cibo servito in posizione sopraelevata. In questo modo, si garantisce che la gravità aiuti l'animale a deglutire. Le condizioni dolorose della cavità orale causano tentativi di liberarsi del cibo contenuto nella bocca, ma questi non devono essere confusi con la disfagia. Infine, la palpazione della parte cervicale dell'esofago consente di rilevare gli oggetti estranei più voluminosi.

Anche l'ingrossamento dei linfonodi, l'impossibilità di comprimere il torace (nei gatti e nei cani di piccola taglia) o eventuali segni neurologici possono suggerire un problema esofageo. Dispnea, tosse inducibile e rantoli all'auscultazione toracica possono indicare una polmonite *ab ingestis*. La debolezza generalizzata e progressiva (soprattutto dopo lo sforzo fisico) è un comune riscontro nella miastenia gravis. Se il megaesofago è dovuto ad endocrinopatia (ad esempio ipotiroidismo o ipoadrenocorticismo), si possono osservare altri segni correlati alla sottostante eziologia. Gli animali con esofagite di lunga data possono essere in cattive condizioni o addirittura emaciati.

## ■ Diagnosi

La radiologia può essere molto utile nella valutazione della funzione esofagea. Una grave disfunzione della gola e dell'esofago può essere spesso visualizzata (di solito con l'aiuto di mezzi di contrasto), anche se la dinamica della deglutizione può essere indagata solo con la fluoroscopia. Di solito, l'esofago non è visibile radiograficamente senza qualche forma di contrasto come ad esempio l'aria (come nel caso di megaesofago, aerofagia, o pneumomediastino), o in presenza di sostanze radiopache occludenti come un corpo estraneo o del cibo. Se vengono usati mezzi di contrasto, sono da preferire i prodotti contenenti iodio rispetto al bario. Ciò è soprattutto importante in caso di sospetta perforazione esofagea (il bario intratoracico è molto più irritante dello iodio) o se è stata pianificata un'esofagoscopia (il bario ostruisce il canale dell'endoscopio e riduce la visibilità).

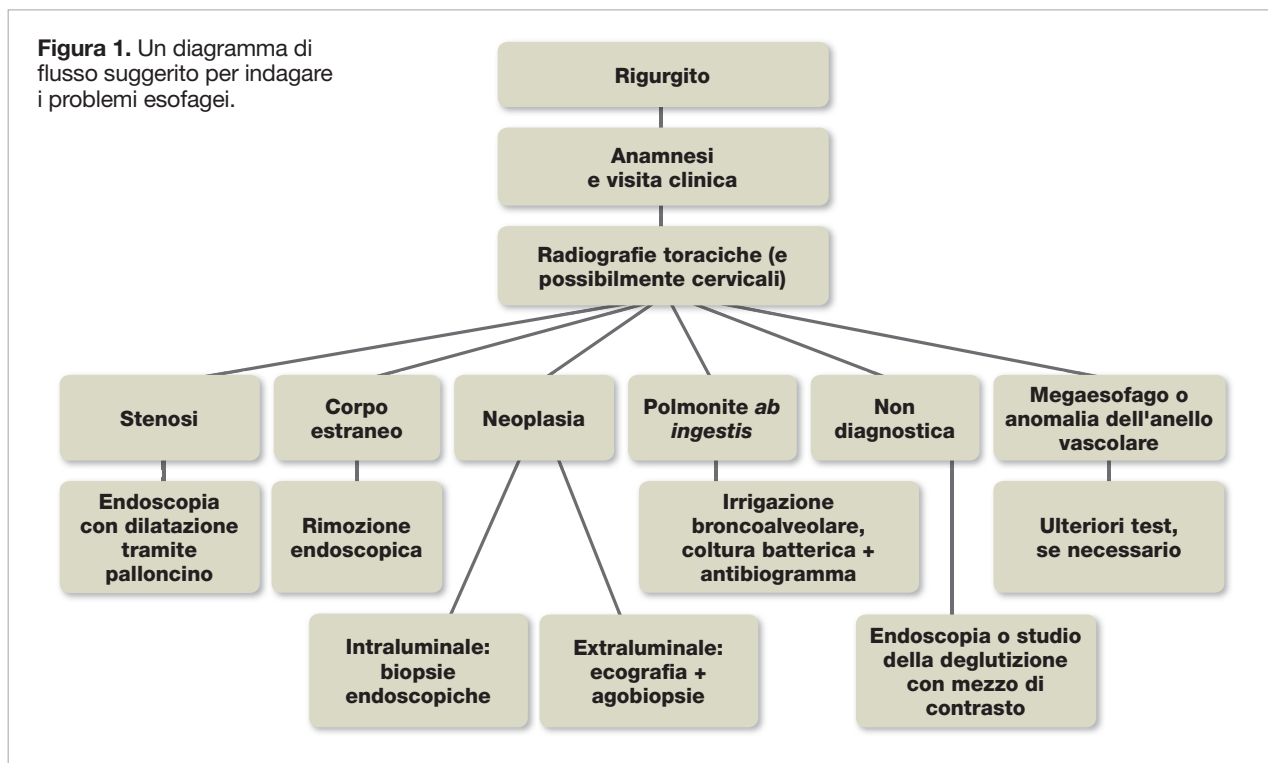
L'esame radiografico dimostra raramente le anomalie nel caso di un disturbo mucosale, e in questi casi l'esofagoscopia è chiaramente superiore. Ha lo svantaggio di richiedere l'anestesia generale, ma consente di visualizzare allo stesso tempo lo stomaco e l'intestino tenue, nonché di eseguire la biopsia, se necessario. L'endoscopia ha l'ulteriore vantaggio di consentire un trattamento immediato in determinate situazioni (ad esempio rimozione di un corpo estraneo, dilatazione con palloncino per una stenosi).

La **Figura 1** mostra un diagramma di flusso suggerito per indagare i problemi esofagei. Se la radiologia mostra un megaesofago, devono essere indagate le possibili cause. La determinazione dei livelli anticorpali per i recettori dell'acetilcolina sierica aiuta a diagnosticare la miastenia gravis

**Tabella 1. Distinzione tra rigurgito e vomito.**

	Rigurgito	Vomito
<b>Segnali di avvertimento</b>	No	Conati di vomito, nausea, salivazione
<b>Sforzo addominale aumentato</b>	No	Sì
<b>Cibo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non digerito</li> <li>• Ben formato</li> <li>• Con saliva</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stato variabile di digestione</li> <li>• Possibili muco/bile/sangue</li> </ul>
<b>Tempo dopo il pasto</b>	Immediato o successivo	Di solito successivo (fino a diverse ore)
<b>Odore, acidità, bile</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Da neutro ad acido</li> <li>• Assenza di bile</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pH molto variabile</li> <li>• +/- bile</li> </ul>
<b>Specifico per</b>	Problema esofageo (o faringeo)	Problemi gastrointestinali, metabolici o neurologici

**Figura 1.** Un diagramma di flusso suggerito per indagare i problemi esofagei.



focale o generalizzata. Se vi è un sospetto clinico di tali endocrinopatie, sono giustificati test appropriati per controllare l'ipotiroidismo (ad esempio  $T_4$  e TSH) e l'ipoadrenocorticismo (test di stimolazione con ACTH, misurazione del potassio sierico e dei livelli di sodio). Si noti tuttavia che il megaesofago secondario all'ipoadrenocorticismo non è necessariamente accompagnato da spostamenti elettrolitici. L'esclusione delle altre cause di megaesofago si basa sulla valutazione degli altri sintomi clinici e su specifici test di laboratorio (ad esempio anticorpi antinucleari per un eventuale lupus eritematoso sistemico, controllo dei livelli di piombo sierici o della tossina botulinica, se appropriato, o biopsia di nervi e muscoli se si sospettano problemi neurologici).

### ■ Le principali esofagiti

I problemi esofagei possono essere generalmente suddivisi in base all'origine, morfologica o funzionale (vedere **Tabella 2**). Si noti che il megaesofago ha quasi sempre un'origine funzionale. I problemi principali sono discussi in dettaglio più avanti.

#### Corpi estranei

I corpi estranei, come frammenti ossei, giocattoli o qualsiasi tipo di rifiuto, sono un problema comune nei cani. In uno studio recentemente pubblicato (1) i corpi estranei rimossi per via endoscopica erano responsabili per lo

0,67% di tutti i casi in una clinica specializzata. Su un totale di 102 oggetti, 57 sono stati trovati nell'esofago, 36 nello stomaco e 9 in entrambe le sedi. Quasi il 50% di tutti gli oggetti era costituito da ossa, seguite da plastica, ossa rosicchiate, oggetti appuntiti come aghi e ganci, rottami, legno e pietre. A seconda delle dimensioni, della forma e del materiale, alcuni corpi estranei possono essere rigurgitati oppure passare senza problemi attraverso il tratto gastrointestinale. Le sedi dove i corpi estranei esofagei restano più facilmente intrappolati sono ingresso del torace, base del cuore e cardias. I cani presentano spesso un'anamnesi suggestiva (ingestione di ossa o rifiuti, o scomparsa di giocattoli) e sono spesso colpite alcune razze (soprattutto terrier). Nello studio precedente, West Highland White Terrier e Yorkshire Terrier erano significativamente sovrarappresentati, assieme al Bovaro del Bernese.

In alcuni casi il corpo estraneo può essere palpato in sede extratoracica, ma il riscontro deve sempre essere confermato radiograficamente (**Figura 2a**). I corpi estranei sono quasi sempre radiopachi e facilmente identificabili, mentre quelli non radiopachi possono essere identificati (e rimossi) con l'endoscopia. La radiologia ha un tasso di successo molto alto per la diagnosi di corpo estraneo esofageo (100% nel precedente studio), mentre il corpo estraneo gastrico può sfuggire all'indagine ed essere individuato

**Tabella 2. Cause di esofagite.**

Morfologiche	Funzionali
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corpo estraneo</li> <li>• Esofagite</li> <li>• Reflusso gastroesofageo</li> <li>• Stenosi/diverticoli</li> <li>• Anomalia dell'anello vascolare</li> <li>• Neoplasia                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intraluminale</li> <li>- Extraluminale</li> </ul> </li> <li>• Granuloma (corpo estraneo, <i>Spirocerca lupi</i>)</li> <li>• Ernia iatale</li> <li>• Acalasia cricofaringea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Megaesofago congenito</li> <li>• Megaesofago acquisito                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Miastenia gravis (focale o generalizzata)</li> <li>- Secondaria a esofagite</li> <li>- Ipoadrenocorticismo</li> <li>- Ipotiroidismo</li> <li>- Lupus eritematoso sistemico</li> <li>- Timoma</li> <li>- Problemi neuromuscolari (ad esempio poliradiculonevrite, polimiosite)</li> <li>- Disautonomia</li> <li>- Avvelenamenti (ad esempio piombo/tallio/organofosforici)</li> <li>- Infezioni (ad esempio botulismo, tetano, rabbia, cimurro)</li> <li>- Idiopatica</li> </ul> </li> </ul>

solo con l'ecografia o l'endoscopia. Come osservato in precedenza, se è necessario l'uso di mezzi di contrasto è preferibile che questi siano a base di iodio, dato che il bario può causare pleurite in caso di perforazione e anche ritardare l'endoscopia se questa si rendesse necessaria.

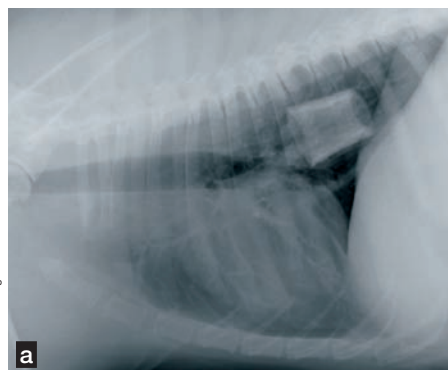
Nella maggior parte dei casi, la rimozione avviene in endoscopia (**Figura 2b**), anche se talvolta è necessario spingere il corpo estraneo nello stomaco e rimuoverlo tramite gastrotomia. Il tasso di successo per la rimozione endoscopica è molto alto (92 casi su 102 nel precedente studio, nessun animale ha richiesto un'esofagotomia, ma gli altri dieci oggetti sono stati rimossi tramite gastrotomia) purché si abbiano attrezzature ed esperienza adeguate. Di solito il tasso di complicanze è relativamente basso, ma corpi estranei ossei, peso corporeo <10 kg e permanenza del corpo estraneo per più di tre giorni sono considerati

fattori di rischio per complicanze e morte (1). A seconda del grado di danno mucosale (**Figura 2c**), gli animali devono essere tenuti a digiuno per 12-48 ore dopo la rimozione (soprattutto quando le lesioni sono necrotiche o ulcerate). Per ridurre le complicanze come l'esofagite o la stenosi si può somministrare un antiacido (come l'omeprazolo o un H<sub>2</sub>-bloccante) assieme al sucralfato per parecchi giorni. Contrariamente alla letteratura precedente, la perforazione esofagea (**Figura 3**) o la stenosi post-rimozione sono rare nella esperienza dell'autore e la prognosi a lungo termine è generalmente molto buona.

### Esofagite

La mucosa dell'esofago è protetta dai danni esterni grazie all'epitelio squamoso con giunzioni occludenti e al muco che contiene bicarbonato e prostaglandine. Se la mucosa viene danneggiata, (ad esempio a causa di corpo estra-

**Figura 2.** Corpi estranei esofagei.



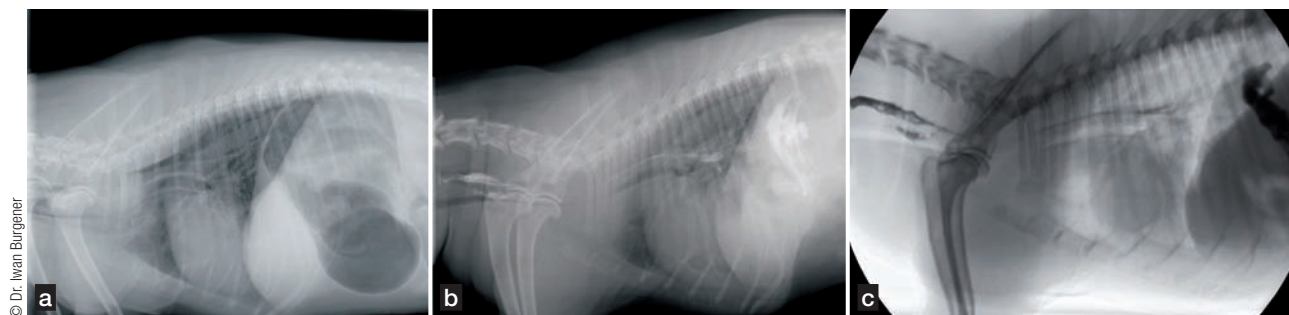
**a.** Radiografia toracica laterale di un corpo estraneo (pezzo di osso cavo) nell'esofago distale di un cane. Il corpo estraneo era stato deglutito appena un'ora prima, per cui l'osso era nettamente definito e non vi erano reazioni nel tessuto circostante.



**b.** Vista endoscopica di un corpo estraneo osseo accompagnato da un bolo di cibo. La mucosa esofagea del cane appare normale.



**c.** Vista endoscopica dell'esofago distale di un cane dopo la rimozione di un corpo estraneo (scapola di roditore). L'osso era rimasto incastrato per 10 giorni, creando notevoli alterazioni nell'esofago: si noti la grande intaccatura visibile sul lato sinistro dell'esofago, che non era giunta fino alla perforazione.



**Figura 3.** Perforazione esofagea dopo la rimozione di un corpo estraneo osseo. La radiografia semplice (a) consente di osservare l'esofago pieno d'aria. La dispersione del mezzo di contrasto è visibile sia con la radiografia (b) che con la fluoroscopia (c).

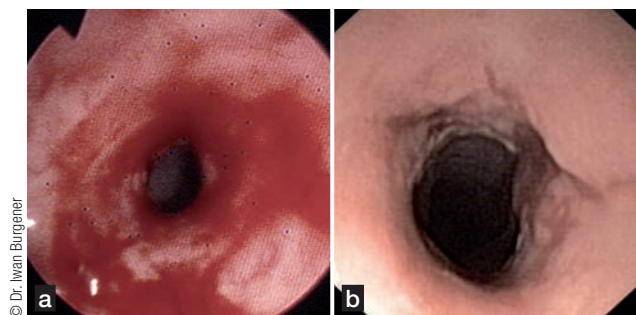
neo, prodotti chimici, ustioni, vomito frequente, ernia iatale o reflusso gastroesofageo) si possono sviluppare forme gravi di infiammazione, ulcerazione e stenosi. L'esofagite può anche essere secondaria al reflusso sotto anestesia (2).

È controverso che l'esofagite lieve possa produrre sintomi clinici. I casi gravi causano ipersalivazione, anoressia e rigurgito. Il trattamento consiste in una fluidoterapia adeguata associata al digiuno per 1-3 giorni (non per i cuccioli o le razze toy) e, a seconda della gravità, sucralfato e riduzione dell'acido gastrico (cioè, omeprazolo o H<sub>2</sub>-bloccanti). È inoltre possibile usare una sonda gastrica per proteggere l'esofago, se necessario, oppure somministrare procinetici (soprattutto cisapride e metoclopramide) per migliorare l'atonìa dello sfintere esofageo distale osservata con il reflusso gastroesofageo (2).

### Stenosi esofagee

Le stenosi esofagee sono più comuni negli animali adulti, e di solito hanno le stesse cause dell'esofagite (corpo estraneo, reflusso, anestesia, prodotti chimici, ecc.). La

**Figura 4.** Viste endoscopiche di una stenosi esofagea. La **Figura 4a** mostra l'esofago subito dopo la prima dilatazione con palloncino (la mucosa è piuttosto emorragica dopo la procedura) mentre la **Figura 4b** mostra l'esofago una settimana dopo l'ultima dilatazione. Questo cane è stato dilatato un totale di quattro volte in un periodo di 10 giorni e ha avuto un recupero completo.



diagnosi di stenosi avviene grazie all'endoscopia o alla radiografia con mezzo di contrasto e deve essere distinta dalle compressioni extraluminali. Stenosi esofagee sono state segnalate nei gatti che avevano ricevuto doxiciclina (3) o clindamicina (4). Anche se la patogenesi resta oscura, qualora fosse necessario somministrare tali farmaci nel gatto, il dosaggio deve essere sempre seguito dalla somministrazione di acqua o cibo.

Le stenosi devono essere trattate endoscopicamente (con una tecnica del palloncino (**Figura 4**) ripetuta ogni pochi giorni aumentando gradualmente il diametro del palloncino) o passando sotto fluoroscopia un catetere che verrà poi dilatato. Assieme a sucralfato e antiacidi, s'impiegano talvolta dosi antinfiammatorie di prednisolone per minimizzare la fibrosi che segue l'applicazione del palloncino. Nelle stenosi refrattarie possono avere successo iniezioni intralesionali di triamcinolone combinate con l'applicazione del palloncino (5). Il trattamento chirurgico spesso non riesce a causa della formazione di tessuto cicatriziale e della fibrosi.

### Diverticoli esofagei

Un diverticolo esofageo è una protrusione sacciforme dell'esofago, e può essere congenito o acquisito. È un evento raro nel cane, ed eccezionale nel gatto. La causa di un diverticolo acquisito non è sempre chiara, ma può essere rappresentata da difetti mucosali, infiammazione grave, fibrosi o aumento della pressione intraluminali (secondaria a corpo estraneo, disturbi della motilità locale, pressione extramurale), oppure può essere conseguenza di ascessi, anomalie non trattate dell'anello vascolare o debolezza tissutale locale.

La diagnosi avviene solitamente per via radiografica. Una dilatazione dell'esofago cranialmente alla sede dell'ostruzione può essere osservata chiaramente nella maggior parte dei casi con una radiografia semplice (**Figura 5a**). Il

diverticolo mostra una radiodensità aumentata ed è molto evidente in caso di mediastinite. Nei casi di polmonite *ab ingestis* si osserva invece uno schema di polmone broncoalveolare. Gli studi con mezzo di contrasto sono generalmente in grado di dimostrare un diverticolo (**Figura 5b**). Per i diverticoli più voluminosi può essere tentata la resezione e la ricostruzione dell'esofago, ma il tessuto cicatriziale con stenosi secondaria può essere una complicanza.

### Anomalie dell'anello vascolare

Le anomalie vascolari, come ad esempio persistenza dell'arco aortico destro o del dotto arterioso, arteria succlavia destra aberrante, o arco aortico doppio, sono anomalie evolutive congenite. L'arco aortico destro persistente è probabilmente l'anomalia più comune e meglio descritta. I sintomi iniziali appaiono di solito dopo lo svezzamento, non appena il cucciolo ingerisce cibo solido. La diagnosi avviene in base all'anamnesi, al segnalamento (dato che si osserva soprattutto nei cani di 3-6 mesi d'età di taglia grande) e alla radiologia. Uno studio con mezzo di contrasto mostra una dilatazione dell'esofago cranialmente alla base del cuore (**Figura 5**) ed è possibile escludere le altre possibili cause dimostrando la vascolarizzazione anormale con l'angiografia o la tomografia computerizzata. Durante l'endoscopia si può osservare una compressione extraluminale cranialmente alla base del cuore, e questo riscontro deve essere distinto dalla stenosi. Quasi tutte le anomalie vascolari sono corrette chirurgicamente attraverso una toracotomia destra, mentre l'arco aortico destro persistente viene trattato con un approccio intercostale sinistro.

### Neoplasia

Le neoplasie esofagee sono rare e rappresentano meno dello 0,5% dei tumori del cane e del gatto (6). Possono

avere origine primaria esofagea (principalmente carcinomi e sarcomi), periesofagea (linfoma, carcinoma tiroideo, timoma), o metastatica (tiroide, polmone, stomaco), e i tumori metastatici sono più comuni della neoplasia primaria. Nelle zone endemiche per *Spirocerca lupi*, possono svilupparsi granulomi intraesofagei, e questi possono causare metaplasie o persino lo sviluppo di un fibrosarcoma o un sarcoma osteogenico.

In caso di dubbi sulla posizione di una massa, si raccomanda l'endoscopia. Le masse intraluminali possono essere sottoposte a biopsia. Si noti che il tessuto esofageo normale è relativamente duro e difficile da campionare. La neoplasia maligna comporta una prognosi sfavorevole. Nel migliore dei casi, se il tumore si trova nel segmento faringeo, è possibile rimuoverlo prima che si diffonda ulteriormente, e la chemioterapia è appropriata per il linfoma. I tumori benigni (come il leiomioma) possono essere asportati con buone possibilità di recupero.

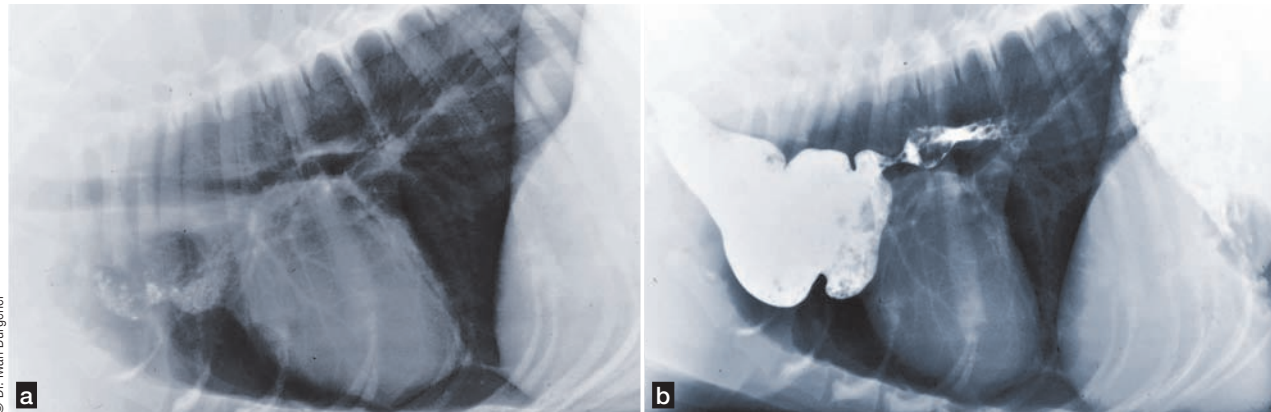
### Ernia iatale

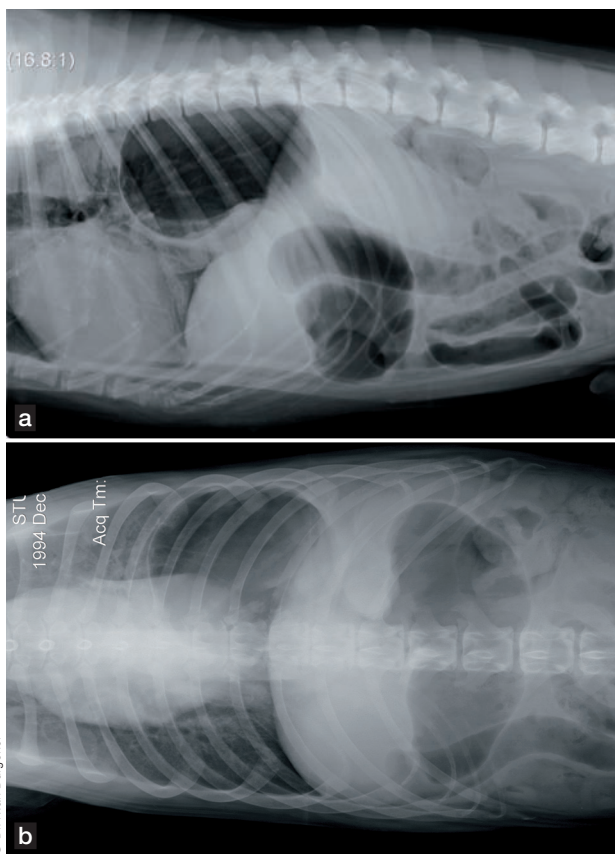
La dislocazione dello stomaco attraverso lo iato esofageo è chiamata ernia iatale e può essere congenita o acquisita. Negli animali sono descritte varie forme di ernie iatali (7):

- Assiale (da scivolamento)
- Paraesofagea (da rotolamento)
- Mista (assiale e paraesofagea combinata)
- Invaginazione gastroesofagea

Nell'ernia assiale, l'esofago caudale si sposta cranialmente con il cardias. Nell'ernia paraesofagea (**Figura 6**), il cardias rimane sul posto e una porzione dello stomaco prolassa attraverso lo iato nella cavità toracica. L'invaginazione dello stomaco nell'esofago (invaginazione gastroesofagea) può infine esitare in un'ernia assiale. L'incarceramento

**Figura 5.** Immagini radiografiche di un cane di sei mesi con arco aortico destro persistente. Il restringimento grave e di lunga durata dell'esofago a livello della base del cuore ha prodotto un'ampia dilatazione, visibile sia nelle immagini semplici (a) sia in quelle con mezzo di contrasto (b).

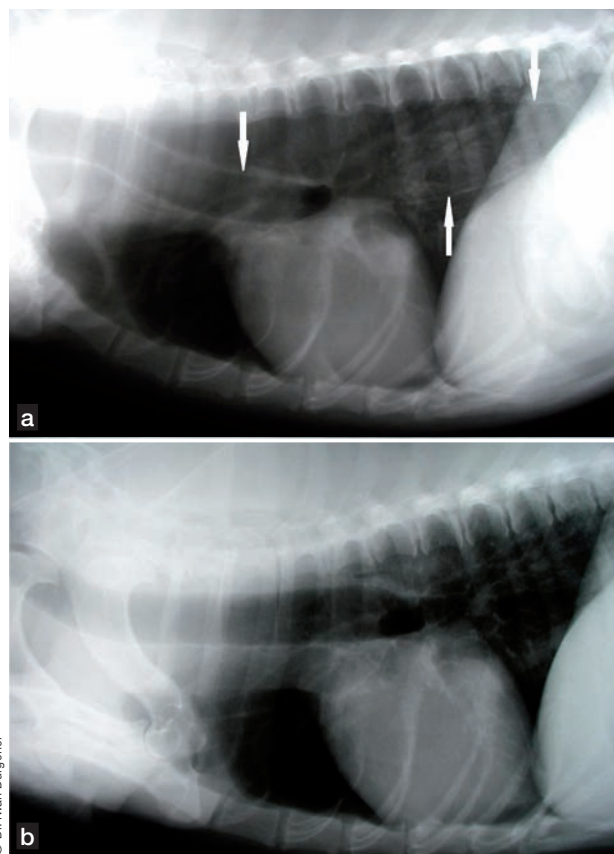




**Figura 6.** Radiografie in proiezione laterolaterale (a) e ventrodorsale (b) di un'ernia iatale. Si noti l'aspetto singolare del viscere pieno d'aria all'interno del torace, con una connessione a forma di clessidra nella porzione intra-addominale dello stomaco. Si tratta di un'ernia iatale paraesofagea, dove una porzione dello stomaco avanza nel torace assieme all'esofago.

può avvenire sia con le ernie paraesofagee, sia con le invaginazioni gastroesofagee (di rado). La patogenesi è incerta, anche se l'aumento della pressione intra-addominale (dopo il vomito cronico) o la pressione intratoracica negativa (negli animali con ostruzione intermittente delle vie aeree) sono possibili cause per l'ernia iatale acquisita.

Clinicamente, la malattia compromette l'apporto alimentare, e causa nausea, salivazione, vomito o rigurgito (a volte misto a sangue), problemi respiratori e, nei casi prolungati, emaciamento. La radiologia può mostrare una sezione piena di gas dell'esofago caudale. La porzione invaginata dello stomaco può essere visualizzata dietro l'esofago pieno di gas come un'area radiodensa. Tuttavia, a volte, i visceri dislocati possono essere difficili da visualizzare e in questi casi può essere utile applicare all'addome una pressione esterna durante la radiografia. Spesso, gli studi con mezzi di contrasto, possono facilitare significativamente la localizzazione. Il trattamento



**Figura 7.** Radiografie toraciche laterali di un Basset Hound di 4 anni con ipoadrenocorticismo, prima (a) e una settimana dopo (b) l'inizio del trattamento con fludrocortisone. Il megaesofago originario che ha determinato il rigurgito si è risolto durante il trattamento.

dell'ernia iatale è chirurgico, e comporta la riduzione dello stomaco e il restringimento dello iato.

### Acalasia cricofaringea

La parola greca "chhalasis" significa rilassamento, in questo caso di un'apertura anatomica, e quindi il termine "acalasia" può essere usato per indicare lo spasmo degli sfinteri esofagei superiore o inferiore. L'acalasia cricofaringea, o disfagia, è un problema causato dal mancato rilassamento dello sfintere faringo-esofageo (cioè lo sfintere esofageo superiore) durante la prima fase della deglutizione (2). Questo problema è clinicamente quasi indistinguibile dall'asincronia cricofaringea, ovvero il mancato coordinamento tra sfintere esofageo superiore e contrazione faringea. L'eziologia e la patogenesi di questa malattia non sono chiare. I cani più colpiti mostrano i segni clinici subito dopo la nascita, ma l'acalasia può esordire spontaneamente anche nei cani anziani. Questi casi hanno spesso altri problemi acquisiti come miastenia gravis, paralisi laringea o stenosi

esofagee. Gli animali colpiti mostrano difficoltà di alimentazione e numerosi tentativi non riusciti di deglutire il cibo, che può cadere fuori dalla bocca. Inoltre, si osservano rigurgito, reflusso nasofaringeo del cibo ingerito, ipersalivazione, tosse, soffocamento, e dimagrimento, con possibile sviluppo di una polmonite *ab ingestis*.

La diagnosi si avvale della fluoroscopia con mezzo di contrasto che consente di osservare i tentativi non riusciti di deglutire. Il bolo alimentare prende forma, ma non raggiunge l'esofago (o lo raggiunge in minima parte), nonostante i numerosi tentativi. La maggior parte dei pazienti cui viene diagnosticata questa malattia viene trattata con successo moderato-buono mediante miotomia o miectomia cricofaringea. I pazienti hanno spesso un miglioramento significativo subito dopo l'intervento chirurgico, anche se alcuni fattori preoperatori, come polmonite *ab ingestis* e malnutrizione, possono essere indicatori prognostici sfavorevoli.

### Megaesofago

Il megaesofago può essere definito come dilatazione (talvolta con aumento marcato delle dimensioni) e ipomotilità dell'esofago, ed è un disturbo funzionale che interessa solitamente l'intera lunghezza dell'esofago. Il cibo e l'acqua deglutiti rimangono nell'esofago e non passano nello stomaco. Il disturbo può essere congenito (ereditario) o acquisito. Come osservato in precedenza, poiché è un fatto eccezionale che il cane sia dotato di muscolatura striata per l'intera lunghezza dell'esofago, questa specie è particolarmente vulnerabile al megaesofago che di conseguenza si può sviluppare, causando malattie della muscolatura striata, come la miastenia gravis. Miastenia focale o generalizzata, esofagite, ipotiroidismo, ipoadrenocorticismo (**Figura 7**) o timomi sono le cause più comuni di megaesofago (vedere sopra), ma è spesso impossibile individuare la causa (cioè la malattia è idiopatica). Nella forma congenita, i segni appaiono di solito mentre l'animale sta ancora crescendo. Può svilupparsi una polmonite *ab ingestis* secondaria, e si possono osservare segni come tosse, tachicardia/dispnea, febbre e malessere generale,

in aggiunta a tutti i sintomi della malattia sottostante. Il modo più semplice per diagnosticare il megaesofago è per via radiografica (**Figura 7a**): le pareti dorsale e ventrale dell'esofago sono normalmente invisibili, ma possono essere identificate all'interno del mediastino se l'esofago è pieno di aria, acqua o cibo. Spesso, l'esofago è visualizzato più facilmente caudalmente al cuore. Il bordo dorsale della trachea è spesso visibile come una linea molto sottile e ben definita che contrasta con l'aria nell'esofago. In caso di dubbi, è utile usare un mezzo di contrasto, anche se questo aumenta il rischio di polmonite *ab ingestis*. In genere, gli esami endoscopici non sono necessari, ma possono essere utili per escludere eventi come infiammazione, tumore, ernia iatale o corpo estraneo.

Alla presentazione di un animale con megaesofago, gli obiettivi sono identificare e trattare la causa sottostante (**Figura 7b**), ridurre l'incidenza del rigurgito e della dilatazione esofagea, assicurare una nutrizione adeguata, e curare/prevenire le complicanze quali esofagite o polmonite *ab ingestis* (8). I farmaci procinetici (ad esempio cisapride) sono utili nel gatto dove agiscono meglio per via della muscolatura liscia, ma sono di scarsa utilità nel cane. Se la causa non viene identificata e non può essere trattata specificamente, la prognosi a lungo termine è generalmente sfavorevole.

Un particolare trattamento nutrizionale (ciotole in posizione sopraelevata, offerta di cibo in piccoli pellet, ecc) può migliorare in parte la prognosi a lungo termine, soprattutto riducendo il rischio di polmonite *ab ingestis*.

### ■ Conclusione

L'esofago è soggetto a vari disturbi e il veterinario deve adottare un approccio standard per l'esame e la diagnosi di questi casi. La prognosi può essere molto variabile a seconda della causa sottostante, e alcune condizioni richiedono un trattamento a lungo termine. Il megaesofago, in particolare, può essere difficile da trattare e si deve fare ogni sforzo per raggiungere sempre una diagnosi definitiva.

### Riferimenti

1. Gianella P, Pfammatter NS, Burgener IA. Oesophageal and gastric endoscopic foreign body removal: complications and follow-up of 102 dogs. *J Small Anim Pract* 2009;50:649-654.
2. Moore LE. The esophagus. In: Steiner JM, ed. *Small Animal Gastroenterology*. Hannover, Schlütersche, 2008;139-150.
3. German AJ, Cannon MJ, Dye C, et al. Oesophageal strictures in cats associated with doxycycline therapy. *J Feline Med Surg* 2005;7:33-41.
4. Beatty JA, Swift N, Foster DJ, et al. Suspected clindamycin-associated oesophageal injury in cats: five cases. *J Feline Med Surg* 2006;8(6):412-9.
5. Fraune C, Gaschen F, Ryan K. Intralesional corticosteroid injection in addition to endoscopic balloon dilation in a dog with benign oesophageal strictures. *J Small Anim Pract* 2009;50:550-553.
6. Hohenhaus AE. Neoplastic conditions of the esophagus. In: Steiner JM, ed. *Small Animal Gastroenterology*. Hannover, Schlütersche, 2008;151-153.
7. Hedlund CS. Surgery of the digestive system. In: Fossum TW, ed. *Small Animal Surgery*. St. Louis, Mosby, 2007;396-400.
8. Johnson BM, DeNovo RC, Mears EA. Canine megaesophagus. In: Bonagura JD, Twedt DC, eds. *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV*. St. Louis, Saunders Elsevier 2009;486-492.

# Approccio graduale alla diarrea cronica del cane e del gatto

■ **Jörg Steiner**, Dr. med. vet., PhD, Dipl. ACVIM, Dipl. ECVIM-CA, AGAF

Laboratorio di Gastroenterologia, Department of Small Animal Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine and Biomedical Sciences, Texas A&M University, Stati Uniti

La diarrea è uno dei motivi più comuni per portare cani e gatti dal veterinario. I pazienti con diarrea acuta richiedono solitamente accertamenti limitati, ma richiedono soprattutto una terapia di supporto che dipende dalla gravità della condizione e dalle eventuali complicanze sistemiche, come disidratazione, disturbi elettrolitici, o persino anemia. I pazienti con diarrea cronica presentano una sfida diagnostica molto maggiore. In parte perché in questi pazienti occorre sempre considerare un'ampia varietà di diagnosi differenziali (**Tabella 1**). È pertanto neces-

sario un approccio sistematico per arrivare alla diagnosi e al trattamento più appropriati. In generale, si devono seguire 6 fasi (**Tabella 2**).

## Anamnesi ed esame obiettivo

Come per qualsiasi altro processo patologico è fondamentale raccogliere un'anamnesi clinica completa ed eseguire un esame obiettivo esauriente per tutti i cani o gatti con diarrea cronica. La raccolta dell'anamnesi deve includere domande su qualsiasi malattia pregressa, così come sul problema attuale.

Un aspetto molto importante è ottenere un'anamnesi alimentare completa, che includa cioè domande sulla dieta principale offerta all'animale da compagnia, e su tutti i tipi di bocconcini che potrebbe ricevere. Inoltre la diarrea deve essere ben caratterizzata, ad esempio utilizzando un grafico con immagini delle varie qualità di feci che ne semplifica la classificazione. L'anamnesi e l'esame obiettivo da soli forniscono informazioni sufficienti per escludere una malattia cardiovascolare o del sistema nervoso centrale come causa della diarrea cronica.

## Escludere e trattare gli endoparassiti

Gli endoparassiti restano un'importante causa di diarrea cronica, e nella maggior parte dei casi sono facili da diagnosticare e trattare. Per ogni paziente è necessario avere come minimo un esame delle feci con striscio diretto e uno per flottazione. Indipendentemente dall'esito, ogni paziente deve essere trattato con un agente antielmintico ad ampio spettro. Va notato che, nel gatto, *Trichomonas foetus* è un endoparassita importante, se non il più importante. Tutti i gatti con diarrea cronica ma soprattutto quelli con segni dell'intestino crasso e appartenenti ai gruppi a rischio (ad esempio, le colonie feline), giustificano una PCR alla ricerca del sopracitato microrganismo.

## Differenziare le cause primarie di diarrea cronica da quelle secondarie

(vedere **Tabella 3**)

### Tabella 1. Le cause della diarrea cronica.

Questa tabella mostra le cause più frequenti di diarrea cronica nel cane e nel gatto. Per alcune categorie sono riportati gli esempi più comuni.

Cause primarie della diarrea cronica	Cause secondarie della diarrea cronica
<b>Infettive</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endoparassiti</li> <li>• Enteropatogeni</li> <li>• Disbiosi dell'intestino tenue</li> </ul>	<b>Malattia pancreatica esocrina</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insufficienza pancreatica esocrina</li> <li>• Pancreatite cronica</li> </ul>
<b>Infiammatorie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Malattia intestinale infiammatoria idiopatica</li> </ul>	<b>Epatopatia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insufficienza epatica</li> </ul>
<b>Neoplastiche</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfoma intestinale</li> <li>• Altro</li> </ul>	<b>Nefropatia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nefropatia cronica</li> </ul>
<b>Meccaniche</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intussuscezione da scivolamento</li> </ul>	<b>Malattia surrenalica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ipadrenocorticismo</li> </ul>
<b>Tossiche</b>	<b>Malattia tiroidea</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ipertiroidismo nel gatto</li> <li>• Ipotiroidismo nel cane</li> </ul>
<b>Altre condizioni rare</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malattia cardiovascolare</li> <li>• Malattia del sistema nervoso centrale</li> </ul>



### Caratterizzare il processo patologico

La diarrea può essere caratterizzata come diarrea dell'intestino tenue (volume aumentato, dimagrimento, possibile melena) o diarrea dell'intestino crasso (frequenza aumentata, aumento del muco, possibile ematochezia), ma va notato che la colite isolata non è comune nel gatto ed è rara nel cane. Un altro modo per caratterizzare ulteriormente il processo patologico è misurando le concentrazioni sieriche di cobalamina e folato.

La concentrazione sierica di folato può essere ridotta nei pazienti con malattia dell'intestino tenue, prossimale o diffusa, grave e di lunga durata, e può essere aumentata nei pazienti con disbiosi dell'intestino tenue. La concentrazione sierica di cobalamina può essere diminuita con una malattia dell'intestino tenue, distale o diffusa, grave e di lunga durata, con l'insufficienza pancreatica esocrina, o con la disbiosi dell'intestino tenue.

### Trattamenti *ex-adiuvantibus* (se non controindicati)

Va innanzi tutto osservato che un trattamento *ex-adiuvantibus* è controindicato nei pazienti emaciati, con ipoalbuminemia grave, o altra complicanza sistemica.

Se il paziente è carente in cobalamina, quest'ultima deve essere integrata con l'applicazione parenterale di vitamina B12 pura (vedere il protocollo all'indirizzo <http://www.vetmed.tamu.edu/gilab/research/cobalamin-information#dosing>). Le diete *ex-adiuvantibus* sono efficaci in un massimo del 60% dei cani e gatti con diarrea cronica. In questi pazienti possono essere impiegati vari tipi di dieta (**Tabella 4**), ma attualmente sono disponibili solo dati limitati sull'uso delle diete ad alto contenuto di fibra o di quelle a basso contenuto di carboidrati.

Nell'ultimo decennio sono stati presentati numerosi studi sperimentali e clinici che sembrano suggerire un ruolo del microbiota (l'insieme di tutti i microrganismi nel tratto GI) nella patogenesi della malattia gastrointestinale cronica. Così, una strategia per il trattamento *ex-adiuvantibus* nel cane e nel gatto con diarrea cronica consiste nella manipolazione del microbiota gastrointestinale (**Tabella 5**).

Inoltre, il trattamento *ex-adiuvantibus* potrebbe avvalersi di agenti antinfiammatori e immunosoppressivi. Prima di impiegare questi agenti si deve sempre cercare di ottenere una diagnosi definitiva. Tuttavia, quando il cliente declina questa possibilità, è ragionevole un

**Tabella 2. Accertamenti sistematici nel cane e nel gatto con diarrea cronica.**

Fase n.	Fase diagnostica
1	Anamnesi ed esame obiettivo
2	Escludere e trattare gli endoparassiti
3	Differenziare le cause primarie di diarrea cronica da quelle secondarie
4	Caratterizzare il processo patologico
5	Trattamento <i>ex-adiuvantibus</i> (se non controindicato)
6	Valutazione istopatologica delle biopsie

**Tabella 3. Escludere le cause secondarie della diarrea cronica nel cane e nel gatto.**

Condizione	Test diagnostico
Insufficienza pancreatica esocrina	Concentrazione sierica di TLI ridotta
Pancreatite cronica	Concentrazione sierica di PLI aumentata (misurata con i dosaggi Spec cPL® e Spec fPL®)
Insufficienza epatica	Concentrazioni sieriche ridotte di albumina, colesterolo, azoto ureico, e/o glucosio. Concentrazione sierica aumentata di bilirubina
Nefropatia cronica	Concentrazione sierica aumentata di creatinina e azoto ureico. Peso specifico urinario diminuito
Ipoadrenocorticismo	Sodio sierico diminuito e osmolalità sierica del potassio aumentata. Assenza di leucogramma da stress (>2500 linfociti/μL oppure >500 eosinofili/μL). Concentrazione iniziale del cortisolo nei casi sospetti. Conferma mediante test di stimolazione con ACTH
Ipertiroidismo nel gatto	T <sub>4</sub> totale. Se non è aumentata allora T <sub>4</sub> libera. Può essere necessaria una scintigrafia tiroidea se non è possibile escludere altrimenti l'ipertiroidismo
Ipotiroidismo nel cane	T <sub>4</sub> totale. Se bassa, allora T <sub>4</sub> libera. Possono essere necessari altri test diagnostici se lo stato della tiroide resta incerto

trattamento *ex-adiuvantibus* con questo tipo di agenti (Tabella 6).

### Valutazione istopatologica delle biopsie

I campioni biopici per la valutazione istopatologica possono essere prelevati mediante endoscopia (meno invasiva), laparoscopia (meno auspicabile), o laparotomia esplorativa (più invasiva).

Indipendentemente dalla via adottata per il prelievo, si devono ottenere e inviare per valutazione più biopsie di alta qualità da ogni segmento intestinale. Occorre tuttavia notare che persino con l'invio di biopsie di alta qualità esiste una certa variabilità nella valutazione istopatologica dei campioni. Quando i riscontri clinici e la valutazione istopatologica non coincidono, è necessario contattare il patologo per discutere il referto in modo più dettagliato. Per differenziare il linfoma intestinale dalla malattia intestinale infiammatoria idiopatica possono essere inoltre necessarie l'immunoistochimica e la valutazione della clonalità.

**Tabella 5. Varie strategie per alterare il microbiota gastrointestinale.**

<b>Prebiotici</b>	Sostanze non digeribili, ma fermentabili. Per esempio, si possono aggiungere alla dieta, o fornire a parte come integratori alimentari, fruttoligosaccaridi (FOS) con catene di varia lunghezza (ad esempio, varie formulazioni ad alta digeribilità)
<b>Probiotici</b>	Batteri benefici vivi. Devono essere sicuri, stabili ed efficaci. Molti prodotti non riescono a rispettare questi standard. Hanno mostrato di essere utili solo in poche condizioni nei pazienti veterinari
<b>Simbiotici</b>	Associazioni di prebiotici e probiotici (nello stesso prodotto o usando due prodotti distinti)
<b>Antibiotici</b>	La tilosina è l'antibiotico ideale (25 mg/kg ogni 12 ore per 6-8 settimane, ma possono essere efficaci anche dosaggi più bassi). Può essere spruzzata sul cibo o confezionata in capsule. Anche il metronidazolo è molto efficace, ha effetti sia antibiotici che immunomodulatori, ma è associato a effetti indesiderati ed è un antibiotico importante in medicina umana

**Tabella 4. Tipi di diete che possono essere efficaci come dieta *ex-adiuvantibus* nel cane e nel gatto con diarrea cronica.**

Tipo di dieta	Caratteristiche
Dieta a contenuto antigenico limitato	Contiene una fonte proteica e una fonte di carboidrati
Dieta con proteine idrolizzate	Contiene una proteina che è stata scissa in peptidi più piccoli o persino in amminoacidi. Le diete differiscono in termini di fonte proteica, entità e omogeneità dell'idrolizzazione
Dieta facilmente digeribile	Dieta a basso residuo. Contiene prebiotici. Può contenere altri nutraceutici (ad esempio, antiossidanti)
Dieta ricca di fibra	Limitata ai pazienti con colite isolata

**Tabella 6. Medicinali antinfiammatori e immunosoppressivi per il trattamento dei cani e gatti con diarrea cronica.**

Agente	Osservazioni
Corticosteroidi	Prednisone nel cane e prednisolone nel gatto. Possono causare effetti indesiderati sistemici che potrebbero richiedere la rivalutazione delle opzioni terapeutiche. Il budesonide è un corticosteroide che agisce a livello locale e può essere utilizzato nei casi in cui un'altra terapia corticosteroidea produce effetti indesiderati sistemici intollerabili
Mesalazina	Antinfiammatorio da utilizzare soltanto nei pazienti con colite isolata. Può essere associata alla cheratoconguntivite secca
Ciclosporina	Agente immunosoppressivo. Funziona bene, ma è costosa, soprattutto se usata nei cani di grossa taglia. Possono passare 3 settimane prima di osservare la risposta
Metronidazolo	Può avere attività immunosoppressiva
Azatioprina	Agente immunosoppressivo. Può causare effetti indesiderati gravi. Possono passare 3 settimane prima di osservare la risposta



**SAVE  
THE DATE**



**26<sup>th</sup> ANNUAL CONGRESS  
OF THE ESVD-ECVD**

**18-21 SEPTEMBER 2013  
VALENCIA - SPAIN**

**Conference topics:**

- Skin barrier: from biology to allergic pathology in humans and animals
- Topical therapy: from pharmacology to antiallergic use
- Demodicosis: diagnosis and therapy
- Malassezia dermatitis: diagnosis and therapy
- Surgical treatment of chronic pododermatitis
- Immunomodulators in Veterinary Dermatology
- Autoimmune skin diseases and their mimickers
- Lasers in Veterinary Dermatology

- **Scientific and continuing education programme**
- **Free communications and posters**

President ESVD: Luc Beco, Belgium

President ECVD: Richard Harvey, United Kingdom

President Scientific Organizing Committee: Thierry Olivry, USA



ESVD – European Society  
of Veterinary Dermatology



ECVD – European College  
of Veterinary Dermatology



Long Term Partners



**For more information about the Programme, Speakers,  
Registration, Venue, visit [www.esvd-ecvd2013.com](http://www.esvd-ecvd2013.com)**

**Valencia Conference Centre  
[www.palcongres-vlc.com](http://www.palcongres-vlc.com)**

Saranno accolte con interesse tutte le offerte di collaborazione, le idee per i lavori e i suggerimenti su argomenti ed autori indirizzati alla redazione. Veterinary Focus è interamente protetto da copyright. Nessuna parte di esso può essere riprodotta, copiata o trasmessa in alcun modo o con qualsiasi mezzo (anche grafico, elettronico o meccanico) senza l'autorizzazione scritta dell'editore © Royal Canin 2013. I nomi depositati (marchi commerciali) non sono stati identificati in modo specifico. Dall'omissione di tali informazioni non si può concludere, tuttavia, che questi non siano depositati e che, come tali, possano essere usati da chiunque. L'editore non si assume alcuna responsabilità per le informazioni riguardanti i dosaggi e metodi di somministrazione. L'esattezza di tali dettagli deve essere controllata dal singolo utente nella letteratura appropriata. Nonostante i traduttori abbiano fatto tutto il possibile per assicurare l'accuratezza delle proprie traduzioni, in relazione a ciò non si accetta alcuna responsabilità per la correttezza degli articoli originali e non si accettano quindi eventuali rivendicazioni per negligenza professionale. Le opinioni espresse dagli autori o da coloro che inviano il proprio contributo non riflettono necessariamente le opinioni dell'editore, dei redattori o dei consulenti redazionali.

Get more from  
*Veterinary Focus...*



05/12 Creator

... enjoy the clinical  
videos on iPad