

Le enteropatie croniche idiopatiche del cane: diagnosi, terapia e prognosi



Il termine enteropatia cronica idiopatica descrive varie condizioni infiammatorie del tratto gastrointestinale (GI) caratterizzate da sintomi GI cronici (> 3 settimane). Queste malattie infiammatorie vengono classificate in base alla risposta del paziente a una terapia empirica in: food responsive enteropathy (FRE) o enteropatia dieto-responsiva, antibiotic responsive enteropathy (ARE) o enteropatia che risponde agli antibiotici e immunosoppressive responsive enteropathy (IRE) o enteropatia che risponde all'immunosoppressione. Il termine "idiopatica" implica, ovviamente, l'esclusione certa di altre possibili cause (pancreatopatie, epatopatie, morbo di Addison, malattie metaboliche ecc.). La patologia che più si avvicina all'IBD (Inflammatory Bowel Disease - Malattia Intestinale Infiammatoria) dell'uomo è l'IRE ma, tuttavia, ci sono profonde differenze infatti l'IBD può causare due problemi cronici differenti come il morbo di Crohn (CD) e la colite ulcerativa (UC) con caratteristiche cliniche e anche di risposta a determinate terapie che hanno poco a che vedere con la IRE. Alla luce di quanto detto e, soprattutto, dagli ultimi articoli della letteratura sull'argomento: il termine IBD riferito alla IRE del cane è da considerarsi inappropriato.



Lotti Ugo¹
Med Vet,



Paola Gianella²
Med Vet, PhD,
Dipl. ACVIM (SAIM)

INTRODUZIONE

Le enteropatie croniche idiopatiche, definite più semplicemente enteropatie croniche (CE), sono caratterizzate da un'anamnesi di sintomi gastroenterici (GI) cronici con durata superiore alle tre settimane, come vomito, diarrea, dimagrimento, coliche addominali, borborigmi, nausea, anoressia/pica¹. Il termine "idiopatiche" implica l'esclusione di cause non gastroenteriche quindi metaboliche, endocrine, tossiche, epatiche, pancreatiche, infettive/parassitarie ecc. Nel cane le CE vengono classificate, sulla base della risposta clinica a determinate terapie empiriche in: enteropatia che risponde alla dieta (Food Responsive Enteropathy - FRE), enteropatia che risponde agli antibiotici (Antibiotic Responsive Enteropathy - ARE), enteropatia che risponde all'immuno-

soppressione (Immunosuppressive Responsive Enteropathy - IRE). Oltre ai fenotipi suddetti di CE, classificati in base alla risposta a una terapia empirica, i cani con una grave perdita proteica intestinale, tale da far diminuire le albumine sotto livelli critici (1,5 g/dL), sono classificati come affetti da PLE (Protein-Losing Enteropathy ovvero enteropatia proteino-disperdente). La IRE, è impropriamente definita come malattia infiammatoria intestinale (Inflammatory Bowel Disease - IBD) poiché l'IBD è una patologia che si distingue, nella specie umana, in due entità morbose: il morbo di Crohn (Crohn Disease - CD) e la colite ulcerativa (Ulcerative Colitis - UC) che hanno un'anamnesi, comportamento clinico, gestione terapeutica e prognosi completamente differenti da quello che succede per l'IRE del cane². In particolare,

¹ Clinica Veterinaria Valdinievole, Musummano Terme (PT)

² Dipartimento di Scienze Veterinarie, Università degli Studi di Torino, L.go P. Braccini, 2-5, 10095 Grugliasco (TO)

Ricevuto: 11/05/2018 - Accettato: 23/07/2018

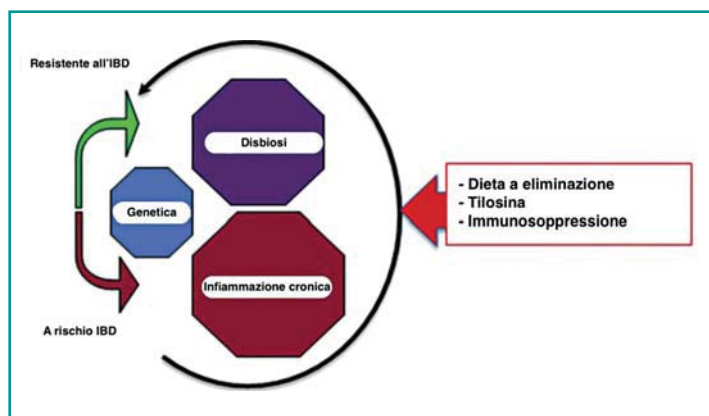


Figura 1 - Patogenesi delle enteropatie croniche tratto da Simpson KW, Jergens AE. "Pitfalls and progress in the diagnosis and management of canine IBD". *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 41:381-398, 2011.

sia il CD che l'UC richiedono spesso una chirurgia, inoltre rispondono alla terapia biologica, al momento inefficace o non prevista per l'IRE del cane^{2,3}. La gastroenterologia moderna prevede che una CE o IBD, che dir si voglia, si manifesti in un individuo geneticamente predisposto (V. Fig. 1), attivata da una interazione tra componenti della dieta, fattori ambientali, alterazioni del microbiota, altrimenti dette disbiosi, e GALT (Gastrointestinal Associated Lymphoid Tissue), il sistema immunitario associato all'apparato gastroenterico. Tutto questo genera un processo infiammatorio più o meno grave che determina la comparsa dei sintomi. Gli studi più recenti sulle enteropatie hanno evidenziato il ruolo di una disbiosi⁷ nella loro patogenesi che provoca la perdita di determinate funzioni metaboliche del microbiota che genererebbe metaboliti infiammatori (i.e. ac. biliari). Un'inappropriata attivazione della cascata infiammatoria verso batteri non patogeni, quindi la perdita della cosiddetta tolleranza orale, potrebbe essere un altro meccanismo con cui si genera l'infiammazione). La presenza di una ipoalbuminemia, infatti, rende la prognosi di questa forma particolare di CE, da riservata a infausta a seconda della risposta terapeutica^{1,4}. In questa trattazione si definiranno la patogenesi, i criteri diagnostici, la terapia e la prognosi delle enteropatie croniche del cane.

CENNI DI PATOGENESI

In passato, dai primi studi di Jacob e di Jergens di fine anni '80^{8,12} si credeva che la causa di tutto fosse il processo infiammatorio idiopatico della mucosa intestinale, di conseguenza sono stati condotti diversi studi concernenti la causa del processo infiammatorio o il tipo di

cellule coinvolte e indirizzando la grande maggioranza di questi casi, definiti come IBD, una volta escluse cause non-GI, verso un'endoscopia digestiva, biopsie mucosali e terapia immunosoppressiva, conferendo perciò alla dieta un ruolo marginale. Lo studio del gruppo di gastroenterologi (Gaschen F, Allenspach K. ed altri) che, allora, lavoravano all'Università di Berna pubblicato nel 2007, ha evidenziato l'importanza della dieta nella patogenesi delle enteropatie^{1,3,9}. Quell'articolo ha modificato anche la terminologia introducendo il termine "enteropatia cronica" e precisamente FRD (Food Responsive Diarrhea - Diarrea che risponde alla dieta poi modificata in FRE- Food Responsive Enteropathy) e SRD (Steroid Responsive Diarrhea - Diarrea che risponde al cortisone poi modificata in IRE - Immunosuppressive Responsive Enteropathy) e quindi il concetto che la diagnosi, nella maggioranza dei casi di enteropatie, si formula valutando la risposta a una terapia empirica. Altro concetto importante introdotto con quell'articolo, è che la risposta alla dieta non significa "allergia" o "intolleranza", perché la maggioranza dei casi che avevano risposto positivamente al cambio alimentare, dopo alcuni mesi erano ritornati alla dieta originaria e non c'era stata nessuna ricomparsa dei sintomi, suggerendo come questi soggetti solo in minima parte fossero allergici¹. Gli studi successivi hanno rafforzato ancora di più questi concetti dimostrando la percentuale molto alta del fenotipo FRE rispetto al fenotipo IRE, soprattutto nei soggetti più giovani; inoltre è stato incluso anche il fenotipo

La patogenesi delle CE non è ancora definita, ma l'entità delle manifestazioni cliniche dipende dalla minore diversità dei phyla batterici rispetto a un cane sano quindi dalla disbiosi presente in questi pazienti.

ARE (Antibiotic Responsive Enteropathy) altrimenti detto TRD (Tylosin Responsive Diarrhea- diarrea che risponde alla tilosina) introducendo il concetto che una terapia a base di

tilosina per via orale^{3,28}, successiva al trial dietetico, facesse parte dell'iter diagnostico delle enteropatie croniche. Studi più recenti hanno, tuttavia, introdotto il concetto che il fenotipo ARE sia, in realtà, l'espressione di un'alterazione qualitativa quindi della percentuale dei vari "phyla" batterici presenti nel microbiota (ex microflora) che oggi si definisce "disbiosi"⁷. Altro concetto introdotto recentemente, alla luce della non-allergia/intolleranza dei cani FRE, è che la dieta a eliminazione, in realtà, influisca non solo sul tipo dei batteri presenti ma anche sui prodotti metabolici che ne derivano quindi sul "metaboloma" del tratto GI⁴¹. A tale proposito si stanno sviluppando degli studi che, ad oggi, sono a livello di "research abstract" presentati in congressi internazionali (ACVIM / ECVIM), sulla metabolizzazione degli acidi biliari primari e secondari a paragone della diarrea da acidi biliari ben documentata nella specie umana⁴¹.

Microbioma / Microbiota

Gli studi in biologia molecolare degli ultimi anni ci hanno permesso di scoprire che il tratto GI dei mammiferi alberga differenti tipi di microrganismi come batteri, funghi, protozoi e virus. Il contenuto genetico di questi microbi si definisce *microbioma intestinale* mentre J. Suchodolski definisce il *microbiota intestinale* come "l'insieme dinamico delle comunità microbiche (batteri, funghi, protozoi e virus) che vivono nel tratto gastroenterico e il sistema di interazioni che questi organismi hanno tra di loro e con le cellule dell'ospite"⁷⁷. In questi ultimi anni gli studi di biologia molecolare del microbiota intestinale e delle sue variazioni qualitative in salute e in malattia, hanno acquistato sempre più importanza nella patogenesi delle CE, poiché si tratta di un "sistema dinamico", la cui composizione varia tra individuo e individuo, a seconda della dieta, del tratto GI coinvolto, della somministrazione o meno di terapie antibiotiche o della presenza eventuale di malattie GI e della genetica individuale che ne influenza la composizione. Il numero di questi microrganismi e la loro eterogeneità aumenta progressivamente, a partire dal duodeno verso il digiuno quindi ileo ed infine colon dove la quantità, oltre che le varietà, dei batteri presenti è molto elevata.

La disbiosi si manifesta con un aumento degli enterobatteri quindi *E. coli*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, che sono dei potenziali patogeni e con una diminuzione dei *Firmicutes* che, a sua volta, causa una perdita di importanti funzioni metaboliche. Per questi motivi si manifestano sintomi clinici GI.

Il microbiota intestinale aiuta a mantenere un buono stato di salute dell'individuo difendendolo da eventuali patogeni non-residenti, contribuendo allo sviluppo di un epitelio GI sano con il sistema immunitario connesso (GALT) e procurando sostanze nutritive per l'ospite mediante le attività metaboliche e fermentative. Un esempio di ciò sono i carboidrati complessi che attraversano indigeriti tutto il tratto GI fino al colon, dove la fermentazione batterica genera acidi grassi a catena corta (SCFA-Short Chain Fatty Acid) che forniscono energia per le cellule epiteliali e regolano la motilità intestinale, impedendo che batteri aderenti e invasivi possano colonizzare la mucosa. Alcuni esempi di batteri produttori di SCFA sono il *Faecalibacterium prausnitzii* e il *Ruminococcus bromii*. Ci sono anche altri tipi di metaboliti di derivazione batterica che hanno

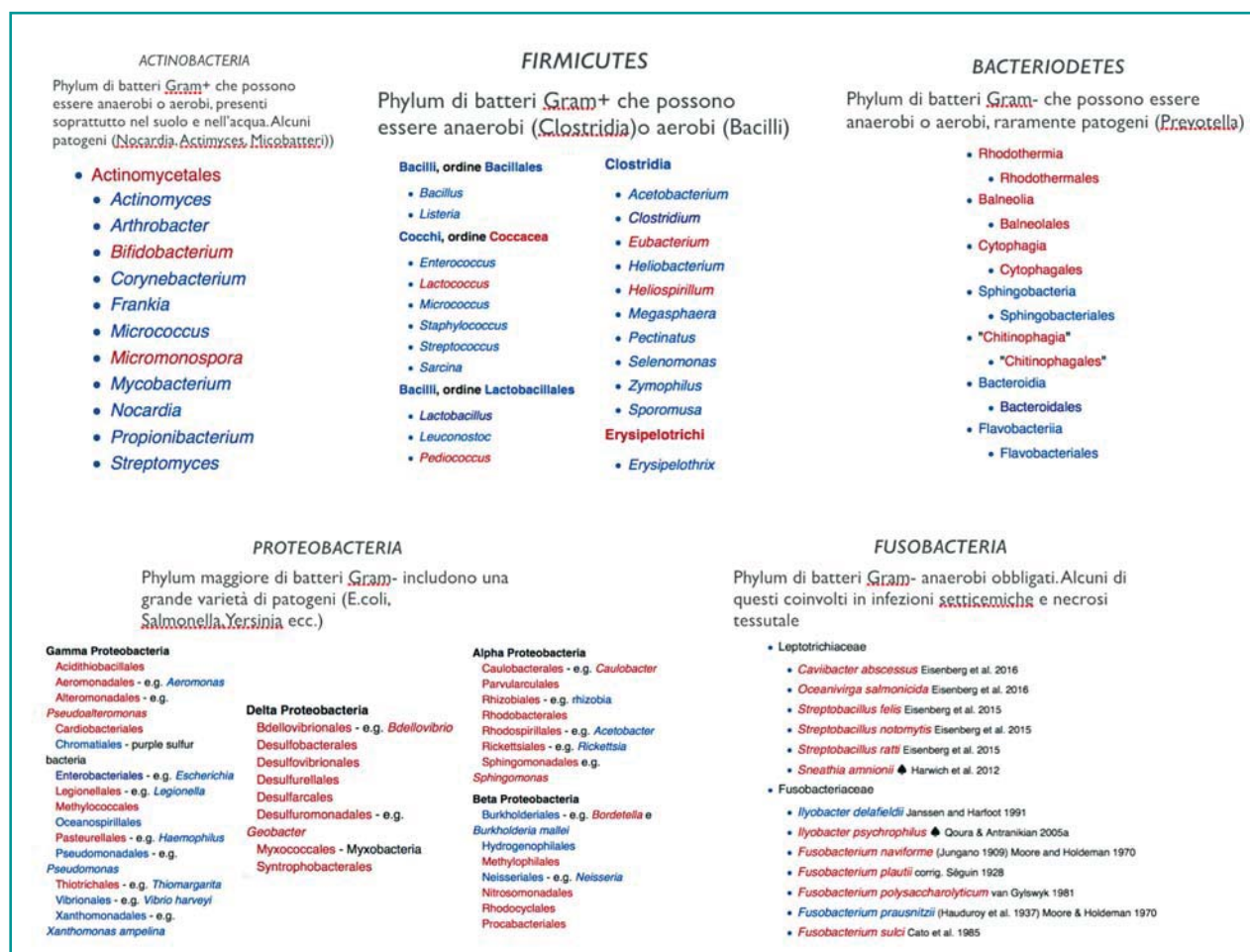


Figura 2 - Principali phyla batterici presenti nel microbiota intestinale del cane.

influenza sulla salute dell'ospite e sono in corso degli studi per valutarli. Il problema che nasce dal riscontro di un'eventuale disbiosi è l'impossibilità, ad oggi, di stabilire se questa alterazione del microbiota sia la causa o l'effetto delle enteropatie croniche. In ogni caso è accertato che la presenza di questa disbiosi provochi un peggioramento del processo infiammatorio quindi della clinica, per cui uno degli obiettivi terapeutici più importanti è ristabilire una "normobiosi". Nell'apparato GI dei cani, sono stati identificati moltissimi phyla batterici ma quelli che rappresentano il 99% del totale sono *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* e *Actinobacteria*, (V. Fig. 2)^{6,7} I Firmicutes contengono varie sequenze del gruppo dei clostridi che hanno importanti funzioni metaboliche mentre nel phyla dei proteobacteria ci sono le enterobacteriacee (E. Coli) responsabili di alcune patologie GI come la colite granulomatosa. L'alterazione più comune del microbiota intestinale nei cani con CE è l'aumento dei proteobacteria specialmente microrganismi tipo E.Coli o *Pseudomonas* con una contemporanea diminuzione dei Firmicutes quindi con

perdita di importanti funzioni metaboliche svolte da questa parte di microbiota^{6,7}. Gli studi sul microbiota hanno chiaramente dimostrato che le alterazioni dei phyla batterici in corso di CE anche se non sappiamo esserne causa o effetto, influenzano pesantemente la sintomatologia clinica, per cui la gestione terapeutica della diversità batterica con pro/prebiotici, metaboliti batterici e/o trapianto fecale (FMT-Fecal Microbiota Transplant) potrebbero portare a miglioramenti della sintomatologia GI^{29,39}.

Metaboloma

Il metaboloma intestinale (V. Fig. 3) rappresenta l'insieme dei metaboliti presenti nel lume intestinale, molti dei quali derivano dal metabolismo microbico. La metabolomica GI, quindi, è l'identificazione sistematica e la quantificazione dei prodotti metabolici presenti nell'intestino che sappiamo interferire significativamente sulla sua funzione. Lo studio della metabolomica GI, che nella veterinaria è ancora agli albori, ci aiuterà nella comprensione della patofisiologia dei disturbi GI⁴¹.

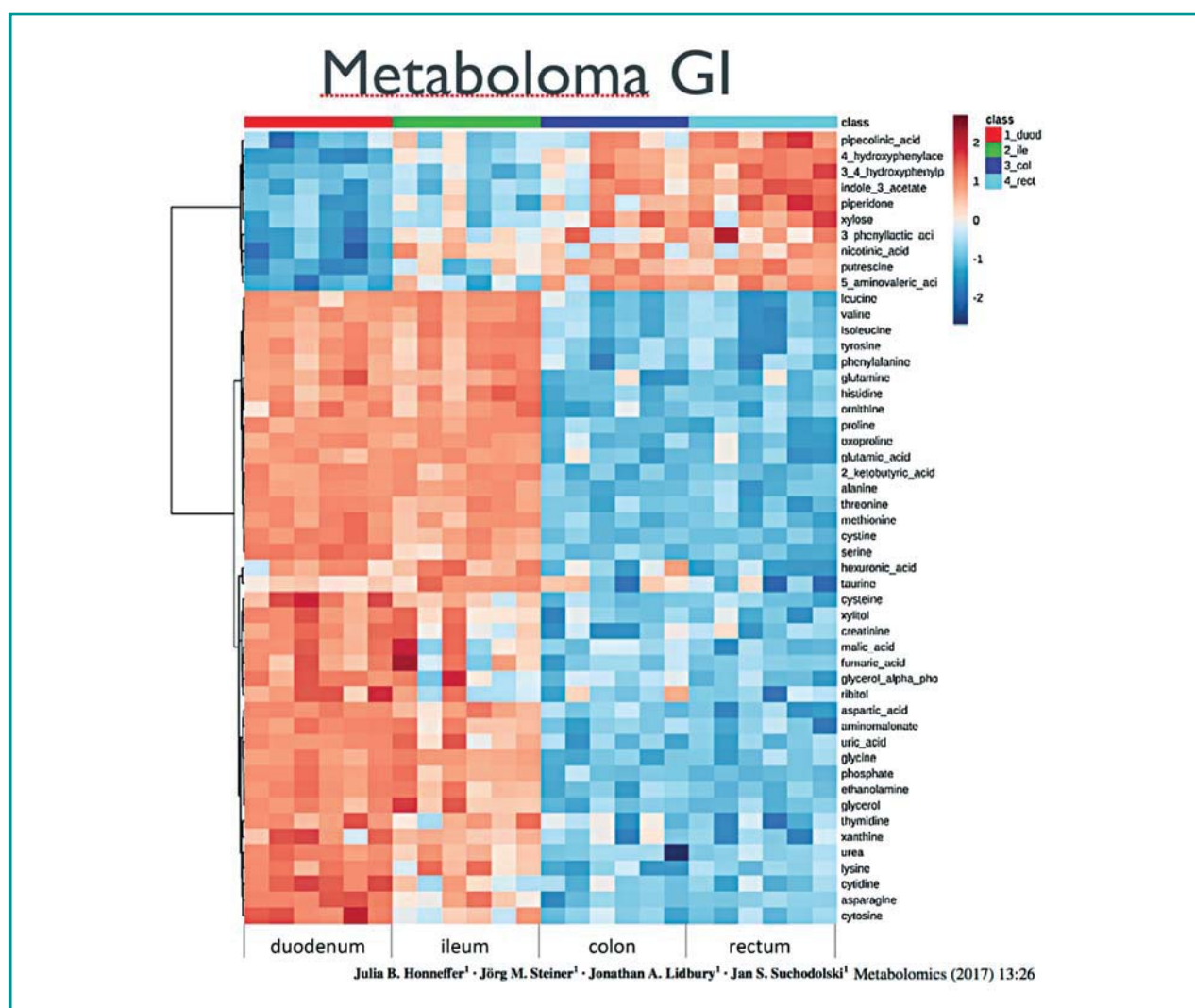


Figura 3 - Esempio dei principali metaboliti presenti nel tratto GI. Per cortesia del dott. Jan Suchodolski.

SEGNALAMENTO

La genetica ha un ruolo importante nello sviluppo dell'IBD dell'uomo e c'è molta letteratura scientifica a riguardo. Purtroppo non c'è molta evidenza sullo stesso argomento nel cane. Ci sono delle razze, tuttavia, che hanno una predisposizione all'insorgenza di CE ed esiste qualche studio che lo dimostra. In particolare, valutando le razze presenti in Italia, il pastore tedesco sembra essere la più colpita da una CE che ha più le caratteristiche di una ARE^{4,10}, mentre il rottweiler è più soggetto alla PLE secondaria a una linfangectasia, così come gli yorkshire terrier^{32,33}. Il boxer è un'altra razza a rischio di CE in particolare per la colite granulomatosa che si sta diffondendo anche nel bulldog francese, razza, quest'ultima, in espansione nel nostro paese. Da uno studio condotto dalla dr.ssa Artie Kathrani nel 2010 sulle razze a rischio di IBD nel Regno Unito¹¹, risulta che anche il weimaraner sia una razza a rischio, affermazione però che non trova conferma nell'esperienza degli autori, forse per la diffusione limitata di questo tipo di cani in Italia. Il border collie, secondo questo studio, è un'altra razza a rischio IBD, ma anche questo dato non coincide con l'esperienza degli autori. In conclusione, lo stu-

Le razze predisposte alle CE sono il pastore tedesco, il boxer (GC), il rottweiler (PLE), lo yorkshire terrier (PLE), il bulldog francese (GC). Non ci sono differenze di sesso.

dio della dr.ssa Artie Kathrani ha identificato cinque razze (rottweiler, border collie, pastore tedesco, weimaraner e boxer), come a più alto rischio di IBD rispetto ai cani meticcii, a cui gli autori aggiungerebbero lo yorkshire terrier e il bulldog francese.

L'età media di insorgenza varia: due, tre anni per le FRE^{1,9} e le ARE mentre la IRE (IBD) ha un'età media di insorgenza più alta, che nello studio suddetto della dott.ssa Kathrani è intorno ai 5 anni per il pastore tedesco, weimaraner e rottweiler, 3 anni circa per il boxer e 7 anni per il border collie. Dalla letteratura scientifica a conoscenza degli autori ma anche dalla loro esperienza personale, sembra non esserci alcuna predilezione di sesso. Vi sono infatti studi dove sembrano essere in maggior numero le femmine, altri in cui i maschi sono prevalenti e uno recente dove i gonadectomizzati superano i soggetti interi.

CCECAI (Canine Chronic Enteropathy Clinical Activity Index) Indice di attività clinica per l'enteropatia cronica del cane	
Atteggiamento/Vivacità 0 Normale 1 Leggermente diminuita 2 Moderatamente diminuita 3 Gravemente diminuita	Dimagrimento 0 Nessuna perdita di peso 1 Lieve (5%) 2 Moderato (5-10%) 3 Grave (> 10%)
Appetito 0 Normale 1 Leggermente diminuito 2 Moderatamente diminuito 3 Gravemente diminuito	Albuminemia 0 albuminemia > 20 g/L 1 albuminemia 15-19,9 g/L 2 albuminemia 12-14,9 g/L 3 albuminemia < 12 g/L
Vomito 0 Normale 1 Lieve (1 volta per settimana) 2 Moderato (2-3 volte alla settimana) 3 Grave (> di 3 volte per settimana)	Ascite e/o Edema parti declivi 0 Normale 1 Lieve ascite o edema periferico 2 Ascite moderata/edema periferico 3 Grave ascite, versamento pleurico e edema
Consistenza delle feci 0 Normale 1 Leggermente soffici 2 Molto soffici 3 Diarrea acquosa	Prurito 0 Assenza di prurito 1 Episodi occasionali di grattamento 2 Prurito frequente che si ferma quando il cane dorme 3 Il cane sta sveglio per grattarsi di continuo
Frequenza della defecazione 0 Normale 1 Leggermente aumentata (2-3 volte al dì) o presenza di muco/sangue 2 Moderatamente aumentata (4 – 5 volte al dì) 3 Gravemente aumentata (> 5 volte al dì)	Totale 0 – 4 Scarso significato clinico 5 – 6 Malattia lieve 7 – 9 Malattia moderatamente grave 10 – 12 Malattia grave > 12 Malattia molto grave

Figura 4 - Tabella di scoring clinico CCECAI tratto da Allenspach e coll. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21:700-708, 2007.

SEGNII CLINICI

I segni clinici GI più comuni sono il vomito, la diarrea e la perdita di peso ma ce ne possono essere anche altri meno comuni come il tenesmo, sangue e muco nelle feci, coliche addominali, anoressia, borborigmi intestinali, altri ancora con significato prognostico negativo come versamenti cavitari ed edemi delle parti declivi, trombosi e ipocalcemia con disturbi collegati come tremori o crisi simil-epiletiche. L'approccio clinico corretto è di stadiare il paziente, utilizzando anche sistemi di classificazione clinica come il CCECAI (Canine Chronic Enteropathy Clinical Activity Index) che valuta la gravità dei sintomi clinici più comuni, la valutazione del livello di perdita di peso tramite il BCS (Body Condition Score) e il grado di diarrea presente il FS (Fecal Score) (V. Fig. 4, 5, 6).

Vomito

Nella raccolta dei dati anamnestici, i nostri clienti definiscono l'espulsione di cibo o altro dalla bocca come vomito anche se, in realtà, qualche volta si tratta di rigurgito. Per differenziarli è necessario accertarsi che il cane, prima dell'espulsione, abbia dei conati e in questo caso si tratterà di vero vomito; se invece il cane espelle liquido o cibo direttamente dalla cavità orale, senza alcun mo-

vimento addominale attivo, si tratterà di rigurgito, sintomo tipico di problemi esofagei. Associata al vomito c'è sempre la nausea che si manifesta con ipersalivazione e masticazioni o leccamenti a vuoto. Se il cane vomita sangue quindi ha ematemesi, il problema è invece più grave per la presenza di lesioni profonde della mucosa gastrica o esofagea.

Il sanguinamento gastrico può inoltre provocare la presenza di coaguli scuri, tipo chicchi di caffè nel materiale espulso.

Diarrea

Si definisce diarrea un aumento della frequenza, del contenuto liquido e/o del volume delle feci. Sulla base delle sue caratteristiche si distingue una diarrea del piccolo intestino ed una del grosso intestino (v. Fig. 7), quest'ultima ha un impatto minore sullo stato fisico del paziente.

Differenziare il tipo di diarrea può essere utile perché secondo la letteratura scientifica e anche l'esperienza degli autori, i cani giovani enteropatici con una diarrea del grosso intestino, sono nel 70-80% dei casi affetti da FRE. Molti dei casi di CE che vediamo, tuttavia, hanno una diarrea mista quindi con caratteristiche del piccolo e del grosso intestino.

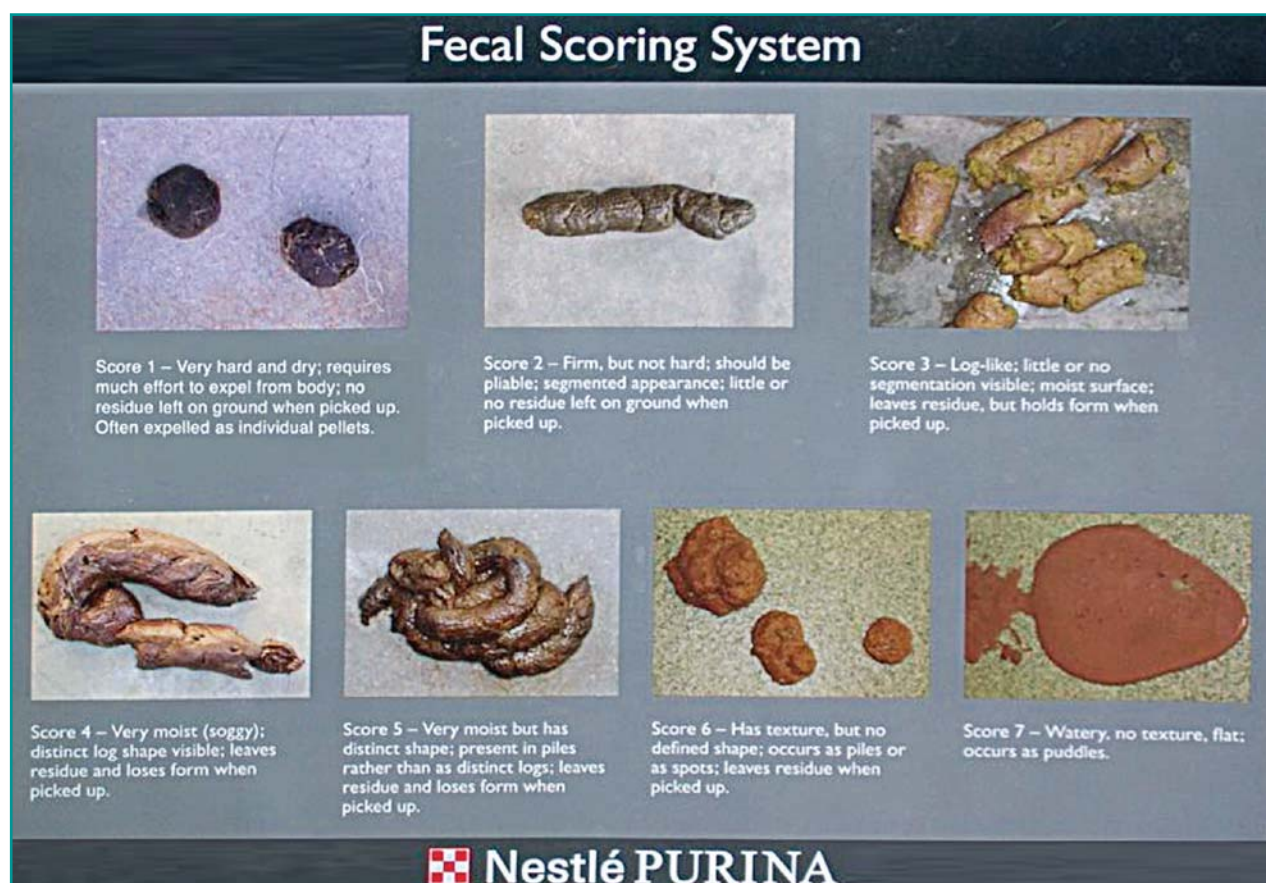


Figura 5 - Tabella scoring fecale messa a punto da Nestlé Purina.

Dimagrimento

La perdita di peso è spesso una conseguenza del malassorbimento/maldigestione secondarie alle malattie GI croniche e se il peso diminuisce più del 30% la prognosi è peggiore. Spesso la diarrea è associata al calo ponderale ma ci sono casi di cani GI che dimagriscono sensibilmente con una defecazione normale. Se il colon funziona infatti correttamente, le feci prodotte sono di normale consistenza e forma anche con un piccolo intestino (PI) alterato. Il dimagrimento è comune nelle malattie del PI mentre se fosse presente in caso di malattie del colon significa che il problema è molto grave, spesso neoplastico o infettivo (i.e. colite granulomatosa, protote-

I sintomi più comuni sono il vomito, la diarrea, il dimagrimento. Nei casi più gravi ci possono essere versamenti cavitari ed edema delle parti declivi. Attenzione perché alcuni di questi soggetti sono a rischio tromboembolico.

cosi). La malnutrizione secondaria a malattie GI porta a varie conseguenze metaboliche gravi come immunosoppressione, disturbi della motilità intestinale, termoregolazione inadeguata, ipoproteinemia, facile affaticamento, ipotonia muscolare.

Nestlé PURINA BODY CONDITION SYSTEM		
TOO THIN	1	Ribs, lumbar vertebrae, pelvic bones and all bony prominences evident from a distance. No discernible body fat. Obvious loss of muscle mass.
	2	Ribs, lumbar vertebrae and pelvic bones easily visible. No palpable fat. Some evidence of other bony prominence. Minimal loss of muscle mass.
	3	Ribs easily palpated and may be visible with no palpable fat. Tops of lumbar vertebrae visible. Pelvic bones becoming prominent. Obvious waist and abdominal tuck.
IDEAL	4	Ribs easily palpable, with minimal fat covering. Waist easily noted, viewed from above. Abdominal tuck evident.
	5	Ribs palpable without excess fat covering. Waist observed behind ribs when viewed from above. Abdomen tucked up when viewed from side.
TOO HEAVY	6	Ribs palpable with slight excess fat covering. Waist is discernible viewed from above but is not prominent. Abdominal tuck apparent.
	7	Ribs palpable with difficulty; heavy fat cover. Noticeable fat deposits over lumbar area and base of tail. Waist absent or barely visible. Abdominal tuck may be present.
	8	Ribs not palpable under very heavy fat cover, or palpable only with significant pressure. Heavy fat deposits over lumbar area and base of tail. Waist absent. No abdominal tuck. Obvious abdominal distention may be present.
	9	Massive fat deposits over thorax, spine and base of tail. Waist and abdominal tuck absent. Fat deposits on neck and limbs. Obvious abdominal distention.

Figura 6 - Tabella del BCS messa a punto da Nestlé Purina.

Sintomo	Piccolo Intestino	Grosso Intestino
Frequenza di defecazione	Normale o aumentata di poco	Notevolmente aumentata
Volume fecale	Da normale a aumentato	Diminuito
Presenza di muco	Usualmente assente	Spesso presente
Presenza di sangue	Eventuale melena	Ematochezia
Tenesmo	Assente	Spesso presente
Urgenza a defecare	Assente	Spesso presente
Vomito	Può essere presente	Può essere presente
Steatorrea	Può essere presente	Assente
Dischezia	Assente	Spesso presente
Dimagrimento	Frequente	Raro

Figura 7 - Caratteristica della diarrea del piccolo e del grosso intestino. *Tratto da:* Washabau RJ, Day MJ, eds. *Canine and Feline Gastroenterology*. Elsevier Saunders; 2012.

Anoressia / Pica

I cani enteropatici normalmente non hanno modificazioni dell'appetito, tuttavia, nei casi di grave ipoalbuminemia secondaria a una PLE spesso si nota anoressia che aggrava, ovviamente, la situazione metabolica. Ci sono anche casi in cui è presente l'ingestione di materiale estraneo come stracci, pezzi di legno o plastica, gommapiuma ecc. questo sintomo, definito *pica*, spesso causa ostruzioni intestinali anche chirurgiche.

Disturbi della motilità

I cani con CE quindi con un processo infiammatorio intestinale di qualunque origine, tendono ad avere un disturbo della motilità sia in termini di svuotamento gastrico alterato che di danno al movimento di segmentazione ritmica del piccolo intestino, in certi casi si può osservare anche un ileo di tipo funzionale. Questa situazione espone il cane a conseguenze talvolta gravi come la dilatazione/torsione gastrica (GDV) o la proliferazione di batteri nel piccolo intestino con conseguente disbiosi. Il clinico deve tenere conto di queste possibili conseguenze e deve rendere edotto il proprietario. Nell'esperienza di uno degli autori, infatti alcuni giovani pastori tedeschi con CE hanno successivamente sviluppato GDV.

Versamenti cavitari ed edema delle parti declivi

L'enteropatia proteino-disperdente (PLE) è una sindrome clinica che si sviluppa in seguito alla perdita gastroenterica sia di albumine, sintetizzate nel fegato, che di globuline. Quando il fegato non riesce più a compensare la perdita e l'albuminemia scende sotto 1,5 mg/dL, si possono osservare versamenti cavitari, soprattutto ascite, ma

qualche volta anche versamento pleurico ed edema delle parti declivi (arti, scroto, muso e parte inferiore dell'addome/torace). Il versamento pleurico può essere presente, qualche volta come unico sintomo, negli yorkshire terrier. All'esame citologico il liquido nei versamenti di pazienti con PLE è un trasudato puro oppure un trasudato modificato; talvolta può essere di tipo chiloso.

Problemi dermatologici

In corso di CE, non molto frequentemente, si possono osservare sintomi cutanei come prurito generalizzato, pododermatite o otite esterna. In questi pazienti, la presenza di prurito/dermatiti aggrava la prognosi, come dimostrato da Allenspach K. *et al.* nel 2007¹.

Alterazioni della coagulazione

Vari lavori scientifici hanno evidenziato che i pazienti enteropatici più gravi, soprattutto quelli con PLE hanno uno stato di ipercoagulabilità³⁷ documentato da una carenza di antitrombina III (ATIII) e da una alterazione nella tromboelastografia (TEG), per cui sono a rischio di trombosi. Questo evento, tuttavia, secondo gli autori, ma anche la letteratura scientifica corrente, non è frequente ma possibile soprattutto negli yorkshire terrier o comunque in presenza di gravi condizioni cliniche.

Sintomi correlati all'ipocalcemia

Spesso i cani con PLE hanno una ipocalcemia (calcio ionizzato), oltre che una ipomagnesiemia³². Le sintomatologie correlate, tuttavia, non sono molto frequenti. Può capitare, però, che la ragione del consulto veterinario richiesto sia la comparsa di tremori o crisi convulsive. La diagnosi è semplice, a patto che venga eseguito il dosaggio delle albumine sieriche e del calcio ionizzato.

STADIAZIONE CLINICA

Quando si affronta un consulto per un soggetto enteropatico, gli esami che si dovrebbero eseguire prima di arrivare a formulare una diagnosi definitiva e successivamente impostare una terapia mirata possono essere più o meno invasivi e costosi per il proprietario. Per stabilire un approccio corretto in base alla medicina basata sull'evidenza scientifica, è indispensabile stadiare il paziente e stabilirne la gravità della sintomatologia. A questo scopo, oltre agli esami collaterali, si devono utilizzare dei parametri clinici che sono di seguito elencati.

Canine Chronic Enteropathy Clinical Activity Index (CCECAI)¹ (V. Fig. 4)

Questo indice di attività clinica ha sostituito il CIBDAI (Canine IBD Activity Index)¹⁶ perché è più completo comprendendo anche l'albuminemia, il prurito, e la presenza di edemi/versamenti. Consente al clinico di oggettivizzare la sintomatologia del paziente.

La stadiazione clinica con il CCECAI, BCS e FS è essenziale per valutare in modo oggettivo i miglioramenti clinici prima e dopo la terapia. Un altro motivo è il valore prognostico negativo del CCECAI superiore a 7.

Fecal Score (FS) (V. Fig. 5)

La valutazione della consistenza delle feci è molto importante al fine di stadiare un paziente GI. Feci molto liquide infatti, in un paziente CE, ci indicano una malattia più grave e con un impatto maggiore sulle condizioni cliniche. Il miglioramento della consistenza delle feci è un parametro spesso essenziale al fine di giudicare l'efficacia di una determinata terapia.

Anche in questo caso il sistema più usato per valutare la consistenza delle feci si basa su quanto pubblicato da Purina, cioè una scala da uno (feci molto dure) a sette (feci acquose). Si deve sottolineare, tuttavia, visto che il cilindro fecale si forma nel colon, che in caso di una malattia GI confinata al piccolo intestino, le feci potrebbero essere assolutamente normali quindi con FS 2 o 3 su 7.

Body Condition Score (BCS)¹⁴ (V. Fig. 6)

La perdita di peso è un sintomo comune nelle malattie GI. Usando questo indice è possibile oggettivare ulteriormente la gravità dei sintomi e anche formulare una dieta con un apporto calorico. Il metodo più usato è quello messo a punto da Purina su scala nove.

DIAGNOSI

La diagnosi di enteropatia cronica idiopatica, per sua stessa definizione, si basa sull'esclusione di tutte le altre possibili cause dei sintomi oggetto di visita clinica. In pratica quando un cane presenta sintomi GI descritti sopra da più di 20 giorni si dovrebbero eseguire una serie di esami di laboratorio e diagnostica per immagini di cui parleremo, che ci confermeranno o meno l'enteropatia cronica (CE).

A questo punto in caso di conferma che si tratta di CE, si stadia il paziente (CIBDAI, FS, BCS) e se la malattia non è grave si procede con i test empirici: dieta a eliminazione (FRE), seguita da un antibiotico, che in genere è la tilosina (ARE). Se questi test non danno risposta clinica allora si eseguirà una endoscopia digestiva, preferibilmente gastroduodenocoloileoscopia (GDCIs)²³, con relative biopsie mucosali. Di seguito si spiegheranno più dettagliatamente tutti questi passaggi. In caso di malattia grave, però, si dovrebbe passare subito alla GDCIs per affrontare un percorso terapeutico più aggressivo e risparmiare tempo prezioso in un paziente clinicamente grave e non in grado di sopportare dieta o antibiotici senza ulteriori peggioramenti clinici (V. Figure 8a e 8b).

Dopo avere escluso patologie non-GI, il test dietetico va visto come un qualsiasi test diagnostico e il fenotipo FRE è presente in più dell'80% dei cani sotto i 5 anni di età.

Esame delle feci

Prima di pensare a work-up diagnostici complessi è sempre bene escludere eventuali parassiti intestinali che, però, un esame delle feci anche se eseguito correttamente, non sempre evidenzia. A questo proposito si consiglia una somministrazione "*ex iuvantibus*" di fenbendazolo a 50 mg/Kg SID col cibo per 5 giorni.

Esame parassitologico

La ricerca dei parassiti nelle feci comprende il test di flottazione con ZnSO₄ con centrifugazione, allo scopo di evidenziare le uova, oocisti e cisti e l'esame diretto a goccia spessa per valutare la presenza di organismi motili come i trofozoiti di Giardia.

L'esecuzione di test antigenici (PCR) sulle feci per la ricerca di Giardia e Criptosporidium potrebbe essere utile in alcuni casi; solo una piccola minoranza dei cani CE



Figura 8a - Approccio corretto alle enteropatie croniche I.

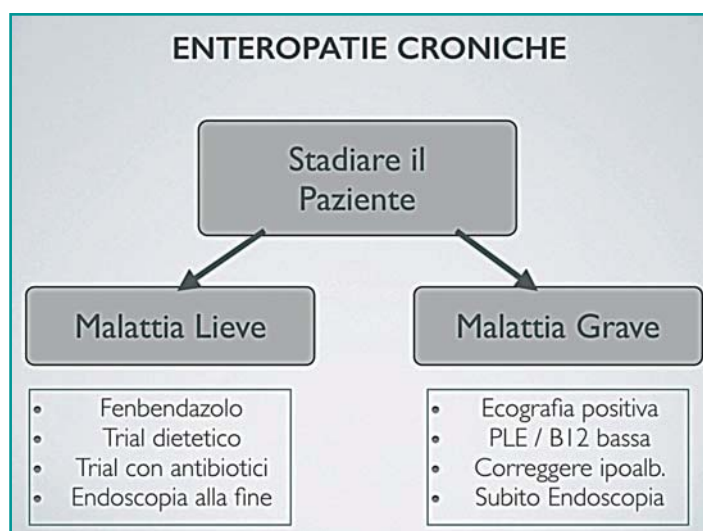


Figura 8b - Approccio alle enteropatie croniche II.

è affetta da *Giardia* come causa principale dei sintomi GI. Spesso, questo parassita è presente ma in una sorta di simbiosi con l'ospite.

Esame culturale

La coltura fecale, in passato, si usava per escludere eventuali patogeni GI come la *Salmonella* o il *Campylobacter*¹ che si pensava potessero essere una delle cause delle CE. In realtà questi germi ci possono essere anche in un cane sano per cui, a parte casi sporadici, l'esame culturale delle feci non fa più parte dell'iter diagnostico corretto per le CE. Per la stessa ragione non sono utili a questo scopo i "fecal panel" con PCR per vari parassiti, batteri e virus che alcune aziende offrono ai veterinari.

Esame citologico

L'esame citologico fecale si esegue su un raschiato rettale con colorazione Diff-Quick e ci può aiutare nei casi di colite quando la citologia infiammatoria (neutrofili) ci conferma un sospetto diagnostico (colite). In certi casi si possono osservare agenti patogeni come in corso di prototecosì.

Esami ematologici / Esame delle urine^{17,19}

L'esecuzione degli esami ematobiochimici ed urinari ci consente di escludere eventuali altre cause non-GI e di valutare le condizioni metaboliche/generali del paziente. Spesso nei casi di CE meno gravi come le FRE, questi esami non mostrano alterazioni.

Emocromo

L'esame emocromocitometrico spesso, non ci aiuta nella diagnosi dei pazienti GI, tuttavia si possono presentare specifiche alterazioni come l'*anemia* che può essere *microcitica* come nella carenza di ferro per una perdita cronica di sangue, *normocromica/normocitica* come avviene nelle infiammazioni croniche o molto più raramente *macrocitica* che si osserva, sporadicamente, nei casi di ipocobalaminemia. Qualche volta si possono apprezzare alterazioni nei globuli bianchi come la *neutrofilia* che può essere da stress quindi di tipo maturo che è la più frequente anche per la somministrazione empirica di steroidi, più rara è la neutrofilia giovane come osserviamo nei casi di sepsi o di pancreatite associata alla CE. Anche l'*eosinofilia* è un reperto raro e ci indica la presenza di parassiti o di fenomeni allergici. Qualche volta può essere associata ai casi di enterite eosinofila frequente nei Rottweiler. La *linfopenia* è un reperto abbastanza frequente nei casi di PLE in cui c'è una perdita di linfa come conseguenza della linfangectasia. Le alterazioni del-

le piastrine sono rare; qualche volta si può osservare *trombocitosi* (Yorkshire terrier con PLE).

Profilo biochimico

Le alterazioni più frequenti nei pazienti CE sono a carico delle proteine totali che sono più basse del normale quindi < 5g/dl (v.n. 5,5 - 7,5g/dl), all'inizio sono le globuline a essere coinvolte perché una blanda perdita di albumine è compensata dalla produzione epatica. Quando la perdita di albumine diventa massiccia oltre all'ipoglobulinemia si osserva anche l'*ipoalbuminemia* con valori anche inferiori a 2g/dl, valore limite al di sotto del quale si parlerà di PLE. La causa di questo problema sta non solo nel malassorbimento ma anche nella perdita di linfa dai villi ectasici che si rompono. Per parlare di PLE, ovviamente, si deve escludere una perdita proteica urinaria mediante la valutazione del rapporto proteinuria-creatininuria e una insufficienza epatica mediante la valutazione degli acidi biliari pre- e post-prandiali o urinari. Nei pazienti enteropatici, si riscontra spesso una *ipocholesterolemia* così come una *ipotrigliceridemia* entrambe associate a malassorbimento e linfangectasia. La presenza di un aumento di entità moderata degli enzimi epatici, *ALT*, *AST* e *ALP* è anche possibile semplicemente perché il fegato può reagire a un problema intestinale cronico senza, però, nessuna compromissione della funzionalità (si parla di epatite reattiva aspecifica). Ci possono essere alterazioni anche del *profilo sideremico*, in particolare in caso di ulcere o erosioni GI in cui si verifica

una perdita cronica di sangue e quindi anche di ferro. Un'altra causa di iposideremia potrebbe essere secondaria ad un sequestro di ferro nella sede dell'infiammazione, come avviene spesso nel gatto. La pro-

Segnalamento/anamnesi/Es. clinico, esami di laboratorio e la diagnostica per immagini assieme al cortisolo basale sono indispensabili per escludere patologie non-GI e quindi formulare diagnosi certa di CE; l'esame delle urine serve ad escludere la PLN come cause di perdita di albumine.

teina *C reattiva (CRP)* è un marker infiammatorio molto utile nel cane ma in caso di CE, se non ci sono complicazioni settiche, può subire solo un lieve aumento che non si correla con l'attività clinica a differenza dell'uomo con IBD, anche se in un lavoro di Jergens¹⁵ la CRP viene utilizzata come indice clinico. Il *calcio totale* e il *calcio ionizzato* possono diminuire in corso di CE, tuttavia il calcio totale è influenzato dal livello di albumine per cui la misurazione più attendibile è quella del calcio ionico, spesso ridotto in corso di PLE e può essere associato anche una *ipomagnesiemia*. Alterazioni degli elettroliti come *sodio*, *potassio* e *cloro* non sono molto comuni in corso di CE tuttavia si potrebbe verificare una *ipopotassiemia* in corso di perdita intestinale per CE grave o anche una situazione simile al morbo di Addison con *iposodiemia* e *iperpotassiemia* in caso di infestazione da tricuridi. Se è

presente una perdita di sangue per un'ulcera GI è possibile un aumento di *urea e creatinina* perché le proteine ematiche digerite sono convertite a ammoniaca dai batteri intestinali e successivamente ad urea dal il metabolismo epatico. In corso di PLE oltre alle albumine viene persa anche l'*ATTII* con alterazioni, come detto, del profilo coagulativo e conseguente rischio tromboembolico³⁷.

Esame delle urine (proteinuria: creatininuria)

Come detto per parlare di PLE, è necessario escludere perdite renali di proteine quindi un esame delle urine è indispensabile nei pazienti con CE anche se sono descritti dei casi in cui è presente contemporaneamente una PLN (Protein Loosing Nephropathy) quindi una perdita renale di proteine.

Cortisolo basale

Un lavoro recente di Unterer⁶⁰ ha evidenziato che un 5% di cani portati a visita per CE risultavano addisoniani atipici quindi senza inversione elettrolitica (iponatriemia/iperpotassiemia) quindi solo con sintomi GI, soprattutto diarrea emorragica. Per questa ragione molti specialisti, tra cui gli autori, hanno inserito il cortisolo basale nello screening per i cani enteropatici. La ragio-

ne di questo è supportata da due lavori scientifici nei quali la presenza di un valore di cortisolo basale superiore a 2mcg/dl permette di escludere un ipoadrenocorticismo dalla lista delle diagnosi differenziali in corso di CE^{50,51}. In caso invece di valore < 2mcg/dl si deve eseguire il test da stimolazione con ACTH per confermare la presenza della patologia.

Test specifici gastroenterici

TLI (Trypsin Like Immunoreactivity)

Questo è un test indispensabile per escludere una eventuale insufficienza del pancreas esocrino (EPI) che causa una sintomatologia sovrapponibile alla CE. Si possono inoltre osservare dei casi in cui sono presenti entrambe le malattie (CE e EPI) anche perché l'EPI provoca una disbiosi che può favorire una risposta infiammatoria dell'intestino.

Cobalamina

La cobalamina è una vitamina idrosolubile che viene assunta con la dieta e quindi assorbita tramite recettori specifici presenti solo a livello dell'ileo (V. Fig. 9). Una patologia GI grave localizzata all'ileo potrebbe danneggiare questi recettori e impedire l'assorbimento della B12^{17,19,24}.

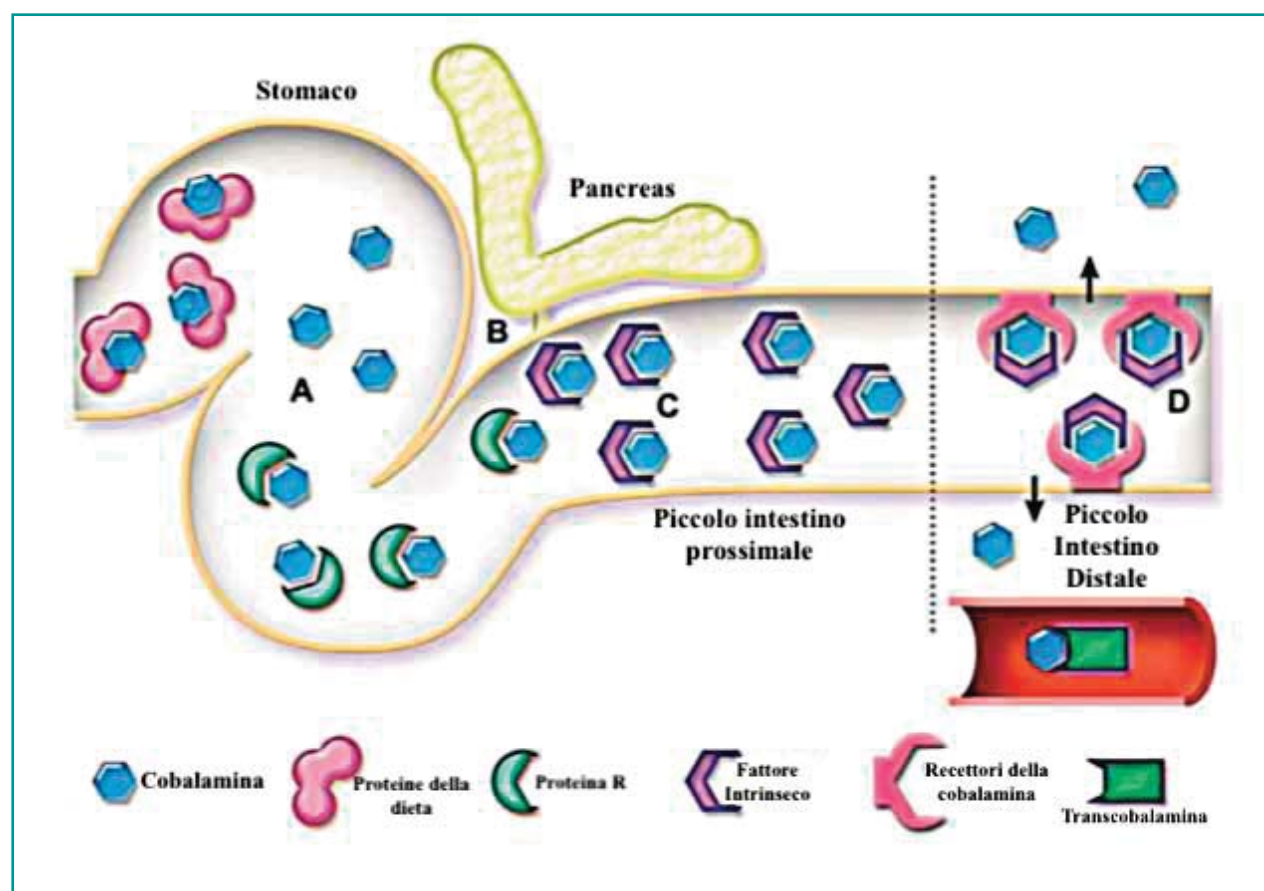


Figura 9 - Metabolismo della cobalamina *Tratto da:* Suchodolski JS, Heilmann RM, Steiner JM, Meyer DJ. Laboratory Approach. In: Washabau RJ, Dav MJ. eds. *Canine and Feline Gastroenterology*. Elsevier Saunders; 2012:177-204.

La TLI va sempre eseguita per escludere l'EPI, mentre cobalamina e folati hanno valore prognostico (ci indicano l'entità del danno intestinale) e terapeutico (ci indicano se devono essere reintegrati).

In questi pazienti l'ipocobalaminemia rappresenta quindi un fattore prognostico negativo. Un'altra causa di diminuzione della cobalamina in corso di CE è la disbiosi che provoca un aumento di alcuni ceppi batterici come i proteobacteria che metabolizzano la B12 per cui ne impediscono l'assorbimento ileale.

Folati

I folati possono essere aumentati in corso di CE se è presente una disbiosi con conseguente produzione batterica di folati, evenienza tuttavia non comune. Si può osservare invece una ipofolatemia in seguito ad un danno intestinale esteso che interessa i recettori enterici (V. Fig. 10) dei folati; anche questo riscontro, tuttavia, non è frequente.

cPLspec - Lipasi pancreatica specifica canina

La cPLspec serica è molto utile per confermare il sospetto diagnostico di pancreatite del cane perché ha un'ottima sensibilità/specificità. Un lavoro della dr.ssa A. Kathrani ha evidenziato un prognostico negativo nei cani con CE che avevano la cPL elevata²⁰. Per questo motivo, l'esecuzione di questo ulteriore test può essere di aiuto a fini prognostici.

Vitamina D

La vitamina D ha un ruolo fondamentale nel mantenere l'omeostasi del calcio e il metabolismo osseo. Recentemente sono stati pubblicati alcuni lavori che hanno dimostrato la correlazione, nei pazienti con CE, di una ipovitaminosi D con un prognosi negativa soprattutto in corso di PLE. Per questa ragione si consiglia il dosaggio sierico di questa vitamina anche come marker infiammatorio¹⁵.

FISH - Ibridizzazione a fluorescenza in situ

Questo test va a evidenziare la presenza di DNA o RNA batterico e tipizza il genere e la specie del batterio coinvolto in un frammento biotico. Per mezzo della FISH è stata rilevata la presenza di AIEC (*E. coli* aderente e invasiva) nelle biopsie del colon, quale agente eziologico della colite granulomatosa⁴⁸.

Calprotectina e S100A12

La Calprotectina e S100A12 sono due metaboliti fecali che si correlano bene con il grado di infiammazione GI; inoltre, concentrazioni elevate di S100A12 hanno un significato prognostico negativo^{25,26,27}.

DI - Dysbiosis Index

Come detto, è accertato che una disbiosi aggrava i sintomi GI in corso di CE quindi rappresenta un problema che va gestito dal punto di vista terapeutico. Recentemente, è stato messo a punto e validato un indice

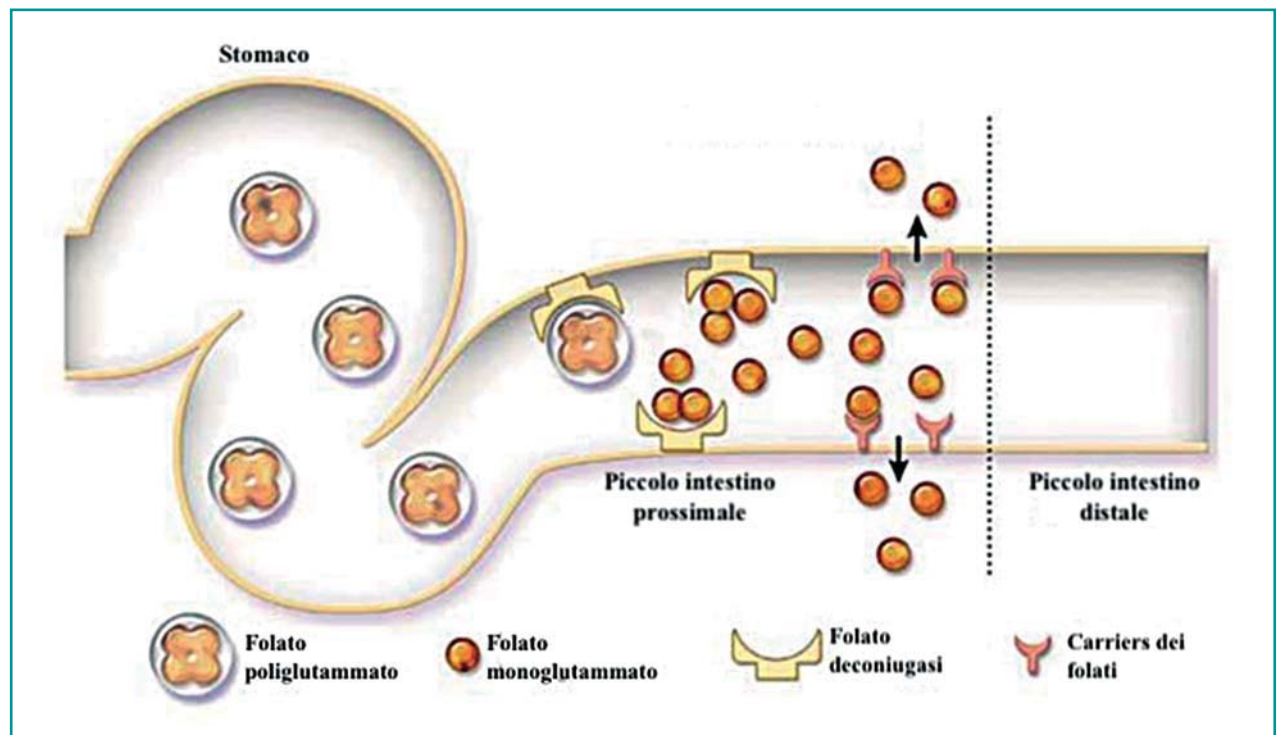


Figura 10 - Metabolismo dei folati, Tratto da: Suchodolski JS, Heilmann RM, Steiner JM, Meyer DJ. Laboratory Approach. In: Washabau RJ, Day MJ, eds. *Canine and Feline Gastroenterology*. Elsevier Saunders; 2012:177-204.

di disbiosi (DI)⁴⁹, cioè un valore numerico sviluppato su un pannello di PCR quantitativa (qPCR) e basato su 8 gruppi batterici: *Faecalibacterium*, *Turicibacter*, *E.Coli*, *Streptococcus*, *Blautia*, *Fusobacterium* e *C. hiranonis*. Se il DI è negativo si parla di normobiosi, mentre un valore positivo indica una disbiosi; se la soglia è 0 la sensibilità è del 74%, mentre la specificità è del 95%.

Diagnostica per immagini

Radiologia

L'esame radiologico addominale non è utile ai fini di una diagnosi di CE. Gli autori eseguono routinariamente questo esame sia per escludere eventuali corpi estranei a volte presenti in corso di pica, sia per valutare le dimensioni del fegato.

Infatti, una microepatia potrebbe indirizzare il clinico verso un disturbo vascolare epatico (shunt porto-sistemico) che, soprattutto negli animali giovani, potrebbe causare una sintomatologia simile a quella riscontrabile in corso di CE.

Ecoaddome

L'esame ecografico dell'addome rappresenta un mezzo diagnostico indispensabile non solo per escludere patologie non-GI come epatopatie, pan-

creatiti o disturbi vascolari epatici, ma soprattutto per caratterizzare un paziente enteropatico. Infatti, in caso di riscontro di lesioni, possiamo valutarne la localizzazione, la diffusione e la gravità. L'eventuale esame endoscopico non può prescindere dalla valutazione ecografica, infatti un'ecografia completamente negativa è improbabile che si traduca in una endoscopia con lesioni istologicamente significative.

Le più comuni alterazioni ecografiche in corso di CE sono una *iperecogenicità mucosale* che spesso è indice di linfangectasia. La presenza di *linfadenopatia addominale* con linfonodi ipoecoici, e la presenza di una falda anche minima di *liquido in addome*, indicano la presenza di un probabile processo infiammatorio.

La presenza di *anse intestinali ispessite* correla con una infiammazione o un linfoma, mentre una *alterazione della motilità* può essere anche monitorata nel tempo tramite l'esame ecografico. Una *iperecogenicità della sierosa intestinale* è compatibile con una peritonite o con una linfangectasia profonda.

Se il referto ecografico descrive una o più delle lesioni suddette il paziente enteropatico dovrà essere considerato affetto da un processo infiammatorio da moderato a grave per cui l'esecuzione di una endoscopia digestiva completa diventa prioritaria.

Endoscopia

Nella maggioranza dei casi, l'esame endoscopico della mucosa gastrointestinale ha il solo ed unico scopo di ottenere delle biopsie mucosali di dimensioni adeguate ai fini di una diagnosi istopatologica ottimale che ci guiderà quindi, verso una terapia/prognosi corretta. L'approccio corretto alle enteropatie croniche prevede quindi un iter diagnostico lungo e complesso con il paziente che arriva all'esame endoscopico dopo avere escluso altre possibili cause dei sintomi GI³. Seguendo questo percorso diagnostico, che è ormai consigliato dalle linee guida della gastroenterologia veterinaria attuale, solo una piccola percentuale di cani con età inferiore ai 4-5 anni, probabilmente tra il 15% e il 20%, avrà necessità di una biopsia mucosale per completare la diagnosi di CE. Nei cani CE di età superiore ai 6-7 anni e magari con perdita proteica, la percentuale è invece superiore, soprattutto se l'ecografia mostra delle alterazioni (vedi ecoaddome). Nei casi PLE e nelle razze a rischio colite granulomatosa, come i bulldog francesi e i boxer, con sintomi riferibili a grosso intestino, gli autori consiglia-

no di eseguire subito l'endoscopia digestiva (ovviamente previa esclusione di cause non CE). Anche in caso di sintomi gravi come ematemesi, melena e anemia ferropiva grave

L'ecoaddome è indispensabile per stadiare il paziente ed escludere patologie non-GI. Un approccio corretto alle CE rende l'endoscopia digestiva un esame necessario solo alla minoranza dei casi non-FRE / non-ARE.

o rigurgito con sospetto di esofagite, l'endoscopia diventa prioritaria. Quando si è deciso di procedere con l'endoscopia digestiva, è necessario valutare se eseguire una gastroduodenoscopia (GDs) oppure una gastroduodenocoloileoscopia (GDCIs). Il vantaggio di una GDs è di poterla eseguire con 12 ore di digiuno. Infatti non c'è bisogno di preparare il cane con assenza di cibo prolungata e somministrazione per via orale di liquido di lavaggio (polietilenglicole) in quantità considerevole e proporzionale alla mole del cane (25-30 ml/Kg). Lo svantaggio principale però di una GDs è la differenza che ci potrebbe essere tra le lesioni istologiche rilevate nel duodeno e quelle nell'ileo, come riportato in alcuni lavori. Ci sono dei casi, rilevati anche dagli autori, in cui nel duodeno ci sono segni di infiammazione cronica e nell'ileo c'è un linfoma. In definitiva le lesioni GI in corso di CE spesso sono localizzate e non diffuse a tutto l'intestino²³. L'esecuzione di una GDCIs ha i vantaggi suddetti ma gli svantaggi legati alla necessità di preparazione e alla difficoltà della procedura legata al passaggio della valvola ileocecolica, che richiede la presenza di un endoscopista esperto e di una strumentazione adeguata. Nei cani PLE la preparazione non può essere ottimale visto il rischio evidente di sottoporli a 36-48 ore di digiuno. Per questo motivo gli autori consigliano l'esecuzione del-



Figura 11a - Mucosa gastrica normale.

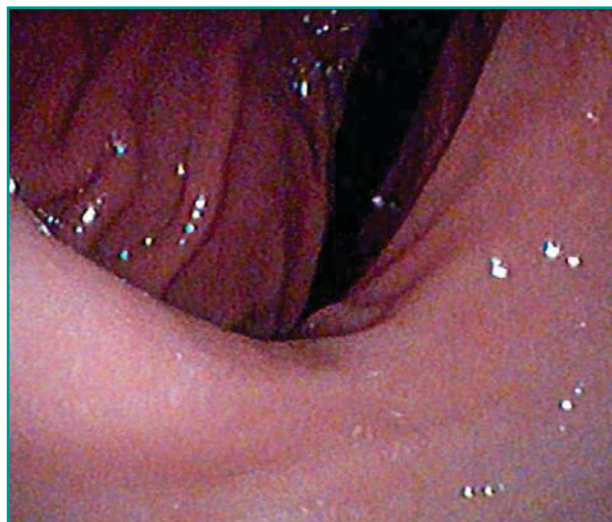


Figura 11b - Mucosa gastrica anomala.

l'esame con un digiuno di 12 ore e la somministrazione di una o due dosi di polietilenglicole 24 ore e 12 ore prima dell'esame. Durante l'esame endoscopico se la quantità di feci impedisce una visione sufficiente, gli autori consigliano un lavaggio del colon con acqua tiepida anche attraverso il canale di lavoro dell'endoscopio. Dopo un'attenta valutazione dei vari distretti (V. Fig. 11a-b-c), si eseguono 8-10 biopsie per ogni sede, quindi stomaco, duodeno, colon e ileo usando una pinza di adeguate dimensioni, possibilmente 2,2 - 2,4 mm. I campioni mucosali ottenuti devono essere processati e interpretati da parte di un patologo esperto di apparato gastroenterico. Il referto ottenuto guiderà il clinico nella terapia. Dal momento che dovrebbe esserci una corrispondenza tra l'istologia e la risposta clinica, se il quadro predominante è infiammatorio (V. Fig. 12) ci dovrebbe essere una risposta buona alla terapia immunosoppressi-

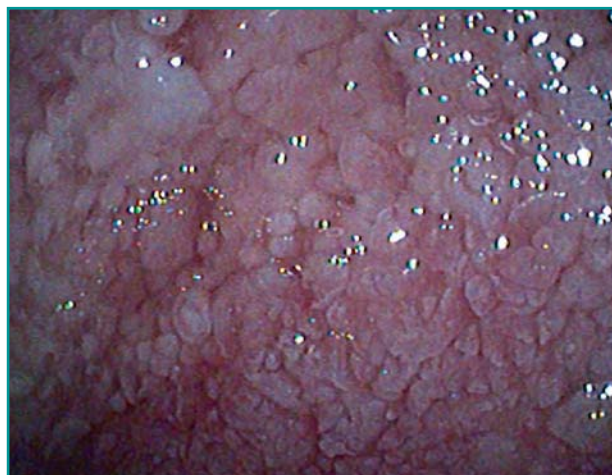
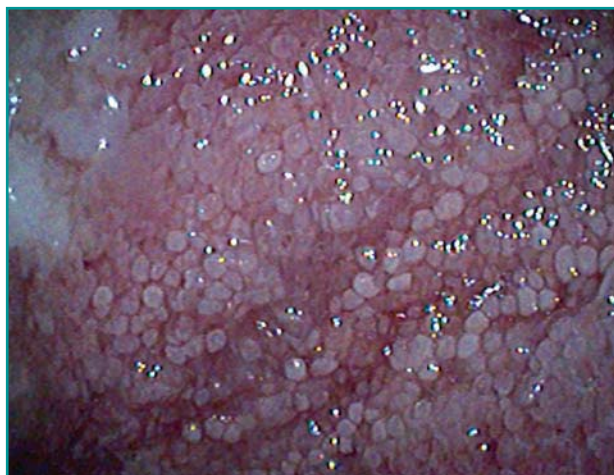


Figura 11c - Mucosa intestinale con villi ectasici da linfangectasia/PLE.

va. In ogni caso, per cercare di uniformare i referti istologici la WSAVA (World Small Animal Veterinary Association) ha creato uno standard di refertazione istopatologica del gastroenterico a cui i gastroenteropatologi dovrebbero uniformarsi.

TERAPIA

La terapia delle enteropatie croniche del cane è molto cambiata negli ultimi anni; infatti, l'utilizzo degli steroidi ai fini terapeutici, si è molto ridotto, come già specificato in precedenza. Attualmente ha acquistato un'importanza prioritaria la dieta e tutte le misure che possono modificare il microbiota (probiotici, il trapianto fecale (FMT-Fecal Microbiota Transplant) e, sempre meno, gli antibiotici, tra i quali la tilosina). Il principio su cui si basano questi trattamenti è quello di provocare un miglioramento delle funzioni metaboliche microbiota stesso, al fine di impattare in modo rilevante sulla qualità della vita e quindi sui sintomi GI. La terapia immunosoppressiva, di cui gli steroidi sono i farmaci più utilizzati, è riservata a quei pazienti in cui l'istologico evidenzia una priorità di infiltrato infiammatorio con alterazioni dell'architettura dei villi (V. Fig.12). In assenza di queste alterazioni è improbabile che l'immunosoppressione possa funzionare. Prima di iniziare qualsiasi terapia è comunque essenziale eseguire un esame delle feci e trattare empiricamente tutti i cani enteropatici con fenbendazolo a 50 mg/Kg per 5 giorni. (V. Fig.13)

Dieta

L'utilizzo della dieta, nella prima parte dell'approccio alle enteropatie croniche idiopatiche, va considerato un test diagnostico perché non è possibile al momento attuale diagnosticare in altro modo una FRE. Altro concetto da sottolineare è che i cani FRE non sono necessariamente né allergici né intolleranti; quindi il termine di reazioni avverse al cibo (ARF - Adverse Reaction to Food) non è appropriato per tutti i pazienti, ma forse solo per una piccola minoranza con sintomi cutanei di prurito, eritema ecc. La ragione è da ritrovarsi nella mancata recidiva dei sintomi dopo la sospensione della dieta e l'esposizione al cibo precedente. Le possibili scelte a nostra disposizione sostanzialmente sono: dieta monoproteica commerciale, dieta idrolizzata commerciale, dieta a basso residuo "intestinal" e dieta casalinga. In ogni caso, è preferibile cambiare radicalmente il tipo di dieta. Altro aspetto importante in questi pazienti è la limitazione del contenuto in grassi che deve essere inferiore al 15% sulla sostanza secca perché, in generale, gli enteropatici tendono a digerire male cibi con elevato contenuto lipidico.

Dieta monoproteica commerciale

Questo tipo di dieta ha il vantaggio di essere appetibile, ma non è "ipoallergenica" perché, ammesso che la patologia

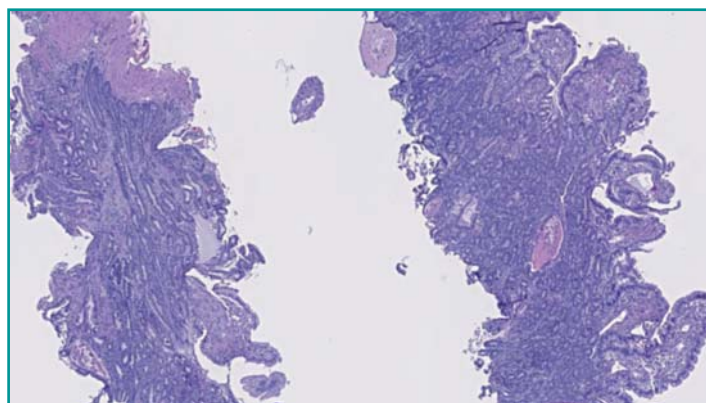


Figura 12 - Infiltrato infiammatorio, ascessi delle cripte e "villous stunting".

che stiamo diagnosticando sia di natura allergica, e come specificato molto spesso non lo è, non si può affermare che il cervo, per esempio, sia meno allergenico del manzo o del pollo. Il punto sul quale il clinico dovrebbe iniziare a confrontarsi è che il cambio di dieta in pazienti FRE, contribuisce a modificare il microbiota con il metaboloma che ne consegue; ed è probabilmente questa la causa del miglioramento clinico che si osserva con alcune diete e non con altre. Non è stata dimostrata al momento attuale la superiorità di un tipo particolare di dieta nei confronti di un'altra. Gli autori preferiscono consigliare diete monoproteiche commerciali nel caso in cui i pazienti non vogliano assumere una dieta a proteine idrolizzate.

Dieta idrolizzata commerciale

Le diete idrolizzate disponibili sul mercato differiscono dalle precedenti per l'idrolisi cui la proteina originale viene sottoposta. Le fonti proteiche iniziali sono di origine vegetale come la soia oppure di origine animale come il pollo, le piume o il pesce. Queste diete sono bilanciate, con basso contenuto di grassi e altamente digeribili, ma hanno alcuni svantaggi come il costo elevato e la scarsa appetibilità. Gli autori consigliano una dieta idrolizzata come prima scelta nei cani CE per l'elevata percentuale di risposta positiva che hanno riscontrato nella loro pratica clinica³⁴.

Dieta a basso residuo "Intestinal"

Queste diete sono complete, con un contenuto di grassi controllato e con proteine ad alto valore biologico; inoltre la fibra insolubile è scarsa a vantaggio della fibra solubile. Tutte queste caratteristiche ne aumentano sensibilmente la digeribilità. Essendo inoltre adatte anche per animali in accrescimento, gli autori le preferiscono nei casi di animali enteropatici molto giovani.

Diete casalinghe

La dieta casalinga, cioè cucinata e preparata dal proprietario, per essere bilanciata in modo corretto deve es-

TERAPIA CORRENTE PER CANI CON IBD LINFOPLASMOCITICA

Malattia (IBD) con attività clinica da lieve a moderata, istopatologia di gravità lieve/moderata, albumine sieriche > 2 mg/dl.

Terapia empirica

- Trattamento per la giardiasi e antelmintico se non è già stato fatto. Supplementazione con cobalamina e folati se sono alterati.

Trattamenti da fare in sequenza

- **Test dietetico** con dieta idrolizzata oppure monoantigenica per 2 settimane; se la risposta è buona, continuare con la dieta. Valutare se reintrodurre la dieta precedente per confermare un'intolleranza oppure un ingrediente singolo alla volta per definire i substrati nocivi.
- **Test con antibiotici**, per esempio, tilosina per 2 settimane; se la risposta è buona, continuare la terapia con antibiotici per 4 settimane e poi sospendere. Valutare se passare a un probiotico nonostante la mancanza di evidenza che supporta la loro capacità di mantenere la remissione.
- **Immunosoppressione con glucocorticoidi**; per esempio, un protocollo tipico è prednisolone per os 2 mg/Kg ogni 24 ore per 21 giorni, 0,5 mg/Kg ogni 24 ore per 21 gg, 0,5 mg/Kg ogni 48 ore per 14 giorni. Secondo l'esperienza degli autori, gli effetti collaterali dei glucocorticoidi sono usualmente più gravi nelle razze grandi piuttosto che nelle razze piccole (questo potrebbe essere dovuto al relativo sovradosaggio basato sul peso corporeo piuttosto che sulla superficie corporea). Per questa ragione, gli autori solitamente iniziano l'immunosoppressione in tutti i cani che pesano più di 31,5 Kg con l'azatioprina ± simultaneamente a terapia con glucocorticoidi a decrescere più rapidamente per esempio, per cani che pesano più di 31,5 Kg: azatioprina per os a 2 mg/Kg ogni 24 ore per 5 giorni, quindi 2 mg/Kg a giorni alterni e prednisolone per bocca 2 mg/Kg ogni 24 ore per 10 gg, 1 mg/Kg ogni 24 ore per 10 giorni, 0,5 mg/Kg ogni 24 ore per 10 gg e 0,5 mg/Kg ogni 48 ore per 10 gg.
- **In caso di scarsa risposta**; rivalutare la diagnosi prima di aumentare l'immunosoppressione (esempio: aggiungere azatioprina o sostituire con la ciclosporina a 5 mg/Kg ogni 24 ore per 10 settimane se già sta facendo azatioprina)
- **In caso di risposta buona**; prima diminuire l'immunosoppressione e poi sospendere gli antibiotici.

Malattia (IBD) con attività clinica grave, istopatologia di gravità moderata/grave (atrofia, fusione, linfociti e plasmacellule come tipo cellulare prevalente), albumine sieriche < 2 mg/dl.

- **Terapia empirica per la Giardia e i parassiti intestina**; se non è già stata fatta
- **Supplementazione con folati e cobalamina**; in caso di valori bassi nel sangue
- **Modifica della dieta in attesa dei risultati della biopsia**; contemporaneamente alla modifica della dieta (idrolizzata o monoproteica) somministrare antibiotici (tilosina) e immunosoppressione (glucocorticoidi e/o azatioprina)
- **In caso di risposta scadente**; rivalutare tutti i dati prima di aumentare l'immunosoppressione (ciclosporina)
- **Considerare la possibilità di uno scarso assorbimento del prednisolone per os**; passare alla terapia corticosteroidica iniettabile.
- **Il Desametasone potrebbe essere preferibile al prednisolone per os** nei pazienti con ascite per evitare la ritenzione di fluidi.
- **Terapia concomitante con aspirina a dosi basse (0,5 mg/Kg) e uso attento dei diuretici** (furosemide – Lasix e spironolattone sono usati spesso nei pazienti rispettivamente a possibile rischio tromboembolico e in quelli con addome disteso e teso per l'ascite).
- **Dieta a sostanze primarie (elemental diet)** e una nutrizione parenterale parziale potrebbero essere indicate in alcuni cani con PLE (enteropatia proteino-disperdente) grave.
- **In caso di risposta buona**; prima diminuire l'immunosoppressione e poi sospendere gli antibiotici.

Figura 13 - Schema di approccio terapeutico delle CE tratto da Simpson KW, Jergens AE. "Pitfalls and progress in the diagnosis and management of canine IBD". Vet Clin North Am, 2011.

sere formulata da un nutrizionista altrimenti, soprattutto in cani CE, si corre il rischio di causare ulteriori carenze nutrizionali. Detto questo, i vantaggi di una dieta casalinga stanno, essenzialmente, nell'appetibilità superiore e nella predilezione di alcuni proprietari. Lo svantaggio principale è il tempo necessario per prepararle. L'autore consiglia queste diete solo nel caso in cui il proprietario sia molto motivato.

Antibiotici

Fino a un paio di anni fa, dopo avere escluso la FRE, con la mancata risposta a uno o più cambiamenti radicali nella dieta, il passaggio successivo era valutare la risposta alla somministrazione di antibiotici³⁵, generalmente la tilosina. Al momento attuale delle conoscenze, invece, sono veramente pochi i casi in cui esclusa la FRE, si ottiene una risposta positiva alla tilosina e, se questo avviene, si tratta di un miglioramento temporaneo. Un altro aspetto da considerare è la modificazione non sempre positiva del microbiota, provocata dagli antibiotici stessi, cioè un aumento delle enterobatteriacee che sono considerati batteri "cattivi" e capaci di provocare danni mucosali e il perdurare dei sintomi GI. Attualmente, l'utilizzo degli antibiotici ai fini diagnostici per capire se siamo di fronte a una ARE non è così routinario, come in passato⁷. Gli autori consigliano la somministrazione di tilosina a scopo diagnostico nei cani di 1-3 anni di età, non "food-responsive", soprattutto se pastori tedeschi con sintomi da grosso intestino. Cani più vecchi quindi di 7-8 anni, magari di media/piccola taglia, con enteropatia cronica difficilmente saranno "antibiotic-responsive" (ARE) per cui l'utilizzo della tilosina a scopo diagnostico sarà inutile.

Tilosina

La tilosina è stato l'antibiotico più usato da tutti i gastroenterologi per molti anni²⁸. Attualmente, gli studi sul microbiota hanno dimostrato che questo antibiotico provoca dei cambiamenti importanti nel microbiota stesso⁷, anche se dopo qualche settimana la composizione microbica tende a ritornare simile a quella precedente al trattamento. I vantaggi della tilosina sono: assorbimento sistemico minimo quindi azione principalmente sul tratto GI, risposta clinica è molto rapida, in 1-3 gg al massimo, nessuna resistenza dimostrata al momento attuale. Lo svantaggio è che non è registrata in Italia per cani e gatti, di conseguenza è necessario ricorrere ad una prescrizione galenica mediante

riformulazione della polvere (poco appetibile) e registrata per i volatili. Non esiste una dose raccomandata ma gli autori consigliano un dosaggio iniziale di 20mg/Kg BID per almeno 15 giorni seguito da 20mg/Kg SID per altri 15 gg e infine 5mg/Kg SID per un altro mese. Dopo uno o due mesi di terapia si può provare a sospenderne la somministrazione anche se la maggioranza dei pazienti ARE primaria o rispondono parzialmente oppure necessitano di un dosaggio di tilosina a vita.

Metronidazolo

Questo antibiotico è stato usato per molti anni dai gastroenterologi⁵⁴, anche se recentemente, studi eseguiti dal gruppo di gastroenterologia guidato dal Prof. J. Suchodolski⁷ hanno dimostrato che il metronidazolo provoca dei cambiamenti profondi e gravi del microbiota che, a differenza della tilosina, sono persistenti. Per questo motivo questo farmaco non è più usato a meno che non vi sia un antibiogramma che evidenzia la sensibilità batterica

al metronidazolo stesso. La dose consigliata è 10-15 mg/Kg BID, dosi superiori ai 40mg/Kg sono neurotossiche.

Rifaximina

Recentemente è stato pubblicato un lavoro italiano⁵² sull'efficacia della rifaximina vs metronidazolo nelle ente-

ropatie croniche. La dose proposta era di 25mg/Kg BID per 21 giorni per la rifaximina, mentre il metronidazolo era somministrato a 15mg/Kg BID sempre per 21 gg. Entrambi i farmaci portavano un miglioramento del CIB-DAI senza differenze significative di efficacia per cui gli autori hanno considerato la rifaximina, una valida alternativa al metronidazolo.

Immunosoppressione

L'immunosoppressione rappresenta l'ultimo approccio terapeutico di cui i clinici dispongono per curare i pazienti enteropatici cronici in cui FRE e ARE sono state escluse. In questo caso, però, la somministrazione deve essere preceduta da una diagnosi istopatologica che ne giustifichi l'utilizzo. Altro aspetto da sottolineare è che escludendo FRE e ARE, l'endoscopia viene riservata ai casi più gravi e diventa quindi essenziale la valutazione del tipo di lesione e/o infiltrazione presente per impostare una terapia. Infatti, le lesioni infiammatorie più gravi richiedono anche due farmaci immunosoppressivi contemporaneamente e a dosi elevate, viceversa lesioni più modeste si possono gestire con una terapia meno aggressiva. Nel caso in cui il cane non risponda alla tera-

Se il cane è affetto da FRE la dieta va continuata per diversi mesi, successivamente si può provare a reintrodurre la dieta originaria senza ricomparsa dei sintomi perché non si tratta quasi mai di soggetti allergici. I pazienti affetti da ARE sono in numero molto limitato e la risposta agli antibiotici (tilosina) è temporanea salvo alcuni casi dove è necessario continuarla a vita. Il metronidazolo è da sconsigliare.

pia immunosoppressiva si parla di paziente NRE - Non Responding Enteropathy. Gli NRE rappresentano circa il 15-20% dei CE.

Glucocorticoidi

Il *prednisone/prednisolone* (PP) è il farmaco più usato nelle terapie immunosoppressive^{1,3,53}, in particolare per le CE infiammatorie; quindi, se il patologo nel referto parla di infiammazione moderata/grave con alterazioni dell'architettura dei villi è molto probabile che il PP funzioni. I pazienti IRE necessitano di una terapia aggressiva a dosaggio immunosoppressivo quindi 2mg/Kg SID oppure 1mg/Kg BID. Poiché questo dosaggio potrebbe essere un problema nei cani di grossa taglia (di peso superiore ai 30Kg) per gli effetti collaterali di tipo glucocorticoide, sono state proposte alternative come il budesonide, l'azatioprina (V. Fig. 13) o la ciclosporina. In casi gravi in cui l'assorbimento GI potrebbe essere gravemente compromesso è possibile iniziare con la forma iniettabile di PP al medesimo dosaggio, oppure con il *desametasone* (0,2 - 0,5 mg/Kg SC SID) per 3-5 gg seguito da PP. Come detto un'alternativa al PP proposta da alcuni autori nei cani NRE o in cani di grossa taglia con effetti collaterali non tollerabili^{47,54}, è il *budesonide* (3mg/m² SID, oppure 1mg SID per un cane di 3-7 Kg, 2mg SID per 7-15 Kg, 3mg SID per 15-30Kg e 5mg SID per cani > 30Kg). Tuttavia, altri lavori non concordano sui benefici della budesonide. I vantaggi dei glucocorticoidi sono: il costo contenuto, la rapidità di azione anche di 24h-48h, effetti collaterali contenuti e comunque rapidamente reversibili con la sospensione o diminuzione della dose. Gli svantaggi sono: 1) gli effetti glucocorticoidi a volte non tollerabili, 2) la difficoltà di raggiungere una remissione clinica prolungata a dosi accettabili, 3) resistenza che si osserva in alcuni soggetti, 4) aumento del rischio tromboembolico soprattutto nei PLE dove è presente un rischio elevato. Si consiglia di mantenere il dosaggio di 2mg/Kg, a seconda degli effetti collaterali, per 15-20gg, per poi cominciare a diminuire di un 20% ogni due settimane; dal secondo mese di terapia in poi si continua con una dose 0,5 mg/Kg a gg alterni per due o tre settimane fino a sospendere. Non ci sono, tuttavia, protocolli definiti migliori rispetto ad altri, valutati in studi randomizzati/doppio cieco.

Ciclosporina

In uno studio del 2008 della Prof. K. Allenspach³⁶ si prospettava l'utilizzo della ciclosporina come farmaco "re-

scue" quindi di "salvataggio" per quei cani CE dove la terapia con glucocorticoidi non aveva avuto successo. In particolare si parlava di 14 cani in cui il PP non funzionava oppure aveva effetto solo a dosi non tollerabili per lungo tempo. Di questi 14 soggetti ben 12 rispondevano al dosaggio di 5mg/Kg SID di ciclosporina ed è questo il dosaggio consigliato per le IRE. Da quel momento, molti gastroenterologi hanno cominciato a usare questo farmaco per i casi refrattari al PP oppure in associazione ai glucocorticoidi nei casi più gravi di CE, come le PLE, allo scopo di aumentare l'effetto immunosoppressivo. I vantaggi della ciclosporina sono il possibile utilizzo anche "a vita" con effetti collaterali tollerabili e l'effetto immunosoppressivo rapido a raggiungere. Gli svantaggi sono il costo elevato soprattutto per terapie prolungate in cani di grossa taglia inoltre alcuni cani manifestano nausea/vomito nei primi gg di terapia, per questo gli autori consigliano l'uso profilattico del maropitant[®] per aumentare la "compliance" del proprietario. Qualche volta, come effetto collaterale si verifica un'iperplasia gengivale che, però, si può curare efficacemente con l'azi-

tromicina alla dose di 10mg/kg per 4 settimane. Anche se gli effetti collaterali a breve termine sono tollerabili, trattandosi di un farmaco immunosoppressivo sull'immunità cellulo-mediata, non si può escludere un rischio aumentato per l'insorgenza di neoplasie/linfomi.

I glucocorticoidi (PP) sono la terapia da preferire; il farmaco "rescue" più consigliato è la ciclosporina perché più maneggevole dell'azatioprina, che è molto meno costosa, ma con possibili effetti collaterali anche gravi su fegato, midollo osseo e soprattutto sul pancreas (pancreatite necrotizzante).

Azatioprina

L'*azatioprina* è un farmaco la cui efficacia nei casi di IRE è dimostrata in alcuni lavori^{3,55}. Le dosi consigliate sono varie, K. Simpson³ propone un dosaggio di 2mg/Kg SID per 5 giorni seguito da 2mg/Kg PO a giorni alterni, mentre altri autori propongono un dosaggio di 2mg/Kg PO SID per 2 settimane seguito da 2mg/Kg PO a gg alterni per altre 2-4 settimane quindi 1mg/Kg a gg alterni. I vantaggi principali di questo farmaco immunosoppressivo sono il basso costo e la sua efficacia dimostrata in vari casi. Gli svantaggi stanno nel lungo periodo necessario perché il farmaco diventi efficace, talvolta anche 3-4 settimane. Per questo motivo si associa all'azatioprina il PP a dose decrescente, nei pazienti più gravi. Gli effetti collaterali possono essere di vario tipo: tossicità epatica che se diagnosticata in tempo è reversibile, o quella pancreatica (necrotizzante acuta, rischio basso in percentuale ma potenzialmente mortale) e tossicità midollare. Gli autori consigliano un controllo ematobiochimico ogni 7-10gg per 3 o 4 volte e poi ogni 15 gg per altre 3 o 4 volte e poi ancora ogni 30-60gg.

La terapia con cobalamina è indispensabile in molti pazienti ipocobalaminemici e può essere iniettabile o per via orale. Raramente è necessario integrare i folati. Attenzione al rischio tromboembolico nei pazienti PLE.

Clorambucile

Questo farmaco è molto usato nel gatto per le forme di IBD o linfoma a basso grado mentre nel cane non è il farmaco di elezione, anche se in un lavoro del 2013 pubblicato sul JAVMA, l'associazione clorambucile-PP⁵⁵ ha mostrato una efficacia maggiore nel trattamento delle PLE rispetto ad azatioprina-PP. A parere degli autori il clorambucile, potrebbe essere un'opzione terapeutica da usarsi nei casi di PLE refrattari alle terapie immunosoppressive standard (PP, ciclosporina). Il problema principale nell'utilizzo del clorambucile, è lo smaltimento delle deiezioni dei cani in trattamento come per qualsiasi antineoplastico. Gli effetti collaterali sono rari tuttavia si può osservare mielosoppressione con piastrinopenia e neutropenia. Si consiglia, quindi di eseguire un emocromo ogni 2 settimane per due o tre volte poi ogni 2 mesi. La dose consigliata è 2-6 mg/m² PO ogni 24h-48h.

Terapie di Supporto

Le enteropatie croniche, come noto, provocano una sindrome da malassorbimento che, se coinvolge buona parte dell'intestino potrebbe provocare carenze specifiche di minerali e/o vitamine. I problemi maggiori si osservano a carico della cobalamina, meno dei folati e qualche volta di calcio e magnesio. Tra le terapie di supporto si deve anche considerare la gestione del rischio tromboembolico.

Cobalamina

Come si può vedere dalla fig.9 il metabolismo intestinale della cobalamina è abbastanza complesso e per essere assorbita c'è bisogno di recettori specifici localizzati nell'ileo. È intuitivo, quindi che un ileo danneggiato gravemente da una CE, non possieda questi recettori per cui la B12 non possa essere assorbita. Altra causa di carenza è la metabolizzazione da parte di alcuni ceppi batterici che si sviluppano in corso di disbiosi per cui in questo caso non c'è più cobalamina da assorbire. In corso di insufficienza del pancreas esocrino (EPI) non viene prodotto il fattore intrinseco per cui la B12 non può venire assorbita. La dose consigliata è di 250 mcg in cani piccoli, 1000mcg in cani medi e 1500mcg in cani giganti, sottocute una volta alla settimana per 6 settimane poi una ulteriore somministrazione il mese successivo e poi dosaggio sierico della cobalaminemia il mese ancora successivo per verificarne l'avvenuta integrazione delle scor-

te del paziente. È possibile anche una somministrazione per via orale giornaliera alla dose di 1000 mcg/die di cui è stata dimostrata l'efficacia al pari della somministrazione per via parenterale^{56,57}.

Folati

La carenza di folati si verifica più raramente ed è dovuta principalmente a un danno dei recettori che dovrebbero essere presenti nella parte prossimale del piccolo intestino v. Fig.10. Da questo si può capire che una ipocobalaminemia assieme a una ipofolatemia indica un danno al piccolo intestino molto grave perché diffuso. La dose di reintegro dei folati è 1-5mg/cane PO die.

Prevenzione del tromboembolismo

Alcuni studi hanno dimostrato che i cani enteropatici sono a rischio tromboembolico³⁷ per cui nei soggetti a rischio (PLE, terapia cortisonica, in presenza di trombocitosi) è consigliata una terapia opportuna a base di acido acetilsalicilico alla dose di 0,5-1mg/Kg/die e/o clopidogrel alla dose di 1-5mg/Kg/die. Ad oggi, tuttavia, non ci sono studi che dimostrino l'efficacia delle terapie suddette, in termini di comparsa o meno dell'evento tromboembolico.

Terapie atte al ripristino del microbiota / metaboloma

Questo tipo di terapie ha lo scopo di ripristinare il microbiota quindi combattere la disbiosi che, come detto, ha un ruolo importante nella comparsa e nella persistenza dei sintomi GI.

Probiotici, Prebiotici e Simbiotici

Si definiscono *probiotici* dei microrganismi vivi, principalmente lattobacilli e bifidobatteri, che devono rimanere tali fino al colon e che hanno un'azione benefica sul microbiota dell'ospite. I *prebiotici* sono sostanze non assorbibili dall'intestino come fruttoligosaccaridi (FOS), mannanoligosaccaridi (MOS), pectine, inuline, ecc., che vengono metabolizzate e utilizzate dal microbiota intestinale dell'ospite con un proprio giovamento. I *simbiotici* sono una miscela tra pre- e probiotici. L'utilizzo a fini terapeutici nelle forme di diarree acute di questi prodotti, segnatamente i probiotici, con risultati positivi sulla morbilità della patologia, è stato dimostrato nei cani da slitta durante gare impegnative come l'Iditarod e anche in animali ricoverati nei canili dove i probiotici diminuivano la durata e la frequenza degli episodi diarroici⁶¹. In corso di enteropatie croniche la risposta terapeutica all'uso di probiotici non è ancora supportata da estesa letteratura; è stato tuttavia pubblicato un lavoro da Rossi *et al.* nel 2014²¹, in cui una miscela di probiotici, il VSL#3, avrebbe prodotto miglioramenti significativi sia clinici che istopatologici in cani con IBD.

Uno studio simile è stato ripetuto negli USA e presentato come research abstract, all'ACVIM 2016 a Denver, come collaborazione tra l'Iowa State University (Jergens A), Colorado State University (Webb C), Texas A&M (Suchodolski J) e altre istituzioni, ma non sono stati ottenuti gli stessi risultati nel senso che i cani avevano un lieve miglioramento clinico mentre l'istopatologia rimaneva inalterata. Un altro studio interessante doppio cieco su placebo è stato pubblicato sul Veterinary Record nel 2017 da un gruppo di colleghi dell'Università di Bologna⁴⁶ utilizzando un lievito il *Saccharomyces boulardii*, con un miglioramento clinico nei soggetti trattati rispetto al gruppo di controllo. In conclusione la terapia con pre-pro-simbiotici, ad oggi, trova applicazione come supporto nei pazienti enteropatici e in alcuni casi produce effettivi miglioramenti clinici³⁸.

Trapianto fecale (FMT - Fecal Microbiota Transplant)

Il trapianto fecale è una procedura che consiste nel prelevare il materiale fecale di un donatore sano, omogeneizzarlo e filtrarlo quindi somministrarlo per via endoscopica nel duodeno oppure come clisma o tramite coloscopia in profondità nel colon a un paziente con problemi gastroenterici. Nell'uomo questa procedura è il

La terapia che combatte la disbiosi in modo efficace è il trapianto fecale, saltuariamente funzionano i probiotici. Gli antibiotici non correggono la disbiosi bensì la provocano. La chelazione degli ac. biliari fecali con colestiramina potrebbe essere un'altra possibile terapia.

“gold standard” terapeutico per le infezioni da *Clostridium difficile*, malattia molto grave e diffusa che provoca una colite pseudomembranosa a volte fatale, a seguito di terapie anti-

biotiche aggressive. La prima segnalazione di efficacia di questa metodica è stata presentata da Scott Weese come research abstract all'ACVIM del 2013 poi ci sono state poche altre pubblicazioni tra cui una molto interessante, sulla rivista “Veterinaria” da parte di un gruppo di colleghi italiani, con risultati molto incoraggianti²⁹. Questa procedura è ancora oggetto di studio ma a parere degli autori potrebbe rappresentare un mezzo terapeutico promettente e privo di rischi se il donatore è scelto correttamente, soprattutto in quei pazienti dove si sospetta che la disbiosi giochi un ruolo importante nell'insorgenza e nel mantenimento dei sintomi GI^{39,40}.

Terapie chelanti gli acidi biliari fecali

Nell'uomo ci sono varie pubblicazioni che dimostrano l'effetto del malassorbimento degli acidi biliari, sulle manifestazioni cliniche dell'IBD^{58,59}. In particolare un eccesso di acidi biliari nel colon esita in un aumento della secrezione di fluidi, quindi in diarrea⁴¹. La stessa cosa sembra avvenire anche nel cane e vi sono un paio di lavori che lo dimostrerebbero, entrambi pre-

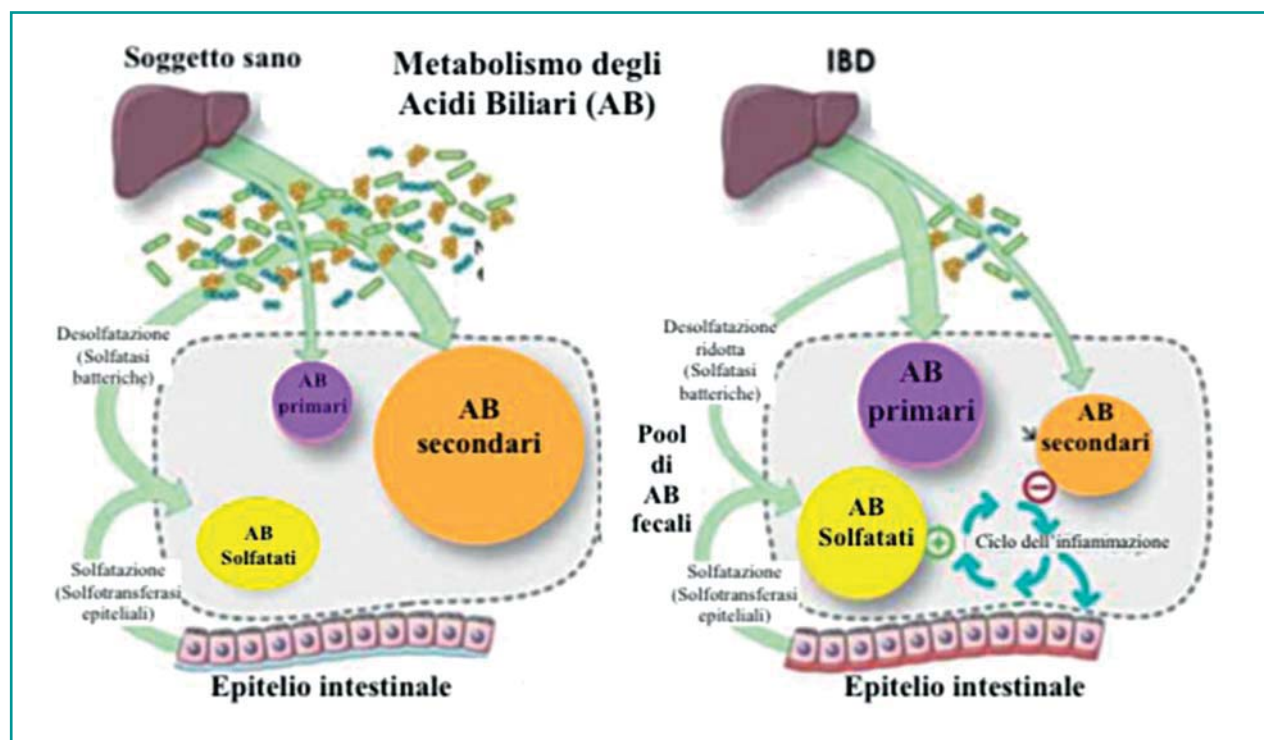


Figura 14 - Metabolismo degli ac. biliari fecali.

sentati come research abstract all'ACVIM 2016 (B. Guard) e al Gutski 2018 (S. Hill in collaborazione con J. Suchodolski). Come sappiamo gli acidi biliari primari (BAP) che sono l'acido colico e chenodesossicolico, sono prodotti dal fegato (V. Fig. 14) quindi subiscono il processo di coniugazione e passano attraverso l'albero biliare, nel duodeno, dove rivestono un ruolo essenziale nella digestione dei grassi. Dopo la formazione delle micelle sempre nel piccolo intestino, circa il 95% è riassorbito dall'ileo e solo il 3-5% dei BA raggiunge il colon ed escreto nelle feci. Nel piccolo intestino questi BAP subiscono un processo di deconiugazione e idrossilazione, ad opera del microbiota che li trasforma in acidi biliari secondari (BAs - ac. desossicolico, urdesossicolico e litocolico). Questi BAs hanno una serie di funzioni importanti come: 1) attraverso un meccanismo di feedback bloccano la produzione di ulteriori BA, 2) sono essenziali per la digestione dei grassi, 3) inibiscono la produzione di citochine proinfiammatorie come il TNF-alfa, IL6, 4) bloccano la germinazione delle spore di *C. difficile*. In questi studi preliminari sembra, come dimostrato nell'uomo, che l'aumento nel colon degli acidi biliari primari con una corrispondente diminuzione di quelli secondari benefici causi una disbiosi che consiste in un aumento dei proteobatteri (*E. coli*) con una diminuzione dei Firmicutes (clostridiali che metabolizzano BA), portando a un effetto proinfiammatorio. Questo è il principio per cui la somministrazione di un chelante del BAP come la colestiramina (Questran®) potrebbe avere un effetto positivo, con dosaggio proposto di 40mgKg/BID PO⁶². Questi sono studi preliminari per cui l'efficacia di questo trattamento è ancora da dimostrare e gli autori la sconsigliano.

Terapia con cellule staminali

Le cellule staminali di origine mesenchimale sono oggetto di studio in medicina veterinaria per diversi tipi di patologie come la cirrosi epatica e le malattie gastrointestinali; nell'uomo hanno mostrato risultati promettenti con effetti immunomodulatori e antinfiammatori nel morbo di Crohn e nella colite ulcerosa. In un articolo del 2015 l'utilizzo di una singola iniezione endovenosa di cellule staminali in 11 cani con IBD ha prodotto un notevole miglioramento clinico in 9/11 soggetti senza effetti collaterali⁴². In uno studio simile del 2014 su gatti con IBD sono stati osservati medesimi effetti positivi⁴⁴. Studi ulteriori sono necessari per validare questo tipo di terapie che ancora non hanno evidenza scientifica.

PROGNOSI

La prognosi nei cani con CE è variabile, infatti, può essere molto favorevole in cani FRE, invece è riservata/inausta in caso di PLE grave che non rispondono a nessun trattamento. Non ci sono dati al riguardo ai casi affetti da disbiosi ("ARE") poiché la prognosi dipende dalla gravità del problema clinico. In alcune razze predisposte come il pastore tedesco la prognosi è spesso riservata/inausta.

Fattori prognostici

La letteratura scientifica che tratta i fattori prognostici per le CE si riferisce soprattutto alle IBD/IRE. Un dato che accomuna varie pubblicazioni è lo score clinico quindi un CCECAI elevato suggerisce una prognosi peggiore. Altri due fattori prognostici negativi sono l'ipoalbuminemia e l'ipocobalaminemia (se entrambi i valori sono bassi il problema sarà di una maggior gravità)^{1,4,24,45}. In un lavoro pubblicato nel 2009 (A. Kathrani)²⁰ i cani che avevano la cPLspec (Lipasi

La prognosi dipende dalla stadiazione clinica (negativa se CCECAI > 7), dal livello di albumine (negativa in caso di ipoalbuminemia), vitamina B12 (negativa in caso di ipocobalaminemia) e dalla risposta alla terapia immunosoppressiva (negativa se non c'è risposta ai glucocorticoidi).

Pancreatica specifica canina) elevata presentavano una prognosi peggiore. Altro fattore prognostico negativo è la risposta negativa al trattamento con glucocorticoidi che potrebbe essere pre-

detto, per ora solo a livello di ricerca, con il dosaggio della glicoproteina-P (GPP) nella lamina propria: i cani con GPP bassa, infatti, hanno mostrato una maggior probabilità di non rispondere ai glucocorticoidi. Secondo altri studi anche un livello elevato di proteina C reattiva avrebbe un significato prognostico negativo.

I pareri scientifici al riguardo non sono tuttavia concordi a causa della sua bassa sensibilità in corso di CE. Studi recenti eseguiti dal GI lab-College Station Texas, hanno evidenziato che valori elevati di calprotectina fecale e di S100A12 fecale sarebbero un indicatore prognostico negativo^{25,26,27}.

In conclusione lo stato clinico di partenza quindi il CCECAI, alcuni dati clinicopatologici come l'albuminemia e la cobalaminemia e la risposta al trattamento immunosoppressivo sono gli indici prognostici negativi che, al momento attuale, possiamo utilizzare⁴⁵.

RINGRAZIAMENTI

Un ringraziamento particolare alla dott.ssa Francesca Bresciani che mi ha permesso la consultazione della sua tesi di Dottorato: "Canine Chronic Enteropathies: Epidemiological Study and New Prognostic and Therapeutics Aspects". Questo lavoro è stata presentato presso l'Università di Bologna nel 2017, con relatore il prof. Marco Pietra e coordinatore di dottorato il prof. Arcangelo Gentile.

PUNTI CHIAVE

- Le enteropatie croniche (CE) si distinguono, dopo avere escluso altre malattie, mediante la risposta a terapie empiriche in: FRE – Food Responsive Enteropathy, ARE – Antibiotic Responsive Enteropathy, IRE – Immunosuppressive Responsive Enteropathy.
- La diagnosi di CE si può fare solo dopo una anamnesi compatibile e con una serie di esami di laboratorio ed ecografia addominale che abbiano escluso altre cause dei sintomi GI riscontrati. L'esame endoscopico con biopsie mucosali/istologia va sempre fatto prima di parlare di IRE.
- La grande maggioranza dei casi di CE, soprattutto in animali giovani, si tratta con un cambiamento dietetico (dieta idrolizzata). I casi di ARE sono più rari e di solito il trattamento con tilosina ha un effetto temporaneo. Quando la terapia immunosoppressiva non è efficace si parla di NRE – Non Responsive Enteropathy
- La terapia immunosoppressiva più comune è il PP (Prednisone-prednisolone), se non risponde si può usare la ciclosporina, l'azatioprina o il clorambucile. Alcuni soggetti rispondono a terapie combinate. Le terapie aggiuntive possibili sono la cobalamina, i pre/probiotici, il trapianto fecale (FMT). Altre terapie possibili non basate sull'evidenza scientifica, sono i chelanti degli acidi biliari fecali e le cellule staminali.
- I fattori prognostici negativi più significativi sono le condizioni cliniche gravi (CCECAI > 7), l'ipalbuminemia, l'ipocobalaminemia, la cPLspec elevata, la risposta negativa agli steroidi e la calprotectina/S100A12 elevate. Circa il 15-20% dei cani CE non rispondono alle terapie.

Canine Chronic Enteropathies: history, diagnosis and therapy

Summary

The term idiopathic chronic enteropathy describes various inflammatory conditions of the gastrointestinal (GI) tract characterized by chronic GI symptoms (> 3 weeks). They are classified according to the patient response to an empirical therapy in: food-responsive enteropathy (FRE), antibiotic-responsive enteropathy (ARE) and immunosuppressive responsive enteropathy (IRE). The term "idiopathic" implies, of course, the exclusion of other possible causes (i.e. diseases of the pancreas and liver, Addison's disease, metabolic diseases). The pathology most similar to IBD (Inflammatory Bowel Disease) is IRE, however, there are profound differences between the two diseases. IBD can cause two different chronic problems such as Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) with clinical features and also response to certain therapies that are different to IRE. Taking into account the above and the recent literature on this topic, is considered inappropriate the use of the term IBD to describe the IRE in dogs.

BIBLIOGRAFIA

1. Allenspach K, Wieland B, Gröne A, Gaschen F. Chronic enteropathies in dogs: evaluation of risk factors for negative outcome. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21(4):700-708, 2007.
2. Dandrieux JRS. Inflammatory bowel disease versus chronic enteropathy in dogs: are they one and the same? *Journal of Small Animal Practice* 1-11, 2016.
3. Simpson KW, Jergens AE. Pitfalls and Progress in the Diagnosis and Management of Canine Inflammatory Bowel Disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 41(2):381-398, 2011.
4. Craven M, Simpson JW, Ridyard E, Chandler ML. Canine inflammatory bowel disease: retrospective analysis of diagnosis and outcome in 80 cases (1995-2002). *Journal of Small Animal Practice* 45:336- 342, 2004.
5. 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* 5(12):1, 2010.
6. Honneffer JB, Minamoto Y, Suchodolski JS. Microbiota alterations in acute and chronic gastrointestinal inflammation of cats and dogs. *World Journal of Gastroenterology* 20(44):16489-16497, 2014.
7. Suchodolski JS. Diagnosis and interpretation of intestinal dysbiosis in dogs and cats. *The Veterinary Journal* 215:30-37, 2016.
8. Jacobs G, Collins-Kelly L, Lappin M, et al. Lymphocytic-plasmacytic enteritis in 24 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 4(2):45-53, 1990.
9. Gaschen FP, Merchant SR. Adverse Food Reactions in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 41(2):361-379, 2011.
10. 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. *Veterinary Microbiology* 146(3-4):326-335, 2010.
11. Kathrani A, Werling D, Allenspach K. Canine breeds at high risk of developing inflammatory bowel disease in the south-eastern UK. *Veterinary Record* 169(24):635, 2011.

12. Jergens AE, Moore FM, Haynes JS, et al. Idiopathic inflammatory bowel disease in dogs and cats: 84 cases (1987–1990). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 201(10): 1603–8, 1992.
13. Allenspach, K.: Diagnosis of small intestinal disorders in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 43:1227–1240, 2013.
14. Laflamme DRPC. Development and validation of a body condition score system for dogs. *Canine practice* 22(4):10-15, 1997.
15. Mellanby RJ, Mellor PJ, Roulois A, et al. Hypocalcaemia associated with low serum vitamin D metabolite concentrations in two dogs with protein-losing enteropathies. *Journal of Small Animal Practice* 46(7):345–351, 2005.
16. Jergens AE. Clinical assessment of disease activity for canine inflammatory bowel disease. *Journal of the American Animal Hospital Association* 40(6):437–445, 2004.
17. Suchodolski J. S. and Steiner J. M.: Laboratory assessment of gastrointestinal function. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 18: 203–210, 2003.
18. Jergens A E, Evans RB, Ackermann M, et al. Design of a simplified histopathologic model for gastrointestinal inflammation in dogs. *Veterinary Pathology* 51(5):946–950, 2014.
19. Dossin O. Laboratory tests for diagnosis of gastrointestinal and pancreatic diseases. *Topics in Companion Animal Medicine* 26(2):86–97, 2011.
20. Kathrani A, Steiner JM, Suchodolski J, et al. Elevated canine pancreatic lipase immunoreactivity concentration in dogs with inflammatory bowel disease is associated with a negative outcome. *Journal of Small Animal Practice* 50(3):126–132, 2009.
21. Rossi G, Pengo G, Caldin M, et al. Comparison of Microbiological, Histological, and Immunomodulatory Parameters in Response to Treatment with Either Combination Therapy with Prednisone and Metronidazole or Probiotic VSL#3 Strains in Dogs with Idiopathic Inflammatory Bowel Diseases. *PLoS One* 9(4), 2014.
22. Allenspach K, Culverwell C, Chan D. Long-term outcome in dogs with chronic enteropathies: 203 cases. *Veterinary Record vetrec- 2015-103557*, 2016.
23. Procoli, F., Mötsküla P. F., Keyte, S.V., Priestnall, S. and Allenspach, K.: Comparison of histopathologic findings in duodenal and ileal endoscopic biopsies in dogs with chronic small intestinal enteropathies. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27:268–274, 2013.
24. Equilino M, Théodoloz V, Gorgas D, et al. Evaluation of serum biochemical marker concentrations and survival time in dogs with protein-losing enteropathy. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 246(1):91–99, 2015.
25. Heilmann RM, Suchodolski JS. Development and analytic validation of a radioimmunoassay for the quantification of canine calprotectin in serum and feces from dogs. *American Journal of Veterinary Research* 69(7):845–853, 2008.
26. Heilmann RM, Grellet A, Allenspach K, et al. Association between fecal S100A12 concentration and histologic, endoscopic, and clinical disease severity in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 158(3–4):156–166, 2014.
27. Heilmann RM, Volkmann M, Otoni CC, et al. Fecal S100A12 concentration predicts a lack of response to treatment in dogs affected with chronic enteropathy. *Veterinary Journal* 1–5, 2016.
28. Westermarck E, Skrzypczak T, Harmoinen J, et al. Tylosin-responsive chronic diarrhea in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 19:177–186, 2005.
29. Bottero E, Benvenuti E, Ruggiero P. Trapianto del microbiota fecale (FMT) in 16 cani affetti da IBD idiopatica. *Veterinaria* 31:31–45 Febbraio 2017.
30. Bota D, Lecoindre A, Poujade A, et al. Protein losing enteropathy in Yorkshire Terriers – Retrospective study in 31 dogs. *Revue de Médecine Vétérinaire* 167:2–9, 2016.
31. Ohno K, Konishi S, Kobayashi S, et al. Prognostic factors associated with survival in dogs with lymphocytic-plasmacytic enteritis. *Journal of Veterinary Medical Science* 68(9):929–933, 2006.
32. Kimmel SE, Waddell LS, Michel KE. Hypomagnesemia and hypocalcemia associated with protein-losing enteropathy in Yorkshire Terriers: five cases (1992–1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 217(5):703–706, 2000.
33. Simmerson SM, Armstrong PJ, Wünschmann A, Jessen CR, Crews LJ, Washabau RJ. Clinical features, intestinal histopathology, and outcome in protein-losing enteropathy in yorkshire terrier dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28(2):331–337, 2014.
34. Mandigers PJJ, Biourge V, van den Ingh TSGAM, Ankringa N, German AJ. A Randomized, Open-Label, Positively- Controlled Field Trial of a Hydrolyzed Protein Diet in Dogs with Chronic Small Bowel Enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24:1350–1357, 2010.
35. Hall EJ. Antibiotic-Responsive Diarrhea in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 41(2):273– 286, 2011.
36. Allenspach K, Rüfenacht S, Sauter S, et al. Pharmacokinetics and clinical efficacy of cyclosporine treatment of dogs with steroid-refractory inflammatory bowel disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20(2):239–244, 2006.
37. Goodwin L V, Goggs R, Chan DL, Allenspach K. Hypercoagulability in Dogs with Protein-Losing Enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25:273–277, 2011.
38. Schmitz S, Glanemann B, Garden OA, et al. A Prospective, Randomized, Blinded, Placebo-Controlled Pilot Study on the Effect of Enterococcus faecium on Clinical Activity and Intestinal Gene Expression in Canine Food-Responsive Chronic Enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29(2):533–543, 2015.
39. Garcia-Mazcorro JF, Chaitman J, Jergens A, et al. Commentary on key aspects of fecal microbiota transplantation in small animal practice. *Veterinary Medicine: Research and Reports Volume 7(August):71*, 2016.
40. Singh R, Nieuwdorp M, ten Berge IJM, Belmelman FJ, Geerlings SE. The potential beneficial role of faecal microbiota transplantation in diseases other than Clostridium difficile infection. *Clinical Microbiology and Infection* 20(11):1119–1125, 2014.
41. Honneffer J, Guard B, Steiner JM, Suchodolski JS. Untargeted Metabolomics Reveals Disruption Within Bile Acid, Cholesterol, and Tryptophan Metabolic Pathways in Dogs with Idiopathic Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 148(4):S-715, 2015.
42. Dave M, Mehta K, Luther J, Baruah A, Dietz AB, Faubion WA. Mesenchymal Stem Cell Therapy for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflammatory bowel diseases* 21(11):2696–2707, 2015.
43. Pérez-Merino EM, Usón-Casaús JM, Duque-Carrasco J, et al. Safety and efficacy of allogeneic adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for treatment of dogs with inflammatory bowel disease: endoscopic and histological outcomes. *Veterinary Journal* 206(3):8–13, 2015.
44. Webb TL, Webb CB. Stem cell therapy in cats with chronic enteropathy: a proof-of-concept study. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 17(10):901–908, 2014.
45. Gianella P, Lotti U, Bellino C, Bresciani F, Cgnasso A, Fracassi F, D'Angelo A, Pietra M. Clinicopathological and prognostic factors in short- and long-term surviving dogs with PLE. *Sch Arch Ter (SAT)* March 2017.
46. D'Angelo S, Fracassi F, Bresciani F, Galuppi R, Diana A, Linta N, Bettini G, Morini M, Pietra M. Effect of Saccharomyces boulardii in dog with chronic enteropathy: double-blinded, placebo-controlled study. *Veterinary Record*, Dec 2017.
47. Pietra M, Fracassi F, Diana A, et al. Plasma concentrations and therapeutic effects of budesonide in dogs with inflammatory bowel disease. *American Journal of Veterinary Research* 74:3–8, 2013.
48. Simpson KW, Dogan B, Rishniw M, et al. Adherent and invasive Escherichia coli is associated with granulomatous colitis in Boxer dogs. *Infectious Immunity* 74(8):4778–4792, 2006.
49. MK AlShawaqfeh, B Wajid, Y Minamoto, M Markel, JA Lidbury, JM Steiner, E Serpedin and JS Suchodolski. A dysbiosis index to assess microbial changes in fecal samples of dogs with chronic inflammatory enteropathy. *FEMS Microbiology Ecology*, 93, 2017.
50. Lenno EM, Boyle TE, Hutkins RG et al. Use of basal serum or plasma cortisol concentrations to rule out a diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs: 123 cases (2000–2005). *Journal of American Veterinary Medical Association*. Vol 231, Aug 2007.
51. C. Bovens, K. Tennant, J. Reeve, and K.F. Murphy Basal Serum Cortisol Concentration as a Screening Test for Hypoadrenocorticism in Dogs *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28:1541–1545, 2014.

52. Menozzi A, Dall'Aglio M, Quintavalla F, Dallavalle L, Meucci V, Bertini S. Rifaximin is an effective alternative to metronidazole for the treatment of chronic enteropathy in dogs: a randomised trial. *BMC Veterinary Research* 12(1):217, 2016.
53. Jergens AE, Crandell J, Morrison JA, et al. Comparison of oral prednisone and prednisone combined with metronidazole for induction therapy of canine inflammatory bowel disease: A randomized-controlled trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24(2):269-277, 2010.
54. Dye T, Diehl K, Wheeler S, Westfall D. Randomized, controlled trial of budesonide and prednisone for the treatment of idiopathic inflammatory bowel disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27(3):1385-1391, 2013.
55. Dandrieux JRS, Noble PM, Scase TJ, Cripps PJ, German AJ. Comparison of a chlorambucil-prednisolone combination with an azathioprine-prednisolone combination for treatment of chronic enteropathy with concurrent protein-losing enteropathy in dogs: 27 cases (2007-2010). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 242(12):1705-1714, 2013.
56. Toresson L, Steiner JM, Suchodolski JS, Spillmann T. Oral Cobalamin Supplementation in Dogs with Chronic Enteropathies and Hypocobalaminemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30(1):101-107, 2016.
57. Westermarck E, Wiberg M. Exocrine Pancreatic Insufficiency in the Dog: Historical Background, Diagnosis, and Treatment. *Topics in Companion Animal Medicine* 27(3):96-103, 2012.
58. Wilcox C, Turner J, Green J. Systematic review: the management of chronic diarrhoea due to bile acid malabsorption. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 39(9):923-939, 2014.
59. Kent ACC, Cross G, Taylor DR, Sherwood RA, Watson PJ. Measurement of serum 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one as a marker of bile acid malabsorption in dogs with chronic diarrhoea: a pilot study. *Veterinary Record Open* 3(1):e000163, 2016.
60. Unterer S, Schiessl C, Burgener IA, Kohn B, Lechner J, Neiger R, Rieker T, Wehner A, Schmitz S. Prevalence of Hypoadrenocorticism in dogs with chronic gastrointestinal signs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 31 (4): 1225-1361, 2017.
61. Gagné JW, Wakshlag JJ, Simpson KW, Dowd SE, Latchman S, Brown DA, Brown K, Swanson KS, Fahey Jr GC. Effects of a symbiotic on fecal quality, short chain fatty acid concentrations and the microbiome of healthy sled dogs *BMC Veterinary Research* 9: 246, 2013.
62. Son LS, Hill S, Guard B, Kerriker M, Suchodolski J. Effects of cholestyramine on the intestinal microbiome and fecal bile acid concentrations in dogs with IBD. *Comparative Gastroenterology Society Gutski Meeting*. 2018 Winter Park CO

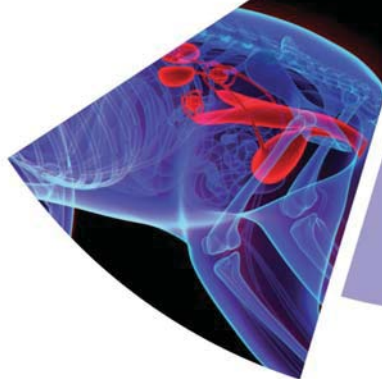


CONGRESSO INTERNAZIONALE

**La nefrologia e l'urologia:
tutto quello che c'è da sapere
per curare al meglio
i nostri pazienti**

Arezzo, 26-28 Ottobre 2018

2018



Per informazioni: Paola Gambarotti - tel. +39 0372 403508 - E-mail: info@scivac.it

