

Enteropatia cronica felina - Parte 1: il gatto giovane



Le enteropatie croniche nel gatto giovane sono causate da molti possibili fattori eziologici di natura infettiva, alimentare o infiammatoria idiopatica. I primi mesi di vita sono un periodo fondamentale per lo sviluppo del microbiota e della competenza immunitaria del gatto. In questa fase i pazienti sono vulnerabili e non vanno sottoposti ad eventi stressanti come l'uso indiscriminato di antibiotici. L'iter diagnostico parte da una raccolta anamnestica clinica, ambientale, alimentare e farmacologica completa. Nei soggetti di età inferiore all'anno va ipotizzata in primis una causa infettiva; si tratta generalmente di patologie ad eziologia multipla: virale, batterica e parassitaria con varie possibili combinazioni. Nei gatti giovani con età superiore ai 4 mesi è possibile osservare una forma di diarrea cronica del grosso intestino definita disbiosi giovanile, che risulta poco o solo parzialmente responsiva a cambi dietetici ed integrazione probiotica. Questi soggetti andrebbero supportati senza utilizzare antibiotici, poiché migliorano spesso raggiunta l'età adulta.



Maria Veronica Giordano^{1,2}
DVM, MSc,
PhD student unite



Riccardo Ferriani^{1,3,4}
DVM, GPCert (SAM),
GPCert (ENDO)



Enrico Bottero^{1,4}
Med Vet, Cuneo

INTRODUZIONE

I sintomi gastroenterici cronici nel gatto rappresentano una problematica frustrante e di comune riscontro nella pratica clinica. Le enteropatie feline comprendono patologie diverse dai punti di vista fisiopatologico, diagnostico e terapeutico, ma dal punto di vista clinico i sintomi sono spesso sovrapponibili, con vomito, diarrea, dimagrimento e nausea come manifestazioni prevalenti. Un approccio diagnostico ragionato e sistematico è fondamentale per orientarsi nella lista delle diagnosi diffe-

Durante le prime fasi della vita il sistema immunitario immaturo è particolarmente influenzato da fattori ambientali, farmaci, tossici e diete non adeguate.

renziali e scegliere il trattamento più adeguato. Data la vastità e complessità delle patologie potenzialmente coinvolte risulta fondamentale differenziare l'approccio al paziente felino giovane da quello al paziente adulto-anziano. In questa prima parte della review tratteremo nel dettaglio le enteropatie croniche del gatto giovane (ECGG), mentre nella seconda verranno approfondite le enteropatie croniche del gatto adulto-anziano ed il linfoma a basso grado.

¹ Gruppo EndoVet, Cuneo, Italia

² Dipartimento di Medicina Veterinaria, Università degli Studi di Teramo, Italia

³ Centro Specialistico Veterinario, Milano, Italia

⁴ Ospedale Veterinario San Francesco, Milano, Italia

*Corresponding Author (botvet@libero.it)

Ricevuto: 09/03/2023 - Accettato: 02/05/2023

EZIOPATOGENESI

Il gatto giovane: "early-life stage"

Nonostante la scarsa letteratura, anche per il gatto esiste una crescente consapevolezza dell'importanza delle prime fasi della vita (early-life stage) per lo sviluppo di patologie nell'età adulta¹. Ad esempio, uno studio ha evidenziato come una dieta non bilanciata nelle prime sedici settimane sia un fattore di rischio per la comparsa di sintomi gastroenterici cronici in età adulta². Durante la vita fetale e nel periodo neonatale infatti le macromolecole materne e gli antigeni presenti nel liquido amniotico o nel colostro, così come gli antigeni microbici, possono attraversare la barriera epiteliale fetale e neonatale ed attivare e stimolare il sistema immunitario ancora immaturo³. È stato dunque ipotizzato che l'imaturità della barriera intestinale e del sistema immunitario mucosale (GALT) siano responsabili di una maggiore suscettibilità e sensibilità del paziente giovane a stress ambientali, all'effetto dei farmaci o dei tossici e ai cambi dietetici⁴.

La diversificazione del microbiota avviene dalla nascita allo svezzamento e continua sino all'età adulta.

Il periodo che va dalla nascita allo svezzamento è caratterizzato dalla formazione del microbiota intestinale che si arricchisce e diversifica fino a raggiungere una certa stabilità allo svezzamento^{4,5}. Lo svezzamento rappresenta un evento stressante, ma questa fase di passaggio dal latte materno a una dieta complessa è generalmente associata ad un incremento della biodiversità del microbiota⁵. Alcuni studi sui gattini evidenziano cambiamenti nel microbiota intestinale fino alla 16^a settimana⁶, altri fino alla 30^a settimana con il raggiungimento di una certa stabilità tra la 30^a e la 42^a settimana⁷. Questa stabilità viene mantenuta nel corso della vita del gatto anche se costantemente modulata dall'influenza di diversi fattori quali trattamenti farmacologici (soprattutto antibiotici), composizione e qualità della dieta, stress, risposta immunitaria in corso di patologie gastroenteriche di varia natura e agenti infettivi^{8,9}. È essenziale che in questi periodi critici (fetale, neonatale e post-svezzamento) si mantenga un costante equilibrio tra l'induzione della tolleranza antigenica e l'attivazione del sistema immunitario; un'alterazione di questo equilibrio può esitare in infiammazione⁴. I primi due anni di vita del gatto rappresentano dunque il periodo nel quale si stabilizza il microbiota nativo, si verifica la sostituzione degli enterociti immaturi permeabili alle macromolecole con quelli maturi selettivi e si completa la maturazione del sistema immunitario^{4,10}.

ENTEROPATIE PRIMARIE

Enteropatia di origine infettiva

Malattie protozoarie

Tritrichomonas foetus è un protozoo flagellato a trasmissione oro-fecale¹¹ che può infettare gatti di tutte le età, ma che causa sintomatologia clinica prevalentemente nei gatti giovani (età media 9 mesi). Il *Tritrichomonas foetus* si localizza primariamente sulla mucosa ileale distale e colica.

La fisiopatologia della tritrichomoniasi non è perfettamente nota^{12,13}; la patologia si riscontra maggiormente nei gatti di razza pura. I principali fattori di rischio sono: lo stile di vita in allevamento e la presenza di coabitazione con altri gatti (anche portatori sani asintomatici)^{11,13,14}.

Giardia duodenalis è un protozoo che aderisce alla mucosa della porzione distale dell'intestino tenue determinando un danno mucosale. Quando l'infestazione è massiva, è una possibile causa di diarrea acuta primariamente nei gatti giovani in cui l'immunità mucosale è meno efficace rispetto a quella dei gatti adulti¹⁵. Negli adulti, infatti, l'infezione tende a decorrere in maniera subclinica o totalmente asintomatica^{11,15}. La via di trasmissione prevalente è quella oro-fecale attraverso l'ingestione delle oocisti che sono estremamente resistenti nell'ambiente esterno anche acquatico, e questo spiega l'alta frequenza di reinfezioni¹⁵.

Il *Cryptosporidium* (*C. felis* o il *C. parvum*) è responsabile di una malattia intestinale con sintomi clinici di entità variabile nei gatti giovani o immunocompromessi¹⁶, mentre nei gatti adulti non viene considerato un patogeno primario¹¹.

Nei gatti giovani con diarrea di origine infettiva la coesistenza tra patogeni è un evento frequente e importante dal punto di vista fisiopatologico, dal momento che influenza sia la diagnosi che la prognosi. Uno studio ha dimostrato che la presenza di *Cryptosporidium spp.* in gatti infettati sperimentalmente con *Tritrichomonas foetus* aggravava la diarrea rispetto alla sola infezione da *T. foetus*¹⁷. Un altro studio, che ha analizzato le feci provenienti da 1088 gatti con diarrea, ha dimostrato che il 56,9% dei casi era infetto da almeno uno degli enteropatogeni considerati (Coronavirus felino, virus della panleucopenia, *Clostridium perfringens*, *Salmonella enterica*, *Giardia spp.*, *Tritrichomonas foetus*, *Cryptosporidium spp.* e *Toxoplasma gondii*) e, tra questi, nel 62,5% era presente una coinfezione. È interessante notare che nello studio è stato rilevato un pattern ripetitivo di coinfezione in cui coronavirus felino, *Clostridium spp.*, *Giardia spp.* e *T. foetus* erano spesso associati. Viene dunque ipotizzato che, nelle diarree di origine infettiva, gli agenti patogeni si comportino in modo sinergico peggiorando così la sintomatologia clinica¹⁸. Va tenuto conto che la capacità di individuare enteropatogeni dipende dal metodo analitico utilizzato e non

sempre è possibile eseguire tutti i test necessari per identificare con certezza ogni patogeno. Ad esempio, il *Cryptosporidium spp.*, date le esigue dimensioni, è difficile da individuare con l'osservazione diretta al microscopio, mentre la sua identificazione antigenica mediante test ELISA su feci risulta maggiormente agevole¹¹. Complessivamente, in caso di diarrea di sospetta origine infettiva andrebbe presunta e indagata un'eziologia multifattoriale.

Elminti

La presenza di elminti è comune nei gatti giovani, con stile di vita outdoor e che vivono in collettività¹⁹. In questa trattazione, per mancanza di spazio, l'argomento non verrà approfondito. Si rimanda dunque il lettore a testi specifici¹⁹.

In corso di colopatia infettiva è sempre bene sospettare la coinfezione di più agenti enteropatogeni che contribuiscono in modo sinergico alla comparsa dei sintomi clinici.

Malattie a eziologia virale

La **sindrome della panleucopenia** è causata dal parvovirus felino (FPV) o, meno frequentemente, dal parvovirus canino (CPV)¹⁹. I sintomi clinici e le alterazioni clinico-patologiche sono indistinguibili tra i due virus^{20,21}.

La trasmissione avviene per via oro-fecale o per via inalatoria e il virus si localizza nelle cellule a rapida replicazione provocandone la distruzione²⁰⁻²².

Sebbene la panleucopenia sia una malattia virale importante da considerare nel gattino, non è una causa rilevante di diarrea cronica, bensì di sintomi gastroenterici acuti quali vomito, diarrea, disidratazione e iporesia.

Il **coronavirus enterico felino (FECV)** si trasmette per via oro-fecale ed infetta gli enterociti all'apice del villo. Si tratta di un virus molto contagioso, ma poco patogeno ed estremamente diffuso negli ambienti in cui vi sono più gatti conviventi come gattili, rifugi, ma anche case private²³. I gatti infetti da FECV possono sviluppare sintomi gastroenterici di varia entità (in genere lieve o moderata) o essere asintomatici. Il FECV ha la potenzialità di mutare nel virus (FIPV) che provoca la peritonite infettiva felina (FIP) e per la cui trattazione si rimanda a testi specifici²⁴. Sebbene questo virus sia estremamente diffuso, la letteratura veterinaria è scarsa di lavori clinici che ne analizzino gli effetti gastroenterici²⁵.

Le malattie gastroenteriche ad *eziologia batterica* non sono riconosciute come causa di ECGG²⁶ e per tanto non ver-

ranno trattate all'interno di questa review.

Enteropatia infiammatoria di origine non-infettiva

Nel gatto giovane si possono manifestare enteropatie di natura infiammatoria non-infettiva, con diarrea del grosso intestino come sintomo prevalente⁵⁰. L'interazione anomala tra microbiota, sistema immunitario e dieta sembra essere l'evento fisiopatologico prevalente ma, a differenza del gatto adulto, sia il microbiota che il sistema immunitario sono in fase di completamento maturativo⁴. In queste forme di colopatia giovanile la dieta svolge un ruolo rilevante primariamente come "influencer" del microbiota piuttosto che come stimolo infiammatorio antigenico. In uno studio su gatti giovani, ad esempio, la dieta idrolizzata ha mostrato effetti positivi sul microbiota e sulle sue funzioni analogamente a quanto osservato nell'uomo su pazienti pediatrici affetti da morbo di Chron²⁷.

Si presuppone che la disbiosi, intesa come cambiamento del microbiota intestinale e dei suoi metaboliti sia nella composizione che nella funzione, giochi un ruolo importante nella patogenesi delle ECGG infiammatorie primarie^{1,28,29}. Per questo motivo alcuni autori utilizzano il termine "disbiosi giovanile" per indicare l'enteropatia infiammatoria non-infettiva nel gatto giovane. La disbiosi è stata inoltre riportata in gatti adulto-anziani con infiammazione intestinale cronica³⁰⁻³⁴, a seguito della somministrazione di antibiotici in soggetti sani³⁵⁻³⁷, ma anche in corso di alcune parassitosi^{38,39}.

Nel gatto adulto sono frequenti le forme infiammatorie idiopatiche responsive alla terapia steroidea (anche definite in modo non universalmente accettato "steroid-responsive enteropathy" o "inflammatory bowel disease") caratterizzate da un infiltrato infiammatorio mucosale prevalentemente linfoplasmacellulare o eosinofilo^{40,41}. Nel gatto giovane con enteropatia cronica non è chiaro se il quadro istologico sia simile a quello del gatto adulto con enteropatia infiammatoria poiché raramente questi soggetti vengono sottoposti a prelievo biotico.

Reazioni avverse al cibo

L'aumentata permeabilità della barriera intestinale agli antigeni dietetici può contribuire all'insorgenza dell'enteropatia responsiva alla dieta "Food-Responsive-Enteropathy" (FRE) e in molti casi il cambio dietetico determina la remissione clinica⁴². Queste forme di enteropatia ver-

L'interazione non corretta tra microbiota, sistema immunitario e dieta sembra essere alla base dell'enteropatia infiammatoria non infettiva del gatto giovane.

ranno trattate in dettaglio nella seconda parte.

ENTEROPATIE SECONDARIE

Insufficienza pancreatica esocrina (EPI) felina

L'EPI felina è una malattia rara causata dalla mancata sintesi e/o secrezione di enzimi pancreatici da parte del pancreas che esita in maldigestione e conseguente malassorbimento^{43,44}. L'EPI è più frequentemente rilevata nei gatti di età adulta/anziana come esito finale di pancreatiti croniche, tuttavia, è un'entità riconosciuta anche nel gatto molto giovane come conseguenza di atrofia o ipoplasia pancreatica⁴⁵. Non sono note predisposizioni di razza o sesso⁴³ e dunque deve sempre essere inserita nelle possibili diagnosi differenziali in corso di segni gastroenterici cronici e primariamente in corso di dimagrimento e/o mancato accrescimento. In circa il 60% dei gatti affetti da EPI viene riportata la presenza di diarrea cronica⁴⁴.

Colangite/colangioepatite

Secondo le linee guida dettate da WSAVA liver standardisation group, le patologie delle vie biliari si dividono in quattro gruppi principali: colangite neutrofilica (CN), colangite linfocitica (CL), colangite cronica associata a larve di trematodi e colangite distruttiva⁴⁶. La CN è la forma più frequentemente diagnosticata nei gatti giovani (ma può essere rilevata in soggetti di ogni età) ed è caratterizzata da una flogosi neutrofilica delle vie biliari. La flogosi può estendersi anche al parenchima epatico e si ipotizza che l'arrivo di batteri per via ematogena o per via ascendente dal duodeno sia il fattore fisiopatologico più rilevante⁴⁷. Sebbene CN si associ frequentemente a ittero, febbre e iporessia, la diarrea è riportata nel 30% dei casi⁴⁸.

SEGNALAMENTO E ANAMNESI

La letteratura veterinaria definisce come "gattino" un soggetto la cui età va dalla nascita ad un anno, mentre "giovane-adulto" il soggetto di età compresa tra 1-6 anni⁴⁹. I gatti affetti da ECGG tipicamente manifestano i sintomi tra lo svezzamento e i due anni di età e per questo vengono qui definiti con la terminologia di "gatto giovane". Per alcune forme di enteropatia di natura infettiva, come il *T. foetus*, è stata ipotizzata una certa predisposizione per i soggetti di razza pura^{14,17,50}. Nessuna predisposizione è stata invece riportata per i gattini affetti dalle enteropatie infiammatorie primarie di origine non infettiva, anche se, secondo l'esperienza degli autori, non è infrequente il loro riscontro in alcune razze come ad esempio bengala, sphynx e siberiano.

I passaggi fondamentali per un corretto approccio diagnostico sono la raccolta anamnestica dettagliata e un meticoloso esame fisico.

Nella raccolta anamnestica andrebbero sempre considerati: provenienza da aree ad alta densità felina (allevamenti, colonie o gattili), condivisione degli spazi, alimentazione inadeguata, cambi alimentari, svezzamento precoce o inadeguato, trattamenti farmacologici (in particolare modo gli antibiotici), esposizione ad agenti infettivi e a eventi stressanti⁵¹.

A differenza del gatto adulto-anziano, in cui i sintomi clinici più rilevanti in corso di enteropatia cronica sono il vomito ed il dimagrimento, nel gatto giovane prevale la diarrea.

La diarrea viene definita cronica se è presente almeno da due settimane anche con andamento altalenante. Un suo rapido peggioramento, in associazione ad altri segni quali la disidratazione, l'iporessia e la febbre e la comparsa in animali conviventi deve far sospettare un'eziologia infettiva. In corso di panleucopenia i sintomi clinici possono essere da assenti o lievi a molto gravi, e perfino fatali²⁰.

Le caratteristiche fisiche della diarrea, la valutazione di altri sintomi concomitanti e l'esame obiettivo generale del paziente orientano il clinico sulla localizzazione della diarrea (piccolo e/o grosso intestino) e sull'andamento clinico (costanza, ingravescenza, altalenanza). Ad esempio, la comparsa di diarrea emorragica, vomito, perdita di appetito e mancato incremento ponderale sono indice di peggioramento.

Nei gatti affetti da EPI il dimagrimento è il segno clinico principale che spesso si associa a pelo conglutinato, polifagia e talvolta iporessia, mentre la diarrea è meno frequente a differenza di quanto descritto nel cane^{44,52}. In corso di enteropatia infiammatoria di origine non in-

La colangite di tipo neutrofilico è la forma più frequente di colangite che si osserva frequentemente nei gatti giovani.



Figura 1 - La palpazione addominale è utile per rilevare la presenza di ispessimenti, masse, corpi estranei e dolore. Deve essere condotta con paziente tranquillo e acclimatato.

fettiva i gatti spesso presentano diarrea del grosso intestino caratterizzata da feci malformate, mucoidi, talvolta liquide, con normale o aumentata frequenza e con possibile presenza di ematochezia e dischezia⁵³. I pazienti si presentano generalmente in buone condizioni, con normale incremento ponderale e appetito mantenuto. Questi soggetti tipicamente rispondono bene alla terapia sintomatica (es. probiotici e prebiotici) e di supporto (es. fluidoterapia, integrazione vitaminica) o al cambio dietetico, ma inesorabilmente recidivano in tempi variabili, anche mantenendo le strategie terapeutiche o dietetiche inizialmente efficaci. Inoltre, questi pazienti hanno spesso in anamnesi una risposta positiva ma temporanea alla terapia antibiotica con successive recidive anche più gravi del sintomo iniziale. In questi soggetti è un errore rilevante insistere con la terapia antibiotica per il peggioramento certo della disbiosi³⁵⁻³⁷ e per il rischio di antibiotico-resistenza. Inoltre tale strategia potrebbe esitare in condizioni disbiotiche e flogistiche croniche nell'età adulta².

ESAME FISICO

In generale, in corso di sintomi gastroenterici, l'esame fisico può essere totalmente normale con indici di massa corporea e muscolare nella norma oppure può evidenziare condizioni scadenti del mantello e/o vari gradi di disidratazione. La palpazione addominale (Fig. 1) è una procedura fondamentale in quanto può permettere di rilevare ispessimenti focali (causati ad esempio da invaginamenti o corpi estranei), linfadenomegalia, ispessimenti diffusi delle anse intestinali, presenza di liquido o gonfiore addominale. In caso di grave diarrea del grosso intestino si possono osservare vari gradi di prolasso rettale (Fig. 2). Le forme infettive gravi o extra-gastroenteriche complicate (es. sepsi) sono frequentemente accompagnate da tachicardia, bradi- o tachipnea, ipo- o ipertermia. Nelle colangiti/colengioepatiti l'ittero (Fig. 3) può presentarsi in associazione a sintomi aspecifici gastroenterici⁴⁷, ma anche a febbre, dolore addominale e disidratazione.

WORKUP DIAGNOSTICO

Esami di laboratorio

La diagnostica di laboratorio svolge un ruolo rilevante nell'esclusione di talune malattie, nell'individuazione di comorbidità e nella comprensione della gravità sistemica⁵⁴. Attraverso i test di laboratorio possono poi essere testati agenti infettivi potenzialmente responsabili di ECGG.

Le feci devono sempre essere analizzate prima di eseguire test più complessi e costosi¹¹. L'esame macroscopico ha un valore limitato ma permette di verificare la presenza di ematochezia, melena o materiale indigerito. Per la flottazione sono necessari almeno 5 grammi di feci



Figura 2 - Prolasso dell'ano in un gattino con diarrea conseguente a infezione da *Tritrichomonas foetus*.



Figura 3 - L'esame fisico consente di rilevare la presenza di ittero attraverso l'esplorazione delle mucose oculari.

e l'esame va eseguito idealmente su campioni multipli raccolti in giorni consecutivi poiché le emissioni parassitarie possono essere intermittenti. Questo test è in grado di identificare le uova di nematodi, trematodi e le oocisti di protozoi.

Lo striscio fecale a fresco permette la visualizzazione di parassiti mobili e di larve di strongili. L'esame va allestito e valutato immediatamente (entro 30-60 minuti) dopo la raccolta delle feci in quanto la motilità dei parassiti viene persa rapidamente e con essa la possibilità di individuarli. Inoltre andrebbe eseguito preferibilmente su feci diarroiche. Nell'ambito dei protozoi flagellati il movimento a foglia cadente armonico è riferibile ai trofozoiti di *Giardia spp.* mentre il movimento erratico è riferibile a *Tritrichomonas foetus* (Video 1). Non è facile solo su base morfologica discriminare questi patogeni (Fig. 4) ed entrambi possono essere confusi con l'agente non patogeno *Pentatrichomonas hominis*. Per questo motivo in presenza di trofozoiti mobili è consigliabile eseguire una PCR per identificare con certezza il parassita¹¹.

Le feci possono essere analizzate, in base alle necessità, mediante altre metodiche quali tecniche ELISA antigeniche, immunofluorescenza (IF) diretta e PCR^{12,15}. Per esempio, la tecnica PCR può essere utile per la rilevazione di FPV e *Giardia spp.* mentre l'IF per *Cryptosporidium spp.* o *Giardia spp.*

L'esame colturale delle feci è generalmente inutile e sconsigliato nei pazienti cronici. Risulta infatti difficile se non impossibile correlare i risultati di tale test con la condi-



Video 1

Infestazione massiva da *Tritrichomonas foetus* evidenziata mediante l'esame delle feci a fresco. Si noti il movimento tipico movimento erratico dei protozoi ad ingrandimento microscopico 40x.

<https://www.scivac.it/it/v/24506/1>

zione clinica del paziente. I risultati possono identificare batteri potenzialmente patogeni in soggetti sia sani che malati e si possono avere risultati completamente diversi esaminando ripetutamente il medesimo campione²⁵. In ultimo è importante non confondere la disbiosi con una patologia ad eziologia batterica. Gli autori sconsigliano quindi questo test poiché non solo non offre dati utili al trattamento della malattia in atto ma altresì potrebbe fornire dati fuorvianti e promuovere l'utilizzo indiscriminato della terapia antibiotica.

Le feci possono essere analizzate anche con tecniche molecolari di nuova generazione (16S, DNA shotgun sequencing, qPCR, FISH) per indagare la composizione del microbiota intestinale e dei suoi metaboliti¹. Tuttavia, gli studi sul microbiota intestinale felino, soprattutto del gatto giovane sono scarsi^{28,52-54}, ed è opinione degli autori che tali metodiche vadano per ora destinate a scopo di ricerca.

Recentemente è stato validato l'indice di disbiosi anche nella specie felina; questo test, attraverso la quantificazione algoritmica quantitativa dei taxa batterici selezionati, fornisce un dato numerico che identifica e quantifica la disbiosi in atto⁵⁷. Nonostante ciò, non esistono ancora dati specifici riguardanti l'utilizzo dell'indice di disbiosi in corso di enteropatia cronica del gatto giovane, sia per quanto riguarda il suo ruolo nel monitoraggio terapeutico sia nella individuazione e prevenzione delle recidive.

In letteratura non sono riportati studi riguardanti l'esame emocromocitometrico in corso di ECGG, ma, secondo l'opinione degli autori, questo test deve essere sempre eseguito seppur fornisca raramente indicazioni specifiche.

Talvolta è possibile osservare eritrocitosi relativa come espressione dell'emoconcentrazione. Inoltre va ricordato che, se l'animale è disidratato, i valori normali di globuli rossi possono mascherare uno stato di anemia. Riguardo le alterazioni dei leucociti, la leucopenia associata a neutropenia e trombocitopenia possono far sospettare la panleucopenia felina²⁰, mentre la leucocitosi è frequente in corso di colangite/colangioepatite o pancreatite o in presenza di processi ostruttivi enterici parziali o totali. La presenza di eosinofilia deve far avanzare il sospetto di endoparassitosi, ma può essere associata anche a enteropatie infiammatorie eosinofile, sindrome ipereosinofila, allergie e neoplasie⁵⁹. La linfocitosi è con-

La raccolta anamnestica deve considerare la possibile provenienza da ambienti a alta densità di soggetti, l'alimentazione non corretta, lo svezzamento precoce e l'utilizzo di antibiotici.



Figura 4 - Trofozoiti di *Giardia spp.* (freccia). Colorazione rapida May-Grunwald e Giemsa. Ingrandimento 100x.

siderabile fisiologica fino a circa sei mesi di età o può essere presente in caso di infiammazione, rilascio di catecolamine, ipoadrenocortisismo o neoplasie⁵⁹. Secondo il parere degli autori, in corso di ECGG l'esame emocromocitometrico è generalmente normale e solo occasionalmente si riscontra lieve leucocitosi neutrofila. Anche il **profilo biochimico** in corso di ECGG può essere normale o evidenziare minime alterazioni. La presenza di ipoalbuminemia grave è un dato allarmante in quanto possibile conseguenza di aumentata perdita, malassorbimento, malnutrizione o flogosi gravi^{54,59}. In corso di ECGG le transaminasi e la bilirubina non sono comunemente alterate; in caso di aumento va quindi ipotizzato e verificato un coinvolgimento epatico e/o delle vie biliari⁴⁷.

Un esame delle feci su campioni multipli è sempre raccomandato prima di eseguire test più costosi.

Frequentemente anche nel gatto giovane vengono eseguiti i "test di funzionalità intestinale". Questa definizione parzialmente impropria comprende la valutazione di *Trypsin-like immunoreactivity* felina (fTLI), folati e vitamina B12 che vengono utilizzati per escludere l'insufficienza pancreatica esocrina (EPI) e meglio definire la localizzazione del problema intestinale.

In corso di EPI la fTLi risulta $\leq 8\text{mcg/L}$. Sono tuttavia possibili risultati dubbi (cd. zona grigia compresa tra $8\text{-}12\text{mcg/L}$). In tale caso, è opportuno ripetere l'esame dopo circa 1 mese, sempre tenendo in considerazione la sintomatologia del paziente⁶¹.

In base ai dati di un recente studio sappiamo che non vi sono variazioni nei livelli sierici di fTLi nei gattini a partire da due mesi di età rispetto ai gatti adulti sani⁶¹. La **cobalamina** (vitamina B12) risulta ridotta in corso di patologia intestinale ileale, in corso di EPI e di marcata disbiosi (per sovracrescita di batteri che la utilizzano per il loro metabolismo)⁶³. Valori di cobalamina al di sotto degli intervalli di riferimento sono possibili in gatti sani di età compresa tra 2 e 12 mesi, mentre tali livelli subiscono un incremento significativo a partire dall'anno di età⁶¹. Se, in corso di patologia gastroenterica cronica il valore di cobalamina sierica risulta essere inferiore ai 400ng/L è necessario predisporre la supplementazione⁵⁴.

Nel gatto i **folati** sono alterati in modo infrequente e non vi sono dati precisi sulla loro variazione in correlazione all'età⁶⁴. Essi possono diminuire in corso di patologie che diminuiscono la funzione di assorbimento duodenale e in corso di epatopatia o pancreatite. L'ipocobalaminemia invece ne favorisce l'aumento in quanto si ritiene che la sua carenza alteri l'utilizzo dei folati in al-

cune reazioni metaboliche e che ne stimoli l'accumulo nel sangue⁶⁵.

Diagnostica per immagini

In corso di patologia gastroenterica le radiografie addominali vengono utilizzate per individuare corpi estranei, sospette ostruzioni, dilatazioni, rotture o dislocamenti degli organi e per individuare versamento o pneumoaddome. La radiologia è dunque primariamente un metodo di esclusione piuttosto che un metodo diagnostico diretto, in quanto le ECGG esitano in quadri radiografici da normali ad aspecifici.

L'ecografia addominale è una metodica imprescindibile per indagare l'apparato gastroenterico. Non esistono studi specifici riguardanti le alterazioni ecografiche in corso di ECGG, tuttavia, si possono riscontrare quadri ecografici normali o ispessimenti lievi-moderati, diffusi e simmetrici della parete intestinale⁶⁶. In caso di riscontro ecografico di alterazione della stratigrafia nel gatto giovane le diagnosi differenziali da tenere in considerazione riguardano

l'enteropatia murale da FIP (Fig. 5), la fibroplasia sclerosante eosinofila e la neoplasia (principalmente linfomi a grandi cellule)⁶⁷. Inoltre, l'esame ecografico dà informazioni sulla motilità enterica ed è una procedura che può essere utilizzata nel monitoraggio del paziente in quanto ripetibile ed eseguibile con soggetto sveglio. Attraverso l'ecografia è possibile valutare anche il pancreas, il fegato, le vie biliari e i linfonodi mesenterici⁴⁷. In cor-

L'esame emocromocitometrico e il profilo biochimico sono privi di alterazioni patognomoniche in corso di ECGG infiammatoria primaria.



Figura 5 - Diffuso ispessimento parzialmente destrutturante della parete del colon conseguente a peritonite infettiva felina (gli asterischi indicano i limiti della parete intestinale).

so di EPI il pancreas generalmente non presenta alterazioni o presenta lieve eterogeneità⁴⁵.

Esame endoscopico

L'esame endoscopico dovrebbe essere riservato a quei pazienti in condizioni cliniche ingravescenti e preoccupanti in cui i trial alimentari e terapeutici non hanno indotto miglioramenti sostanziali. Generalmente si tratta di gatti di età superiore all'anno con sintomi clinici del piccolo intestino e nei quali è presente dimagrimento. In questi soggetti è possibile rilevare un'enteropatia infiammatoria responsiva agli steroidi che necessita, quindi, di una conferma istologica. Si rimanda alla seconda parte della review per l'opportuno approfondimento.

Gatti sani di età <12 mesi possono avere livelli di cobalamina inferiori agli intervalli di riferimento.

TERAPIA DELLE ECGG DI ORIGINE INFETTIVA

La terapia delle ECGG da causa infettiva deve essere impostata in base all'entità dei segni clinici e alla possibilità di contagio di animali conviventi o di persone fragili. Oltre alla terapia diretta contro l'agente infettivo, è sempre utile attuare strategie di supporto alla funzionalità intestinale attraverso l'uso di prebiotici e probiotici e di una dieta adeguata.

Il *T. foetus* viene trattato attraverso la somministrazione orale di ronidazolo (30 mg/Kg) ogni 12h per 14 giorni¹². Tale dose si è dimostrata efficace in corso di infezioni sperimentali e naturali^{17,68}, seppure sia stata recentemente dimostrata una possibile resistenza⁶⁸. Non è comunque raro che, anche in assenza di trattamento, tale malattia si autolimiti quando il sistema immunitario raggiunge la piena efficienza⁶⁹.

Giardia duodenalis, viene comunemente trattata con fenbendazolo per via orale (50 mg/Kg ogni 24h) per 3-5 giorni. Tale terapia ha il vantaggio di offrire una copertura antiparassitaria ampia anche contro nematodi e cestodi^{15,70}. L'obiettivo principale della terapia per *Giardia duodenalis* è l'arresto della sintomatologia clinica correlata al protozoo. La sua eradicazione non è sempre possibile, in quanto le reinfestazioni sono molto frequenti¹⁵. L'utilizzo del metronidazolo è sconsigliato dagli autori in quanto non più efficace del fenbendazolo¹⁵ e fattore potenzialmente disbiotico⁷¹.

Cryptosporidium spp. difficilmente richiede un trattamento quando è presente come unico agente patogeno. In caso di coinfezione, si consiglia di prediligere il trattamento degli altri enteropatogeni per evitare il rischio di resistenza alla nitazoxanide, comunemente utilizzata in

medicina umana per la criptosporidiosi insieme ai farmaci antivirali⁷².

Non esiste un trattamento eradicativo per le malattie virali e il loro trattamento è esclusivamente di supporto. I casi lievi possono essere gestiti con dieta facilmente digeribile, probiotici e astringenti. In corso di panleucopenia, quando la sintomatologia è grave, il paziente deve essere ricoverato, trattato con terapia intensiva e mantenuto in isolamento. La fluidoterapia endovenosa deve essere impostata monitorando l'equilibrio acido-base, gli squilibri elettrolitici e il deficit di volume. È possibile anche utilizzare prodotti emoderivati in caso di ipotensione, ipoalbuminemia o grave anemia²⁰. In tali pazienti è inoltre necessario impostare una terapia antiemetica con maropitant per favorire un'alimentazione enterale precoce^{21,73} e una terapia antibiotica endovenosa efficace contro i batteri Gram+ e Gram- (es. amoxicillina-acido clavulanico) quando il rischio di traslocazione batterica è elevato²⁰. In generale, però, l'utilizzo della terapia antibiotica deve essere considerato solo in caso di alterazioni marcate del leucogramma, febbre e rischio di shock settico.

Recenti studi hanno dimostrato che la somministrazione di antibiotici, come l'amoxicillina e la clindamicina nei gatti sani e la doxiciclina nei gattini affetti da infezioni del tratto respiratorio superiore, può determinare una riduzione dell'abbondanza delle specie batteriche intestinali e dei loro metaboliti³⁵⁻³⁷. Gli acidi biliari, già presenti in minor quantità nel giovane, sono tra i metaboliti più sfavoriti dall'uso di antibiotici e la loro riduzione può favorire la disbiosi⁷⁴.

L'ecografia addominale è utile nel monitoraggio del paziente affetto da ECGG poiché ripetibile e poco invasiva.

TERAPIA DELLE ECGG INFIAMMATORIE DI ORIGINE NON INFETTIVA

In corso di ECGG di natura infiammatoria non infettiva l'obiettivo primario della terapia è il supporto dell'eubiosi e della corretta funzionalità intestinale fino al raggiungimento dell'età adulta. Secondo l'esperienza degli autori, alcuni dei soggetti affetti da ECGG, infatti, tendono a migliorare al raggiungimento dell'età adulta, mentre altri esitano in sintomi cronici e persistenti. Per questo nei soggetti giovani è fondamentale lavorare sulla dieta, sulla terapia prebiotica e probiotica e, potenzialmente, sul trapianto fecale. Non esistono studi specifici che abbiano indagato quale sia la dieta migliore in corso di ECGG infiammatorie non infettive del gatto giovane. Il cambio dietetico va sempre considerato quando ci si

trova davanti ad un paziente con diarrea e la raccolta anamnestica alimentare è uno step fondamentale per la scelta del nuovo piano dietetico⁷⁵. Le principali opzioni comprendono la dieta iperdigeribile e la dieta arricchita in fibra. La scelta di una dieta ipoallergenica, anche se rappresenta una ulteriore opzione, viene praticata maggiormente nei soggetti adulti ed anziani, in cui le reazioni avverse al cibo sono un evento frequente e rilevante. La dieta iperdigeribile è solitamente scelta per prima nel gatto giovane; la sua efficacia è probabilmente correlata alla riduzione del substrato indigerito nel lume intraluminale, che a sua volta può favorire la persistenza delle disbiosi^{9,76-78}.

L'utilizzo del metronidazolo è sconsigliato per trattare la giardiasi.

Anche le diete ad elevato contenuto di fibra dovrebbero essere testate quando la diarrea persiste. La fibra, infatti, migliora la peristalsi intestinale e può facilitare il riassorbimento dei liquidi in eccesso; inoltre, il suo effetto prebiotico può ridurre la disbiosi. È però necessario tenere in considerazione che la fibra aumenta il volume fecale e i proprietari potrebbero percepire un peggioramento dei sintomi. Una ulteriore possibilità è l'aggiunta di fibra alle diete di mantenimento. Lo Psyllium (0.5-1 mg/Kg) è una fibra solubile e fermentescibile spesso utilizzata nei gatti con diarrea cronica. Si consiglia un inserimento graduale (iniziare con ¼ della dose) in quanto può causare flatulenza e diarrea in alcuni soggetti⁹. In caso di peggioramento della sintomatologia, nonostante l'uso di bassi dosaggi, la somministrazione va interrotta.

La dieta casalinga è un'ulteriore opzione che, nell'esperienza degli autori, talvolta fornisce ottimi risultati. Si rimanda ad opportuni test di nutrizione per l'approfondimento sulle modalità di formulazione. È inoltre utile sottolineare e consigliare che i gattini vengano abituati fin dallo svezzamento ad assumere cibo cucinato oltre a quello commerciale così da facilitarne il potenziale utilizzo in età adulta in caso di necessità.

L'impiego di prebiotici in corso di ECGG è consigliato nonostante non siano presenti studi specifici sul gatto giovane; si può ipotizzare che questi carboidrati non digeribili favoriscano la crescita e/o l'attività delle specie batteriche benefiche residenti nel colon (es. Bifidobatteri e Lattobacilli)⁸⁰. La conseguenza nota di questa

Gli antibiotici sono in grado di indurre disbiosi e alterazione dei metaboliti fecali.

interazione è un aumento di produzione degli acidi grassi a catena corta che svolgono numerose funzioni positive sia per il rafforzamento del sistema immunitario che per la modulazione dell'evento infiammatorio. Alcuni esempi di prebiotici usati nei cibi commerciali per animali includono fruttoligosaccaridi, polpa di zucca e inulina⁷³. Anche per i probiotici non esistono studi specifici in corso di ECGG, ma gli autori ne consigliano l'uso data la presenza certa di disbiosi e l'assenza di rischi correlati alla loro somministrazione. L'impiego di probiotici potrebbe essere utile anche in presenza di parassitosi, evento frequente nel gatto giovane; in uno studio il loro utilizzo è stato efficace nel ridurre il rischio di rein-

festazione da *T. foetus*⁷⁹. Anche l'associazione sinergica nel medesimo prodotto di prebiotici e probiotici, definito simbiotico, si è rivelata efficace nei gatti con diarrea cronica, anche di giovane età, in termini di miglioramento della consistenza fecale e della frequenza di defecazione^{81,82}. Una nuova opzione terapeutica per i gatti con ECGG è rappresentata dal trapianto fecale (FMT) che consiste nel trasferimento di feci da un donatore sano a un ricevente malato, con l'obiettivo di modularne il microbiota⁸³. Ad oggi non sono stati standardizzati nel gatto i target terapeutici, le modalità di scelta dei donatori e dei riceventi e le modalità di esecuzione. Studi preliminari hanno evidenziato come l'FMT sia in grado di accelerare il ripristino dell'eubiosi dopo somministrazione di antibiotico⁸². Di recente sono stati presentati i risultati preliminari di uno studio su 68 gatti di varie età con sintomi gastroenterici cronici in cui il trapianto eseguito per via orale mostrava efficacia clinica nel 77 % dei pazienti⁸⁴. Tuttavia questi dati devono essere confermati con ulteriori studi. Inoltre, sono ancora numerosi gli aspetti da chiarire sull'esatto meccanismo di azione e sugli effetti a lungo termine del FMT nel gatto giovane.

Una dieta bilanciata, digeribile e di adeguato apporto energetico è fondamentale nel gatto giovane.

CONCLUSIONI

In conclusione, in corso di ECGG, l'approccio clinico deve essere ragionato tenendo in considerazione i dati relativi allo sviluppo del microambiente intestinale durante la crescita e alle anamnesi ambientale ed alimentare. Le possibili cause infettive o infiammatorie vengono valutate attraverso la visita clinica e gli esami complementari, mentre la terapia va modulata evitando il più possibile l'uso indiscriminato di antibiotici che possono avere effetti deleteri sia a breve che a lungo termine.

PUNTI CHIAVE

- Una barriera intestinale e un sistema immunitario mucosale ancora immaturi unitamente a un microbiota in fase di colonizzazione rendono il gatto giovane più suscettibile all'effetto di stress, farmaci o cambi alimentari.
- Le disbiosi giovanili si manifestano con una diarrea cronica del grosso intestino persistente, intermittente o recidivante, parzialmente responsiva alla terapia e spesso associata a buone condizioni cliniche generali.
- L'utilizzo degli antibiotici in corso di disbiosi giovanile è da evitare per il peggioramento della disbiosi, per il rischio di causare condizioni infiammatorie-disbiotiche nell'età adulta e per il rischio di antibiotico-resistenza.
- L'esame colturale delle feci è inutile e fuorviante in corso di enteropatia cronica; infatti si tratta di un esame impreciso, con risultati non ripetibili e in cui è impossibile dimostrare un potere causativo da parte dell'agente isolato.
- La terapia delle ECGG di origine protozoaria è multimodale e comprende la terapia diretta contro l'agente infettivo e la strategia di supporto del microambiente intestinale.
- Nei gatti con ECGG è consigliata una dieta iperdigeribile arricchita con prebiotici e probiotici.

Feline chronic enteropathy - Part 1: the young cat

Summary

Chronic enteropathies in young cats can have many possible etiological factors, including infectious, dietary, and idiopathic inflammatory causes. The first few months of life are critical for the development of the cat's microbiome and immune competence. During this period, patients are susceptible to several risk factors and stressful events including indiscriminate administration of antibiotics. In kittens (<1-year old), an infectious etiology should be considered as the primary hypothesis, even though the symptoms can arise from various etiologies, including viral, bacterial, parasitic, or various combinations thereof. Cats over four months may experience a type of chronic colonic diarrhea known as juvenile dysbiosis, characterized by poor or partial responsiveness to dietary modifications and probiotic supplementation. It is recommended to provide supportive care for these individuals without the use of antibiotics, as they frequently experience improvement in their condition during adulthood.

BIBLIOGRAFIA

- Suchodolski JS. Analysis of the gut microbiome in dogs and cats. *Veterinary Clinical Pathology*, 50: 6-17, 2022.
- Kathrani A, Blackwell EJ, Williams JL, *et al.* Exploring early life events including diet in cats presenting for gastrointestinal signs in later life. *Veterinary Record*, 185(5):144-144, 2019.
- Rossi L, Lumbreras AEV, Vagni S, *et al.* Nutritional and Functional Properties of Colostrum in Puppies and Kittens. *Animals*, 11(11): 3260, 2021.
- Weström B, Arévalo Sureda E, Pierzynowska K *et al.* The Immature Gut Barrier and Its Importance in Establishing Immunity in Newborn Mammals. *Frontiers in immunology*, 11:1153, 2020.
- Backhed, F, Roswall, J, Peng, Y, *et al.* Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell host & microbe*, 17(5): 690-703, 2015.
- Hooda S, Vester Boler BM, Kerr KR, *et al.* The gut microbiome of kittens is affected by dietary protein: carbohydrate ratio and associated with blood metabolite and hormone concentrations. *The British journal of Nutrition*, 109(9):1637-1646, 2013.
- Deusch O, O'Flynn C, Colyer A, *et al.* Deep Illumina-based shotgun sequencing reveals dietary effects on the structure and function of the fecal microbiome of growing kittens. *PLoS One*, 9(7): e101021, 2014.
- Suchodolski JS. Intestinal microbiota of dogs and cats: a bigger world than we thought. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 41(2):261-272, 2011.
- Ziese AL, Suchodolski JS. Impact of Changes in Gastrointestinal Microbiota in Canine and Feline Digestive Diseases. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 51(1):155-169, 2021.
- Chastant-Maillard S, Freyburger L, Marcheteau E, *et al.* Timing of the intestinal barrier closure in puppies. *Reproduction in Domestic Animals*, 47(6): 190-193, 2012.
- Marks SL, Willard MD. Diarrhea in Kittens. *Consultations in Feline Internal Medicine* 133-143, 2006.
- Gruffydd-Jones T, Addie D, Belák S *et al.* Tritrichomoniasis in cats: ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(7):647-649, 2013.
- Yao C, Köster LS. Tritrichomonas foetus infection, a cause of chronic diarrhea in the domestic cat. *Veterinary Research*, 46(1):35, 2019.
- Kuehner KA, Marks SL, Kass PH, *et al.* Tritrichomonas foetus infection in purebred cats in Germany: prevalence of clinical signs and the role of co-infection with other enteroparasites. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13(4):251-258, 2011.
- Gruffydd-Jones T, Addie D, Belák S, *et al.* Giardiasis in cats: ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(7):650-652, 2013.
- Morelli S, Diakou A, Di Cesare A, *et al.* Canine and Feline Parasitology: Analogies, Differences, and Relevance for Human Health. *Clinical Microbiology Reviews*, 34(4): e0026620, 2021.

17. Gookin JL, Levy MG, Law JM, *et al.* Experimental infection of cats with *Tritrichomonas foetus*. *American Journal of Veterinary Research*, 62(11):1690-1697, 2001.
18. Paris JK, Wills S, Balzer HJ, *et al.* Enteropathogen co-infection in UK cats with diarrhoea. *BMC Veterinary Research*, 12:10-13, 2014.
19. Traversa D, Venco L., *Parassitologia clinica del cane e del gatto*. 1°Ed. Le Point Veterinaire 2019.
20. Barrs VR. Feline Panleukopenia: A Re-emergent Disease. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 49(4):651-670, 2019.
21. Truyen U, Addie D, Belák S, *et al.* Feline panleukopenia. ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(7):538-546, 2009.
22. Stuetzer B, Hartmann K. Feline parvovirus infection and associated diseases. *The Veterinary Journal*, 201(2):150-155, 2014.
23. Klein-Richers U, Hartmann K, Hofmann-Lehmann R, *et al.* Prevalence of Feline Coronavirus Shedding in German Catteries and Associated Risk Factors. *Viruses*, 12(9):1000, 2020.
24. Thayer V, Gogolski S, Felten S, *et al.* 2022 AAEP/Every Cat Feline Infectious Peritonitis Diagnosis Guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 24(9):905-933, 2022.
25. Felten S, Klein-Richers U, Unterer S, *et al.* Role of Feline Coronavirus as a Contributor to Diarrhea in cats from breeding Catteries. *Viruses*, 14(5):858, 2022.
26. Marks SL, Rankin SC, Byrne BA, *et al.* Enteropathogenic bacteria in dogs and cats: diagnosis, epidemiology, treatment, and control. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(6):1195-1208, 2011.
27. Wang S, Martins R, Sullivan MC, *et al.* Diet-induced remission in chronic enteropathy is associated with altered microbial community structure and synthesis of secondary bile acids. *Microbiome*, 7(1), 1-20, 2019.
28. Gaillard V, Chastant S, England G, *et al.* Environmental risk factors in puppies and kittens for developing chronic disorders in adulthood: A call for research on developmental programming. *Frontiers in Veterinary Science*, 9:944821, 2022.
29. Minamoto Y, Hooda S, Swanson KS, *et al.* Feline gastrointestinal microbiota. *Animal Health Research Reviews*, 13(1):64-77, 2012.
30. Inness VL, McCartney AL, Khoo C, *et al.* Molecular characterization of the gut microflora of healthy and inflammatory bowel disease cats using fluorescence in situ hybridization with special reference to *Desulfovibrio* spp. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 91(1-2), 48-53, 2007.
31. Janeczko S, Atwater D Bogel E, *et al.* The relationship of mucosal bacteria to duodenal histopathology, cytokine mRNA, and clinical disease activity in cats with inflammatory bowel disease. *Veterinary Microbiology*, 128 (1-2):178-193, 2008.
32. Garraway K, Johannes CM, Bryan A., *et al.* Relationship of the mucosal microbiota to gastrointestinal inflammation and small cell intestinal lymphoma in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(5): 1692-1702, 2018.
33. Marsilio S, Pilla R, Sarawichitr B, *et al.* Characterization of the fecal microbiome in cats with inflammatory bowel disease or alimentary small cell lymphoma. *Scientific Reports*, 9(1): 19208, 2019.
34. Marsilio S, Chow B, Hill SL, *et al.* Untargeted metabolomic analysis in cats with naturally occurring inflammatory bowel disease and alimentary small cell lymphoma. *Scientific Reports*, 11(1): 9198, 2021.
35. Torres-Henderson C, Summers S, Suchodolski J, *et al.* Effect of *Enterococcus Faecium* Strain SF68 on Gastrointestinal Signs and Fecal Microbiome in Cats Administered Amoxicillin-Clavulanate, *Topics in Companion Animal Medicine*, 32(3):104-108, 2017.
36. Whittemore JC, Stokes JE, Laia NL, *et al.* Short and long-term effects of a symbiotic on clinical signs, the fecal microbiome, and metabolomic profiles in healthy research cats receiving clindamycin: A randomized, controlled trial. *PeerJ*, 6: e5130, 2018.
37. Whittemore JC, Stokes JE, Price JM, *et al.* Effects of a symbiotic on the fecal microbiome and metabolomic profiles of healthy research cats administered clindamycin: a randomized, controlled trial. *Gut Microbes*, 10 (4):521-539, 2019
38. Šlapeta J, Dowd SE, Alanazi AD, *et al.* Differences in the faecal microbiome of non-diarrheic clinically healthy dogs and cats associated with *Giardia duodenalis* infection: impact of hookworms and coccidia. *Internal Journal of Parasitology*, 45(9-10): 585-94, 2015.
39. Bierlein M, Hedgespeth BA, Azcarate-Peril MA, *et al.* Dysbiosis of fecal microbiota in cats with naturally occurring and experimentally induced *Tritrichomonas foetus* infection. *PLoS One*, 16(2): e0246957, 2021.
40. Washabau RJ, Day MJ, Willard MD, *et al.* WSAVA International Gastrointestinal Standardization Group. Endoscopic, biopsy, and histopathologic guidelines for the evaluation of gastrointestinal inflammation in companion animals. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(1):10-26, 2010.
41. Jergens AE, Crandell JM, Evans R, *et al.* A clinical index for disease activity in cats with chronic enteropathy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(7):445-458, 2012.
42. Groves E. Nutritional management of feline chronic enteropathy. *Companion Animal*, 26(8): 204-212, 2021.
43. Törner K, Grassinger JM, Weber CN *et al.* Signalment and Clinical Data of Cats with Exocrine Pancreatic Insufficiency Diagnosed Using Feline Trypsin-like Immunoreactivity in Routine Diagnostics. *Veterinary Sciences*, 8(8):155, 2021.
44. Xenoulis PG, Zoran DL, Fosgate GT *et al.* Feline Exocrine Pancreatic Insufficiency: A Retrospective Study of 150 Cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(6):1790-1797, 2016.
45. Auger M, Fazio C, Steiner JM *et al.* Abdominal ultrasound and clinicopathologic findings in 22 cats with exocrine pancreatic insufficiency. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(6):2652-2661, 2021.
46. Cullen JM. Summary of the World Small Animal Veterinary Association standardization committee guide to classification of liver disease in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 39(3):395-418, 2009.
47. Jaffey JA. Feline cholangitis/cholangiohepatitis complex. *Journal of Small Animal Practice* 63(8):573-589, 2022.
48. Center SA, Randolph JF, Warner K L, *et al.* Bacterial culture and immunohistochemical detection of bacteria and endotoxin in cats with suppurative cholangitis-cholangiohepatitis syndrome. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 260 (2), 194-211, 2022.
49. Quimby J, Gowland S, Carney HC, *et al.* 2021 AAHA/AAFP Feline Life Stage Guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 23(3), 211-233, 2021.
50. Xenoulis P. G., Lopinski, D. J., Read, S. A., *et al.* Intestinal *Tritrichomonas foetus* infection in cats: a retrospective study of 104 cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(12):1098-1103, 2013.
51. German AC, Cunliffe NA, Morgan KL. Faecal consistency and risk factors for diarrhoea and constipation in cats in UK rehoming shelters. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19(1): 57-65, 2017.
52. Thompson KA, Parnell NK, Hohenhaus AE, *et al.* Feline exocrine pancreatic insufficiency: 16 cases (1992-2007). *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(12):935-940, 2009.
53. Allenspach K, Culverwell C, Chan D. Long-term outcome in dogs with chronic enteropathies: 203 cases. *The Veterinary Record*, 178(15): 368, 2016.
54. Marsilio S. Feline chronic enteropathy. *Journal of Small Animal Practice*, 62(6):409-419, 2021.
55. Handl S, Dowd SE, Garcia-Mazcorro JF, *et al.* Massive parallel 16S rRNA gene pyrosequencing reveals highly diverse fecal bacterial and fungal communities in healthy dogs and cats. *FEMS microbiology ecology*, 76(2): 301-10, 2011.
56. Lyu Y, Su C, Verbrughe A, *et al.* Past, Present, and Future of Gastrointestinal Microbiota Research in Cats. *Frontiers in microbiology*, 11:1661, 2020.
57. Sung CH, Marsilio S, Chow B, *et al.* Dysbiosis index to evaluate the fecal microbiota in healthy cats and cats with chronic enteropathies. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 24 (6): e1-e12, 2022.
58. DeClue AE, Spann DR. Leukopenia and Leukocytosis. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, 8th Ed. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. St. Louis (Missouri): Elsevier, 2017, pp: 235-237.
59. Conner BJ. Treating Hypoalbuminemia. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 47(2):451-459, 2017.
60. Mansfield C. Practical Interpretation and Application of Exocrine Pancreatic Testing in Small Animals. *Clinics in Laboratory Medicine*, 35(3):535-554, 2015.
61. Stavroulaki EM, Kokkinaki KCG, Saridomichelakis MN, *et al.* Serial Measurement of Serum Pancreatic Lipase Immunoreactivity, Feline Trypsin-

- like Immunoreactivity, and Cobalamin Concentrations in Kittens. *Veterinary Sciences*, 31(9):469, 2022.
62. Kather S, Grützner N, Kook PH *et al.* Review of cobalamin status and disorders of cobalamin metabolism in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(1):13-28, 2020.
63. Hill SA, Cave NJ, Forsyth S. Effect of age, sex and body weight on the serum concentrations of cobalamin and folate in cats consuming a consistent diet. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 20(2):135-141, 2018.
64. Ruaux CG, Steiner JM, Williams DA. Early biochemical and clinical responses to cobalamin supplementation in cats with signs of gastrointestinal disease and severe hypcobalaminemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(2):155-160, 2005.
65. Gaschen L. Ultrasonography of small intestinal inflammatory and neoplastic diseases in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 41(2):329-344, 2011.
66. Hinney B, Christen I, Jähne S *et al.* Efficacy and safety of ronidazole treatment against *Tritrichomonas foetus* in a cat colony with multiple disorders. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports*, 18:100344, 2019.
67. Griffin S. Feline abdominal ultrasonography: What's normal? What's abnormal? The spleen. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 23(3), 241-255, 2021.
68. Rush GM, Šlapeta J. Evidence of self-resolution of feline trichomonosis in a pair of single household cats due to ronidazole-resistant *Tritrichomonas foetus*. *Veterinary Parasitology* 300:109609, 2021.
69. Tangtrongsup S, Scorza V. Update on the diagnosis and management of *Giardia* spp infections in dogs and cats. *Topics in Companion Animal Medicine*, 25(3):155-162, 2010.
70. Dypatianusa A, Sari IP. Treatment of human intestinal cryptosporidiosis: a review of published clinical trials. *Intentional Journal of Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 17:128-138, 2021.
71. Pilla R, Gaschen FP, Barr JW, *et al.* Effects of metronidazole on the fecal microbiome and metabolome in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(5), 1853-1866, 2020.
72. Taylor S, Chan DL, Villaverde C, *et al.* 2022 ISFM Consensus guidelines on Management of the Inappetent Hospitalised Cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 24:614-640, 2022.
73. Lenox C.E. Nutritional Management for Dogs and Cats with Gastrointestinal Diseases; *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 51: 669-684, 2021.
74. Blake AB, Cigarroa A, Klein H L, *et al.* Developmental stages in microbiota, bile acids, and clostridial species in healthy puppies. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(6), 2345-2356, 2020.
75. Laflamme DP, Xu H, Long GM. Effect of diets differing in fat content on chronic diarrhea in cats. *Journal Veterinary Internal Medicine*, 25 (2): 230-235, 2011.
76. Laflamme DP, Xu H, Cupp CJ *et al.* Evaluation of canned therapeutic diets for the management of cats with naturally occurring chronic diarrhoea. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14 (10): 669-677, 2012.
77. Perea SC, Marks SL, Daristotle L, *et al.* Evaluation of two dry commercial therapeutic diets for the management of feline chronic gastroenteropathy. *Frontiers in Veterinary Science* 4: 69, 2017.
78. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, *et al.* Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 14(8):491-502, 2017.
79. Dickson R, Vose J, Bemis D, *et al.* The effect of enterococci on feline *Tritrichomonas foetus* infection in vitro. *Veterinary Parasitology*, 273:90-96, 2019.
80. Bybee SN, Scorza AV, Lappin MR. Effect of the probiotic *Enterococcus faecium* SF68 on presence of diarrhea in cats and dogs housed in an animal shelter. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(4):856-860, 2011.
81. Hart ML, Suchodolski JS, Steiner JM, *et al.* Open-label trial of a multi-strain synbiotic in cats with chronic diarrhea. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(4): 240-245, 2012.
82. Hui1 J, Gaschen F, Chi-Hsuan Sung, *et al.* Fecal Microbiota Transplantation on the Fecal Microbiome in Healthy Cats Administered Amoxicillin Clavulanate. *ACVIM Forum Research Abstract 2022. Journal of Veterinary Internal Medicine*, 36(6):2345-2346, 2022.
83. Chaitman J, Jergens AE, Gaschen F, *et al.* Commentary on key aspects of fecal microbiota transplantation in small animal practice. *Veterinary Medicine*, 7:71-74, 2016.
84. Rojas C, Entrolezo Z, Jarett, JK, *et al.* Microbiome Responses to Fecal Microbiota Transplantation in Cats with Chronic Digestive Issues. *Preprints*, 2023010168, 2023.