

Enteropatia cronica felina - Parte 2: il gatto adulto-anziano



Nel gatto adulto ed anziano con sintomi gastro-enterici cronici l'enteropatia infiammatoria ed il linfoma intestinale a basso grado sono le due principali diagnosi differenziali. Sia dal punto di vista clinico che da quello diagnostico non è facile differenziare le condizioni infiammatorie tra loro e con il linfoma a basso grado. Non sono noti fattori causativi primari certi per queste patologie. I sintomi più frequenti sono il vomito, la perdita di peso e l'anoressia, mentre la diarrea è meno frequente. Le analisi di laboratorio sono aspecifiche; l'anemia e l'ipocobalaminemia sono le alterazioni maggiormente riscontrate. Il trial alimentare è componente irrinunciabile dell'iter diagnostico per esclusione. L'esame ecografico e l'endoscopia, non sono in grado di differenziare una enteropatia infiammatoria da un linfoma a basso grado. La diagnosi di linfoma si basa sull'esame istologico, seppur in alcuni casi non riesca a distinguere tra le due forme. Nei casi dubbi e solo alla fine dell'iter diagnostico, si devono utilizzare test aggiuntivi quali immunoistochimica e test di clonalità per ottenere una diagnosi definitiva.



Enrico Bottero¹
Med Vet, Cuneo



Elena Benvenuti^{1,2}
Med Vet, MSc, PhD

INTRODUZIONE

Le enteropatie infiammatorie croniche (chronic inflammatory enteropathy, CIE) e il linfoma intestinale di basso grado (Feline low grade intestinal T cell lymphoma, LGITL) rappresentano le principali cause di sintomi gastro-enterici cronici nel gatto adulto ed anziano. Le patologie infiammatorie sono rappresentate dall'enteropatia dieta responsiva (FRE/Food Responsive Enteropathy) e dall'enteropatia infiammatoria cronica (CIE) responsiva alla terapia immunomodulante, spesso classificata come IBD. Differenziare una CIE da un linfoma LGITL può essere complesso, ma è una necessità frequente nella pratica clinica del veterinario. Queste patologie presentano varie similitudini dal punto di vista sia clinico che diagnostico. Negli ultimi 20 anni sono stati pubblicati numerosi articoli ed anche alcune review riguardo alle CIE ed al LGITL del gatto e, recentemente, anche il ruolo del microbioma è stato indagato in

Le enteropatie croniche ed il linfoma a basso grado determinano una sintomatologia clinica simile. L'eziologia è multifattoriale e correlata ad una anomala interazione tra sistema immunitario, dieta e microbiota intestinale.

relazione sia alla diagnosi che alla terapia delle enteropatie croniche^{1,2,3}. In questa trattazione verranno affrontati, approfonditi e messi a confronto i diversi aspetti dell'iter diagnostico e terapeutico delle enteropatie infiammatorie croniche e del linfoma a basso grado del gatto.

EZIOPATOGENESI

La causa primaria della CIE non è completamente nota. L'ipotesi più probabile è che sia una patologia infiammatoria ad eziologia multifattoriale nella quale, in pazienti geneticamente predisposti, si verifica un'anomala inte-

¹ Gruppo EndoVet, Cuneo, Italia

² Centro Veterinario Specialistico (CVS), Roma, Italia

*Corresponding Author (botvet@libero.it)

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

razione tra: sistema immunitario, dieta e microbiota intestinale^{2,4,5,6}. Questa reazione infiammatoria eccessiva ed autopertuante innesca alterazioni funzionali a carico del sistema digerente con conseguenti sintomi clinici che variano per intensità e localizzazione, a seconda del paziente e della cronicità del processo patologico in atto^{7,8}. Anche per il LGITL non esiste una causa nota certa. La possibile progressione delle CIE a linfoma viene ipotizzata da molti autori in ragione della frequente coesistenza di lesioni infiammatorie e neoplastiche nei gatti con LGITL. Inoltre, molti gatti anziani con LGITL, hanno nella loro anamnesi remota sintomi compatibili con una CIE^{7,8,9,10}. Negli ultimi anni si è posta molta attenzione alla disbiosi come fattore fisiopatologico rilevante per le malattie gastro-enteriche sia dell'uomo che del cane e del gatto^{2,3,11,12,13,14,15}. Il termine disbiosi identifica una condizione di disarmonia nel microbiota che esita in alterazioni nella sua composizione e funzione nonché nell'interazione con il sistema immunitario e l'ambiente intestinale del suo simbiote^{1,2}.

Le enteropatie infiammatorie si rilevano maggiormente nel gatto adulto mentre il linfoma a basso grado nel paziente anziano. I sintomi più frequenti sono: vomito, disoressia e perdita di peso.

La composizione del microbiota, sia nel gatto sano che enteropatico, è stata recentemente indagata da alcuni studi grazie a metodiche analitiche avanzate come l'amplificazione della sequenza genica 16S rRNA (Illumina sequencing analysis), la fluorescenza in situ (FISH) e la PCR (Polymerase chain reaction) quantitativa (qPCR)^{1,2,3,16}. In corso di CIE sono stati descritti: una significativa riduzione dei *Bacteroides* spp., *Bifidobacterium* spp., *C. hiranoensis* spp., *Faecalibacterium* spp. e *Turicibacter* spp., ed un significativo incremento di *E. Coli* spp. e *Streptococcus* spp., rispetto ai gatti sani di controllo^{2,3}. A oggi, non è possibile individuare nel gatto, come nel cane, dei pattern disbiotici specifici correlati alla diagnosi istologica o alla gravità clinica del paziente con CIE. In corso di LGITL sono state indagate le alterazioni del microbioma e uno studio recente ha evidenziato un incremento significativo dei *Fusobacterium* spp. aderenti alla mucosa intestinale in corso di LGITL, rispetto ai gatti affetti da IBD¹⁶. Complessivamente non è ancora possibile trarre conclusioni definitive. Gli unici dati ripetibili sono la riduzione della ricchezza e della variabilità del microbioma sia in corso di CIE che di LGITL, ma non è chiaro se queste alterazioni siano una causa, una conseguenza o, probabilmente, entrambe le cose in fasi diverse della patologia cronica.

Riguardo al linfoma, sono stati indagati altri fattori cau-

ativi specifici, come la malattia da retrovirus felini (virus della leucemia felina [FeLV] o virus dell'immuno-deficienza felina [FIV]) senza però individuare correlazioni causative^{17,18}.

ITER DIAGNOSTICO SEGNALAMENTO

Le enteropatie infiammatorie sono rilevabili in soggetti di ogni età e, seppur siano segnalati casi in pazienti di 2 anni, i gatti adulti sono i più rappresentati con una media di 7,7 anni in uno studio su 59 gatti^{19,20}. Nell'ambito delle CIE, le forme dieta responsive sono considerate più frequenti nei soggetti giovani, ma è possibile riscontrarle anche in gatti adulti ed anziani^{5,6}.

Il linfoma LGITL è invece riscontrato quasi esclusivamente in soggetti anziani con un'età media variabile dai 9 ai 13 anni^{3,4,7,8}. A differenza dell'età, la predisposizione di razza non è un dato significativo²¹.

ANAMNESI E SEGNI CLINICI

L'anamnesi dei pazienti con enteropatia infiammatoria e dei pazienti con linfoma LGITL può essere molto simile; il vomito, la disoressia ed il dimagrimento (Figura 1) sono i sintomi riportati più spesso e con diverse combinazioni sia di frequenza che di intensità^{7,8}. L'aspetto macroscopico del vomito è aspecifico ed il dimagrimento viene frequentemente sottovalutato dal proprietario, in quanto graduale, e spesso associato a mantenimento del grasso addominale. La diarrea è un segno clinico possibile, ma la sua frequenza è ridotta. In uno studio su 300 pazienti con CIE, il 18 % manifestava solo perdita di peso, il 32 % manifestava perdita di peso e vomito cronico, il 40 % manifestava unicamente vomito, il 7 % manifestava perdita di peso e diarrea cronica e il 4 % manifestava solo diarrea²². In un ulteriore studio, su 26 gatti con CIE, viene evidenziato come il proprietario sottostimi i sintomi, soprattutto il vomito di boli di pelo che è un frequente segno di nausea²³. Anche la pica può essere un sintomo in corso di grave CIE o di LGITL, probabilmente secondaria alla cachessia di questi pazienti. In corso di CIE i sintomi hanno un andamento altalenante e possono manifestare peggioramento o miglioramento nel cambio di stagione. Nelle FRE, l'andamento dei sintomi è variabile, sia persistente che altalenante. In corso di LGITL invece l'andamento clinico è tendenzialmente persistente e, seppur in maniera lieve, è in-gravescente. Inoltre, seppur raramente, in corso di FRE, sono presenti sintomi cutanei.

Per caratterizzare la sintomatologia clinica nel gatto è stato stilato un indice di classificazione clinica della CIE: il FCEAI (Feline Chronic Enteropathy Activity Index) che associa alla valutazione dei sintomi clinici lo score endoscopico ed alcuni parametri di laboratorio²⁰. Questo strumento è utile per caratterizzare in maniera stan-

ardizzabile la gravità clinica al momento della diagnosi e monitorarne l'andamento durante il follow-up; non consente però di discriminare tra CIE e LGITL e non ha un consolidato valore prognostico.

L'anamnesi farmacologica può essere simile tra le patologie infiammatorie ed il LGITL, perché entrambe le condizioni rispondono bene alla terapia steroidea, soprattutto nelle fasi iniziali. L'anamnesi alimentare va sempre raccolta con precisione per sospettare la presenza di una FRE e per la corretta gestione alimentare del paziente nella fase terapeutica.

DIAGNOSI

Visita clinica

L'esame fisico evidenzia riscontri simili in corso di patologie infiammatorie e LGITL; la magrezza (Figura 1) e la disidratazione sono i rilievi più frequenti, ma in molti casi l'esame fisico è normale²⁴. Alla palpazione addominale è possibile rilevare anse intestinali con consistenza fibrosa e linfonodi addominali aumentati di volume. Occasionalmente, è possibile percepire dolorabilità alla palpazione, inoltre in caso di coinvolgimento epatico e in presenza di colestasi è possibile evidenziare ittero, sintomo che va prontamente indagato.

Analisi di laboratorio

Le alterazioni nelle analisi di laboratorio non permettono di differenziare con certezza le CIE dal LGITL, ma aiutano nella localizzazione del problema, nel definirne la gravità e nell'impostazione della terapia. L'alterazione più frequente nell'esame emocromocitometrico è l'anemia, microcitica normocromica o normocitica ipocromica, correlata sia alla cronicità del processo infiammatorio che alla possibile perdita ematica a livello gastro-enterico^{25,26,27}. La leucocitosi neutrofilica è un riscontro infrequente e quando presente il rialzo è minimo e con neutrofilia matura, presumibilmente correlata alla flogosi cronica^{25,26}. In caso di flogosi neutrofilica marcata o evidente left shift in un paziente cronico, è necessario ipotizzare complicazioni come ulcere o stenosi, condizioni settiche, infettive o coinvolgimento di altri organi intra addominali. In corso di enterite eosinofila, l'eosinofilia periferica, è generalmente lieve o moderata; in uno studio veniva riscontrata in 6 pazienti su 14²⁸. In corso di marcata ipereosinofilia e sintomi gastro-enterici è necessario escludere la sindrome ipereosinofila, patologia caratterizzata da marcata infiltrazione eosinofila in vari distretti anatomici, andamento clinico grave e prognosi infausta, il mastocitoma intestinale e la fibroplasia sclerosante^{7,8,29}. Sono segnalati inoltre, due casi di ipereosinofilia paraneoplastica in corso di linfoma T, con aumento moderato della conta eosinofila^{26,30,31}.



Figura 1 - Gatto in scadenti condizioni e magrezza

L'esame biochimico è aspecifico sia in corso di CIE che di LGITL e non permette la loro differenziazione, ma deve essere sempre eseguito, per verificare le condizioni generali del paziente ed escludere patologie o coinvolgimenti extradigestivi^{7,8}.

In uno studio su 23 gatti veniva rilevata: iperproteïnemia nel 18 % (3 su 17) dei pazienti con CIE e nel 33 % (2 su 6) dei casi con FRE; aumento delle transaminasi nel 23 % dei casi di CIE e nel 17 % dei casi di FRE; ipocobalaminemia nel 18 % delle CIE e nel 17 % delle FRE ed ipofosfatemia nel 47 % delle CIE e nel 33 % delle FRE²⁰.

La visita clinica può essere normale o evidenziare dimagrimento ed ispessimento delle anse intestinali. Gli esami di laboratorio sono aspecifici; anemia e ipocobalaminemia sono le alterazioni più frequenti.

In presenza di un rialzo delle transaminasi o un rialzo degli enzimi della colestasi o della lipasi pancreatica o, qualsivoglia combinazione di queste alterazioni, associate a sintomi gastro-enterici va presa in considerazione la presenza di una triadite^{32,33,34}. Ad oggi, non è chiara la reale prevalenza di questa sindrome e neppure la sua fisiopatologia. Inoltre, in corso di triadite, le alterazioni clinico-patologiche, di diagnostica per immagini e anche i risultati del campionamento istologico non esitano in dati prognostici o indicazioni terapeutiche specifiche^{32,33,34}.

La riduzione delle proteine sieriche, nel gatto enteropatico, rispetto al cane, è una alterazione meno frequen-

te^{15,24,25,26,35,36}. In alcuni studi la probabilità di trovare ipoprotidemia è maggiore in corso di LGITL (55 % dei casi) rispetto alla CIE (39 %) mentre, in altri lavori, l'ipoalbuminemia in corso di CIE è stata riportata in percentuali variabili dal 5 all'83% dei casi^{19,27,35,37,38,39,40}.

In sintesi l'ipoprotidemia e l'ipoalbuminemia non hanno valore diagnostico discriminante ma identificano genericamente una condizione patologica grave. Le alterazioni elettroforetiche, in uno studio recente su 99 gatti enteropatici, non erano correlabili alla diagnosi istologica, ma nei pazienti con alterazioni ecografiche a carico del fegato e del pancreas, venivano rilevate spesso ipoalbuminemia e ipergammaglobulinemia³⁶.

La cobalamina (vitamina B12) è un parametro importante da valutare in corso di enteropatia felina e l'ipocobalaminemia è generalmente associata a patologia intestinale ileale e/o a insufficienza pancreatica esocrina. Seppur l'entità della sua riduzione non sia correlabile allo score istologico, la sua carenza determina letargia, diarrea ed anemia⁴¹.

L'integrazione di vitamina B12 andrebbe eseguita sempre in gatti con cobalaminemia inferiore a 400 mg/dL; da diversi studi, infatti, la sua carenza sembra essere presente anche in gatti con concentrazioni all'interno del range di riferimento del laboratorio ma sotto il cut-off di 400 mg/dL^{7,8,41,42}.

Nei vari articoli la percentuale di pazienti con LGITL e ipocobalaminemia varia tra il 50 e l'80 % dei casi, va ricordato che l'ipocobalaminemia è un fattore direttamente

concausativo dei sintomi clinici, quindi il suo riscontro deve sempre esitare nella integrazione a fine terapeutico^{17,24,25,26}. I Folati sono un parametro di enteropatia, principalmente a carico del primo tratto enterico, ma la loro riduzione ha un significato meno specifico, e non direttamente correlabile ai segni clinici⁴³. Inoltre non è infrequente riscontrarne l'aumento. In uno studio su 41 casi di LGITL i folati erano aumentati nel 37 % dei casi, mentre in uno studio sulle CIE l'aumento si rilevava nel 22 % dei casi^{35,44}. Tra gli altri parametri che possono essere ridotti in corso di enteropatia vanno menzionati il fosforo e la vitamina D^{45,46}. In uno studio il fosforo era ridotto in 8 su 17 paziente con enteropatia infiammatoria ed in 2 su 6 pazienti con FRE, tale parametro non permette di discriminare tra CIE e LGITL²⁰. La riduzione della vitamina D (25 idrossivitamina D) è stata evidenziata in uno studio recente sia nei gatti con CIE che con LGITL⁴⁶. In questi pazienti non è generalmente associata ad ipocalcemia (2 casi su 16) e viene ipotizzato che possa essere, non solo una conseguenza, ma un potenziale fattore predisponente o aggravante l'enteropatia^{46,47}. La lipasi pancreatica specifica felina (Spec fPL) e la lipasi DGGR sono parametri con valore diagnostico sovrapponibile per identificare la pancreatite nel gatto⁴⁸. Nei pazienti enteropatici la fPL può essere aumentato sia in corso di CIE (3 gatti su 17) che in corso di FRE (3 su 6)²⁰. In uno studio, i 7 gatti con il valore più elevato di lipasi pancreatica specifica felina (fPL) (≥ 12.0 $\mu\text{g/l}$) presentavano anche i valori più bassi di albumina e cobalamina, ma, il ruolo prognostico di questo aumento rimane ancora poco chiaro⁴⁹.

La valutazione della TLI (Serum Trypsin-Like Immunoreactivity) felina andrebbe eseguita in tutti i gatti con sospetta enteropatia cronica ed è necessaria per escludere l'insufficienza pancreatica esocrina (EPI), soprattutto quando è presente dimagrimento⁵⁰.

La ricerca di nuovi parametri di valutazione non invasiva per differenziare CIE e LGITL è una delle frontiere della ricerca. In uno studio recente è stata valutato il valore della Calgranulina (S100A8/A9) fecale, in gatti con enteropatia infiammatoria, con LGITL ed in gatti sani non rilevando però correlazione con le alterazioni istologiche e differenze significative tra i gruppi⁵¹. Dal punto di vista diagnostico è stato indagato il microbiota dei gatti enteropatici. Ad oggi, però, tale valutazione non è in grado di discriminare tra CIE e LGITL e l'unico dato consolidato è una riduzione della ricchezza del microbiota (alfa diversity).

L'ipoalbuminemia e l'ipoprotidemia non sono riscontri frequenti, ma identificano la gravità della patologia in atto, seppur non siano in grado di discriminare tra CIE e LGITL.



Figura 2 - Esame ecografico in paziente enteropatico: Ispessimento parietale digiunale di gatto: 0,38 cm (1) con stratigrafia conservata ed aumento dello spessore della porzione muscolare (3) e mucosa normale (2). Segmento digiunale di gatto normale: mucosa normale (5), muscolare normale (6).

Diagnostica per immagini

L'esame radiografico in presenza di sintomi gastro-enterici cronici ha un valore principalmente di esclusione. Non esistono criteri radiografici suggestivi per identificare una enteropatia infiammatoria cronica o un

LGITL e ancor meno per differenziarli. L'esame ecografico al contrario può fornire numerose ed utili informazioni tramite valutazione sia dell'apparato digerente che degli altri organi addominali e dei linfonodi. Le alterazioni ecografiche non sono in grado di discriminare tra un LGITL e una CIE. L'ispessimento complessivo della parete intestinale è un riscontro frequente seppur aspecifico¹⁷. (Figura 2) Un rapporto con valore maggiore di 1 tra spessore della muscolare e della sottomucosa, è stato inizialmente considerato suggestivo per linfoma, ma successive valutazioni hanno evidenziato come questo criterio sia solo un indicatore di enteropatia ma non sia in grado di identificarne la natura^{52,53}. Uno studio recente, seppur su un numero ridotto di pazienti, ha individuato l'aspetto rotondeggiante dei linfonodi e la presenza di versamento come i due parametri ecografici maggiormente suggestive di LGITL⁴. L'aumento di volume linfonodale in uno studio è stato rilevato in 2 su 10 casi di CIE ed in 6 su 10 casi di linfoma; l'entità dell'ingrossamento linfonodale non è però discriminante per la diagnosi istologica essendoci range molto ampi^{53,54,55}. Linfadenopatie marcate sono frequenti anche in corso di linfomi ad alto grado, di patologie eosinofile, micotiche o metastatiche^{28,56}.

L'esame ecografico, seppur non possa differenziare una enteropatia infiammatoria da un linfoma, permette l'identificazione di ispessimenti focali, linfadenomegalia e coinvolgimento di organi extradiigestivi (fegato e pancreas).

In corso di linfadenomegalia sarebbe indicato eseguire una valutazione citologica, tale procedura richiede però una sedazione e va sottolineato che in corso di LGITL l'esito è generalmente reattivo (9 casi su 12 pazienti con LGITL in uno studio)⁵⁵. Il riscontro di una citologia linfonodale reattiva non permette di escludere la presenza di LGITL. In base alla valutazione ecografica, viene pianificata la prosecuzione dell'iter diagnostico; ad esempio in caso di lesioni focali, ispessimenti con perdita di stratigrafia, o lesioni a carico degli organi addominali è possibile eseguire un campionamento chirurgico. In corso di alterazioni diffuse ed aspecifiche è consigliabile eseguire in primis la prova dietetica.

TRIAL ALIMENTARE

L'esclusione di una reazione avversa al cibo come causa dei sintomi gastro-enterici cronici rappresenta un tassello fondamentale dell'iter diagnostico. Nonostante esistano diversi test allergici su siero e test gastroscopici di ipersensibilità ad oggi nessun test può identificare con sensibilità e specificità adeguate le enteropatie dieta re-



Figura 3 - Esame endoscopico di mucosa duodenale: la mucosa presenta lieve irregolarità, conglutinazione dei villi e fessurazione mucosale.



Figura 4 - Esame endoscopico mucosa duodenale; prelievo biotico eseguito correttamente, si evidenzia aspetto bianco madreperlaceo della porzione submucosale.

sponsive^{57,58,59}. Inoltre anche l'esame istologico non permette di discriminare una CIE da una FRE⁵⁹. In uno studio, 16 su 55 gatti considerati gastro-enteropatici cronici idiopatici risolvevano i sintomi clinici con la dieta ad eliminazione e di questi 11 non manifestavano sintomi neppure con la reintroduzione della dieta precedente⁵⁹. Questo dato, oltre a sottolineare la complessità ancora poco conosciuta delle reazioni avverse al cibo, porta a consi-



Video 1

Esame endoscopico: linfoma LGITL. Mucosa edematosa, discromica e con aspetto cerebroide. Non è possibile macroscopicamente differenziare un linfoma da una enteropatia

<https://www.scivac.it/it/v/24510/1>

gliare l'esecuzione di uno o più trial dietetici prima di eseguire prelievi bioptici gastro-intestinali. Ad oggi non è possibile su base bibliografica consigliare con quale alimento eseguire il trial dietetico. Secondo il parere degli autori è necessario partire dall'anamnesi alimentare recente e remota e poi scegliere una dieta appetibile e diversa dalla/e precedenti; non solo nella composizione proteica, ma anche nella tipologia di preparazione: commerciale versus casalinga e dieta secca versus umida. In generale, sono consigliati almeno due trial, ad esempio uno a base di dieta idrolizzata ed uno a base di dieta casalinga monoproteica. Il trial alimentare in questi pazienti, ha una durata ridotta rispetto al medesimo test nei pazienti dermatopatici cronici. Seppur non ci siano dati consolidati in letteratura gli autori consigliano una durata di 7-15 giorni; la persistenza nel tempo del miglioramento clinico in assenza di terapie farmacologiche associate identifica con certezza una FRE.

Il trial alimentare deve sempre essere eseguito per escludere un'enteropatia dieta responsiva. È consigliabile eseguire almeno due trial, ad esempio uno con dieta idrolizzata ed uno con dieta monoproteica, commerciale o casalinga.

PRELIEVO BIOPTICO ED ESAME ISTOLOGICO
 Il prelievo bioptico intestinale rappresenta il corretto ed imprescindibile seguito alla diagnostica per immagini ed al trial alimentare al fine di ottenere una diagnosi istologica. Le possibili tecniche di prelievo sono fondamentalmente due: biopsia chirurgica o biopsia endoscopica. Il prelievo per via laparoscopica è una opzione poco indagata nel gatto e, ad oggi, non consigliabile per il rischio di stenosi nel sito di prelievo⁶⁰. La biopsia endoscopica permette il campionamento della mucosa e parzialmente della sottomucosa a livello gastrico, duodenale, digiunale prossimale, ileale e colico (Figura 3 e 4 / filmato 1); permette di scegliere il sito di prelievo in base alla visualizzazione delle alterazioni macroscopiche a carico della mucosa. Inoltre è una procedura poco invasiva che permette di iniziare la terapia subito dopo l'acquisizione dei campioni^{7,8}. L'esame endoscopico non è in grado di differenziare macroscopicamente una enteropatia infiammatoria da un LGITL e non è in grado di campionare la mucosa digiunale distale e le porzioni extramucosali^{7,8}. La biopsia chirurgica permette di campionare ogni porzione dell'apparato digerente oltre che di visualizzare e campionare gli organi intra addominali ed i linfonodi. La biopsia laparotomica è una manovra più invasiva con tempi di ricovero più lunghi e che non permette di iniziare subito la terapia



Video 2
Esame endoscopico: biopsia eseguita correttamente
<https://www.scivac.it/it/v/24510/2>



Video 3
Esame endoscopico: biopsia eseguita con tecnica inadeguata
<https://www.scivac.it/it/v/24510/3>

steroidica a fine procedura. Inoltre, il sito di campionamento è casuale potendo visualizzare solo la sierosa; generalmente per via chirurgica vengono eseguite una o al massimo due biopsie da ogni sito anatomico per non aumentare il rischio di deiscenza. Questo riduce la possibilità di individuare condizioni infiammatorie o neoplastiche quando non sono uniformemente diffuse. La deiscenza della ferita in un recente lavoro su 84 gatti sottoposti a biopsia a pieno spessore del grosso intestino avveniva nell'8.3 % dei casi (7 su 84)⁶¹. Fatte queste considerazioni, va sottolineato che qualsivoglia metodica venga scelta, il campionamento deve essere eseguito con una tecnica adeguata e da operatori esperti^{62,63}. Per quanto riguarda il prelievo endoscopico sono stati pubblicati diversi studi che evidenziano come biopsie non eseguite e allestite correttamente possano esitare in diagnosi incomplete o scorrette in una percentuale elevata di pazienti^{7,8,62,63} (filmato 2 / filmato 3). Secondo il parere degli autori il metodo di campionamento andrebbe deciso per ogni caso sulla base di: segnalamento, condizioni generali, principale sospetto diagnostico, esame ecografico e strumentazione a disposizione. In caso di sospetta triadite, nella quale si verifica coinvolgimento di più organi (fegato, intestino e pancreas), il campionamento chirurgico è l'opzione più corretta così come in corso di sospetta fibroplasia sclerosante eosinoflica o in caso di sospetta neoplasia coinvolgente o alterante lo spessore parietale^{7,8}.

Il prelievo bioptico può essere eseguito per via endoscopica o chirurgica, l'obiettivo è avere aree di mucosa ben conservata. L'esame endoscopico è meno invasivo e permette un maggior numero di campionamenti.

In corso di CIE anche la qualità della valutazione istologica è un tema rilevante e spesso discusso in letteratura. Partendo da uno studio del 2002 che ha evidenziato

L'ampia variabilità interpretativa tra patologi fino al 2008, anno in cui il gruppo di standardizzazione WSAVA (World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) Gastrointestinal Standardisation Group) ha creato uno schema standardizzato sia per valutare l'infiltrazione infiammatoria che per le alterazioni architetturali^{64,65}. Ulteriori studi hanno provato a semplificare questa standardizzazione, ma è concettualmente sbagliato attribuire all'esame istologico ogni aspettativa diagnostica⁴³. Va infatti ribadito che una flogosi linfoplasmocitaria si può rilevare anche in gatti sani e in gatti con altre patologie primarie come le reazioni avverse al cibo, l'ipertiroidismo o parassitosi intestinali³. Anche una flogosi eosinoflica si può riscontrare in corso di reazioni avverse al cibo, parassitosi, linfoma T e sindrome ipereosinoflica. Una flogosi neutrofila o istiocitica prevalente si può associare a patologie infettive o condizioni ostruttive e, generalmente, viene seguita da ulteriori indagini strumentali e/o approfondimenti di laboratorio come colorazioni speciali e PCR⁴¹. (Figure 5 e 6) Quindi il clinico dovrebbe sempre valutare l'esito istologico alla luce dell'iter diagnostico e non dovrebbe limitarsi solo alla verifica della popolazione infiammatoria prevalente ma dovrebbe anche valutare l'estensione e l'entità delle alterazioni strutturali del tratto gastro-enterico campionato. In alcuni pazienti è complesso differenziare con certezza CIE da LGITL indipendentemente dal metodo di campionamento. Il concetto centrale su cui riflettere non è il tipo ma la qualità del prelievo, che deve contenere aree di mucosa ben conservata così da permettere al patologo l'individuazione dei criteri istologici suggestivi in corso di LGITL, come: il pattern di distribuzione dell'infiltrato linfoide nella lamina propria, le caratteristiche citomorfologiche delle cellule ed il grado di epiteliotropismo (se presente).

Nei casi in cui l'istologia sia dubbia possono essere eseguite indagini immunoistochimiche in primis e poi test di clonalità^{66,67}. Questo iter, proposto da Kiupel, richiede ulteriori costi al proprietario ma non nuove indagini sul paziente. L'esame immunoistochimico (IHC), essenziale per definire il fenotipo cellulare, oltre a consentire di definire meglio la composizione dell'infiltrato, evidenzia ulteriormente il pattern distributivo e il grado di epiteliotropismo^{66,68,69}. Nei casi dubbi un ulteriore supporto diagnostico può essere rappresentato dall'esame di clonalità linfoide (PCR for receptor antigen rearrangement / PARR). Ad oggi questo test non è perfetto e deve essere utilizzato solo dopo la IHC in quanto, se utilizzato precocemente o bypassando gli altri esami, aumenta la probabilità di avere risultati falsi positivi. Ad esempio, in uno studio il 40 % dei casi di enteropatia infiammatoria mostrava monoclonalità ed in un altro studio la specificità della clonalità era solo del 33 % nei casi di LGITL^{4,67}. A conferma di quanto detto in un recen-

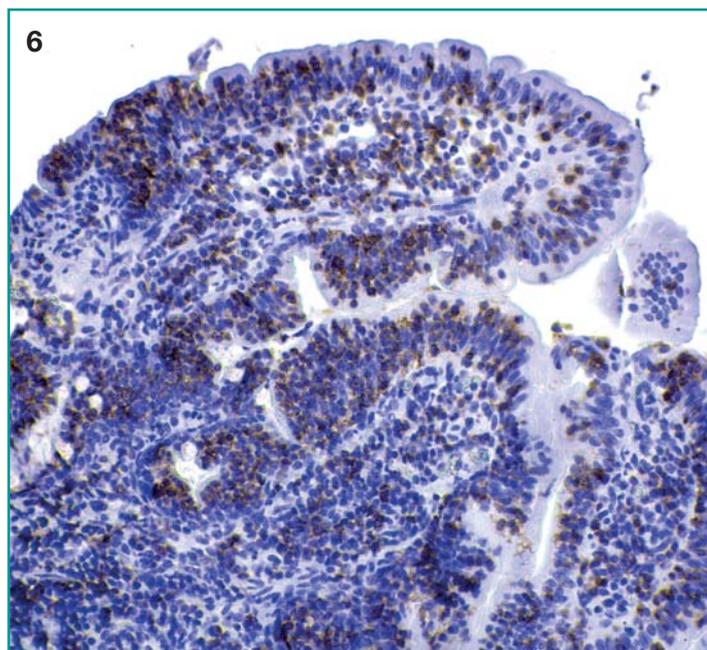
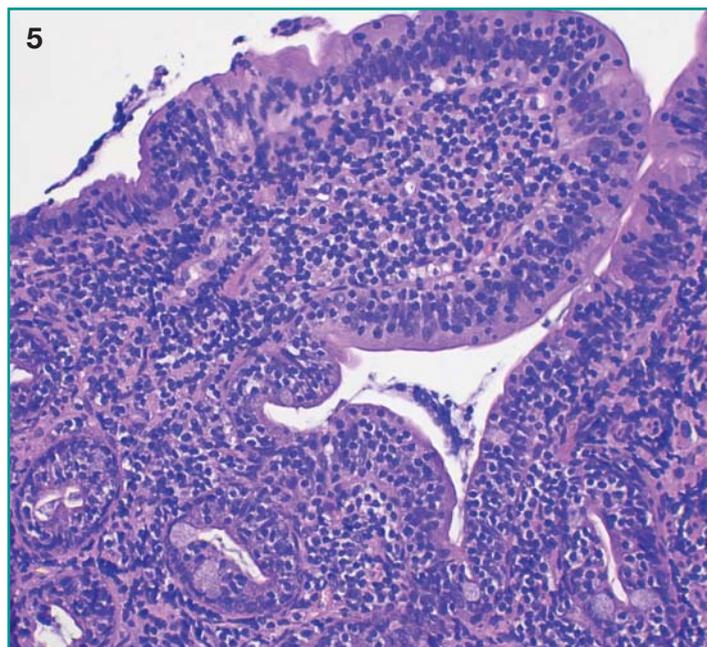


Figura 5 e 6 - Linfoma mucosale (non transmurale) a piccole cellule caratterizzato da diffusa espansione della lamina propria da parte di piccoli linfociti con spiccata infiltrazione dell'epitelio superficiale e delle ghiandole mucosali (epiteliotropismo). L'esame immunoistochimico (Fig. 7) (anticorpo anti-CD3), consente di definire la composizione dell'infiltrato e il fenotipo cellulare, ed evidenzia il pattern distributivo e l'epiteliotropismo. Per Gentile concessione della dott.ssa S. Benali

L'esame istologico può essere diagnostico quando sono presenti determinati pattern distributivi dei piccoli linfociti neoplastici, ma nei casi dubbi è necessario eseguire l'immunoistochimica e la PCR.

te articolo la valutazione istologica, immunoistochimica ed il test di clonalità eseguiti in 20 gatti sani esitavano in una diagnosi di LGITL in 12 pazienti³. Rispettare il corretto iter diagnostico per esclusione risulta quindi di fondamentale importanza, inoltre questi test aggiuntivi andrebbero eseguiti nel medesimo laboratorio ed interpretati contestualmente dallo stesso patologo, per limitare al massimo il margine di errore^{7,8}.

TERAPIA E PROGNOSI

La terapia medica è un argomento complesso e poco approfondito in letteratura rispetto alla diagnosi. Inoltre nessun articolo affronta la gestione del follow-up in corso di CIE, mentre ci sono alcuni lavori sul LGITL che valutano la sopravvivenza media^{44,55,67,70,71}. Quest'ultimo dato merita una riflessione in quanto è diffusa una considerazione semplicistica per cui le CIE ed i LGITL abbiano all'incirca la stessa prognosi e la stessa terapia; pensiero poco accurato e fuorviante. In un articolo su 63 gatti la metà dei soggetti con LGITL era deceduta entro un anno dalla diagnosi, mentre in un altro lavoro solo il 30 % dei gatti con CIE era deceduto entro un anno dalla diagnosi^{68,73}. Inoltre i pazienti con enteropatia infiammatoria, a seconda della gravità e della risposta clinica, possono assumere farmaci a cicli o al minimo dosaggio efficace mentre i soggetti con LGITL assumono una terapia continuativa e da implementare con il passare del tempo. La terapia non può essere la sterile applicazione di un protocollo, ma per ogni soggetto vanno conosciute con precisione l'anamnesi clinica, farmacologica ed alimentare per creare una terapia personalizzata in cui hanno un ruolo determinante anche l'attitudine del paziente e la collaborazione del proprietario. Esistono quattro principali aspetti della terapia di cui il veterinario dovrebbe occuparsi: la dieta, la terapia sintomatica, la terapia di supporto e la terapia farmacologica. Riguardo alla **dieta** la bibliografia è scarsa; in una recente review sulla terapia delle enteropatie solo due studi su 486 consultati avevano il grado più alto di evidenza scientifica⁷³. In uno di questi su 10 gatti con CIE la dieta idrolisata portava a risoluzione dei sintomi in 7 gatti su 10 rispetto a soli 3 gatti su 10 con dieta iperdigeribile⁷⁴. In un ulteriore studio, l'idrolisato, ha indotto miglioramento clinico ed incremento di *Bifidobacterium* spp⁷⁵. Le possibili scelte dietetiche in corso di CIE sono tre: dieta iperdigeribile, dieta idrolisata e dieta con nuova fon-

te proteica⁷⁶. È necessario informare i proprietari su come eseguire correttamente il cambio dieta e come valutarne l'efficacia. La risposta clinica del paziente è il parametro più rilevante e quindi se i sintomi peggiorano o non migliorano abbastanza cambiare la dieta è corretto e consigliabile; a volte è sufficiente variare la tipologia di idrolisato o introdurre una nuova fonte proteica o utilizzare una dieta casalinga. Quest'ultima opzione spesso non viene accettata dai gatti adulti ed anziani, abituati alle diete commerciali, ma rappresenta una possibilità da non escludere a priori⁷⁷.

In corso di LGITL i pazienti sono spesso disoressici per questo motivo è accettata ed accettabile sia l'alternanza tra diete diverse sia l'utilizzo di oressizzanti per via orale (PO) o per via transdermica e, primariamente, la mirtazapina (1,8 mg/gatto/48 ore o 2 mg/gatto ogni 24 ore sulla pinna auricolare)^{78,79}. Va ulteriormente ricordato che in caso di utilizzo di premi o stratagemmi alimentari per la somministrazione di farmaci andrebbero privilegiati prodotti con la medesima componente proteica della dieta assunta dal paziente. Raramente può essere necessario utilizzare il sondino esofageo per alimentare gatti completamente anoressici ed evitare così il rischio di lipidosi e di decadimento sistemico⁸⁰. La **terapia sintomatica** nel gatto con CIE o LGITL comprende l'utilizzo di farmaci antiacidi, antiemetici ed antidiarroidici. Nel gatto non vi sono chiare indicazioni sull'utilizzo dell'inibitore di pompa in corso di enteropatia cronica ma può essere indicato in presenza di ulcere/erosioni e severa esofagite. L'omeprazolo due volte al giorno PO si è dimostrato più efficace della ranitidina per incrementare il pH gastrico, ma non andrebbe usato in continuità nei pazienti con CIE, perché potrebbe essere un fattore disbiotico, seppur non esistano studi specifici nel gatto^{81,82}. Tra gli antiemetici il maropitant è il più efficace e recentemente è stata indagata anche la sua somministrazione per via transdermica^{83,84}. La **terapia di supporto** nel gatto si basa essenzialmente sull'utilizzo di probiotici e prebiotici. Non esistono studi randomizzati e prospettici riguardo all'utilizzo ed all'efficacia di specifici ceppi probiotici nella gestione delle CIE o del LGITL del gatto; in bibliografia ne viene genericamente consigliato l'utilizzo ed anche gli autori li inseriscono abitualmente nell'approccio terapeutico multifattoriale^{85,86}. Ad oggi in alcuni studi su gatti sani l'azione probiotica non modifica molto parametri clinici come il fecal score o modifica lievemente parametri clinico-patologici come il pH fecale o i composti volatili^{87,88,89}. In uno studio l'utilizzo di un probiotico multiceppo su pazienti con diarrea cronica esitava in miglioramento del fecal score dopo 21 gg di trattamento⁹⁰. Siamo comunque in una fase ancora precoce dell'ideale sfruttamento di questa opzione terapeutica e non è quindi possibile trarre conclusioni definitive. Gli autori allo stato at-

La terapia dietetica e farmacologica devono essere impostate in base alla diagnosi, all'anamnesi clinica, farmacologica ed alimentare, all'attitudine del paziente ed alla collaborazione del proprietario.

La terapia di supporto a base di probiotici e prebiotici e la terapia sintomatica a base di antiacidi, antiemetici e farmaci oressizzanti sono fondamentali per una gestione a lungo termine.

tuale utilizzano nelle CIE probiotici multiceppo in soluzione liquida per via orale tutti i giorni o a gg alterni nelle fasi di remissione della patologia, ritenendo che l'azione benefica si verifichi nel medio e lungo periodo e che quindi la facilità di somministrazione sia una variabile importante. Una interessante prospettiva terapeutica futura è rappresentata dal trapianto fecale. Ad oggi in letteratura non ci sono però studi esaustivi nel gatto che trattino la modalità di esecuzione e gli obiettivi terapeutici.

La **terapia farmacologica** rimane il punto fermo ed imprescindibile della gestione delle CIE e del LGITL. Tra gli immunosoppressori gli steroidi sono i farmaci più utilizzati; per le CIE non esistono studi comparativi su protocolli di utilizzo e quindi negli articoli vengono proposte posologie e modalità di decalage variabili; inoltre non c'è uniformità procedurale nella gestione e/o nella prevenzione delle recidive. In uno studio il prednisolone veniva utilizzato a 2 mg/kg al giorno con una riduzione della posologia del 25 % ogni 3-4 settimane fino alla minima dose efficace⁶. In caso di marcato malassorbimento e di soggetti disossessici è possibile utilizzare la via iniettabile ed alcuni autori prediligono l'uso di desametasone nella prima fase della terapia iniettabile^{7,8,73}. In alternativa, principalmente nei soggetti a rischio di sviluppare diabete mellito, è possibile utilizzare la budesonide (3 mg / m² ogni 24 ore oppure da 0,5-1 mg / gatto al giorno PO)⁹¹. In corso di LGITL molti autori utilizzano gli steroidi come principale terapia, con un approccio simile a quello delle CIE, ma il trattamento d'elezione è l'associazione tra prednisolone o in alternativa il desametasone, e clorambucile^{40,44,55}. Questa associazione ha mostrato risultati superiori e meno effetti collaterali rispetto ai tradizionali protocolli chemioterapici usati nei linfomi ad alto grado⁵⁵. Esistono molti protocolli; in uno studio il prednisolone veniva utilizzato a 3 mg/kg PO ogni 24h associato al clorambucile a 15 mg/m² ogni 24 ore per 4 giorni consecutivi ogni 3 settimane, mentre in un altro lavoro il prednisolone era dosato a 5 mg/gatto una o due volte al giorno associato a clorambucile a 2 mg/gatto ogni 48 ore ed in un ulteriore studio il clorambucile era utilizzato a 20 mg/m² una volta ogni due settimane mentre il dosaggio del cortisone partiva da dosaggi immunosoppressivi per arrivare a somministrazioni ogni 48 ore^{44,55,70}. Sono



Figura 7 - Lesione erosiva/ulcerativa crateriforme della mucosa duodenale in un gatto affetto da enteropatia cronica di grado severo

inoltre descritti trattamenti “rescue” per il LGITL utilizzando la lomustina o la ciclofosamide in soggetti già sottoposti a trattamento con clorambucile e con un tempo medio di sopravvivenza di 1065 giorni⁹². Si rimanda a testi di oncologia per ulteriori approfondimenti sui protocolli chemioterapici. In corso di CIE, soprattutto in caso di scadente risposta alla terapia medica, o in presenza di recidive continue, è consigliato l'utilizzo di clorambucile in associazione al prednisolone. Sia per le CIE che per il LGITL non ci sono fattori prognostici certi, né dal punto di vista clinico né analitico o istologico. Secondo il parere degli autori una mancata remissione dei sintomi a fine trattamento è un elemento negativo, del quale il proprietario va sempre informato ad inizio terapia⁵⁵. In caso di peggioramento acuto della sintomatologia, in pazienti sottoposti a trattamento da lungo periodo, è necessario prendere in considerazione l'insorgenza, seppur rara, di complicazioni come le stenosi fibrose e le ulcerazioni mucosali^{93,42}. (Figura 7)

La terapia farmacologica steroidea (prednisolone, budesonide, desametasone) è di fondamentale importanza, ma non esistono protocolli standardizzati. In corso di LGITL è necessario utilizzare l'associazione tra prednisolone e clorambucile.

La sopravvivenza media in caso di LGITL sottoposto a trattamento chemioterapico adeguato è buona e compresa, nei vari studi tra 1,5 e 3 anni^{44,55,67,70,71}. Questo dato non va confuso con una sopravvivenza media così prolungata anche nei pazienti con LGITL non sottoposti

ad adeguata terapia ed adeguata gestione supportiva; questi pazienti infatti possono esitare in rapido decadimento sistemico e conseguente decesso. Al contrario i pazienti con CIE possono avere sopravvivenze lunghe, ma anche le CIE, se non sono gestite in maniera ottimale, esitano in segni clinici persistenti, comorbidità frequenti e condizioni complessive scadenti. Per le CIE non esistono fattori prognostici certi, anche se l'ipoalbuminemia e la marcata ipocobalaminemia sono aneddoticamente considerati dati prognostici negativi.

La diagnosi di enteropatia cronica e richiede un iter diagnostico rigoroso che deve comprendere analisi di laboratorio, trial alimentari ed esame istologico. La terapia mirata permette di avere una prognosi favorevole e tempi di sopravvivenza lunghi.

CONCLUSIONI

In conclusione nel gatto adulto anziano con segni clinici gastro-enterici cronici, le principali diagnosi differenziali sono l'enteropatia infiammatoria ed il linfoma a basso grado. Differenziare queste patologie è complesso,

per questo motivo l'iter diagnostico deve essere scrupoloso. Segnalamento a parte, la sintomatologia, l'anamnesi, gli esami di laboratorio e la diagnostica per immagini sono sovrapponibili in queste patologie, quindi per ottenere una diagnosi certa è necessario un attento iter di esclusione, che deve comprendere sempre uno o più trial alimentari, fino all'esecuzione di prelievi biotici intestinali per via endoscopica o chirurgica.

Nei casi ancora dubbi è necessario utilizzare IHC e test di clonalità, ma è importante non utilizzare queste metodiche precocemente per non rischiare pericolosi falsi positivi. A parte le FRE, in cui la dieta risolve da sola il processo flogistico, in corso di CIE la terapia immunosoppressiva ha un ruolo centrale, senza dimenticare l'importanza della dieta e della terapia supportiva a base di probiotici, prebiotici e farmaci sintomatici. La prognosi del LGITL è peggiore rispetto alle CIE seppur sia una neoplasia con tempi di sopravvivenza medi superiori all'anno.

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano la Dr.ssa Colombo Caterina e la dott.ssa Silvia Benali per aver fornito parte del materiale iconografico ed avere contribuito alla descrizione della diagnosi ecografica ed istopatologica.

PUNTI CHIAVE

- L'enteropatia infiammatoria e linfoma intestinale a basso grado sono le due principali diagnosi differenziali nel gatto adulto ed anziano con sintomi gastro-enterici cronici e la loro differenziazione è complessa sia dal punto di vista clinico che diagnostico.
- L'iter diagnostico deve essere rigoroso e prevede l'esecuzione di: ampia raccolta anamnestica, analisi di laboratorio, esame ecografico, trial alimentare completo ed esame istologico. Nei casi dubbi è necessario approfondimento immunoistochimico e test di clonalità.
- La terapia deve essere impostata in modo specifico per ogni singolo paziente e si basa sull'utilizzo di una dieta mirata, una terapia di supporto continuativa ed una terapia farmacologica immunosoppressiva e chemioterapica. La prognosi del LGITL è soddisfacente con tempi di sopravvivenza variabili superiori all'anno.

Feline chronic enteropathy - Part 2: adult and old cat

Summary

In the adult and elderly cat with chronic gastrointestinal symptoms, inflammatory enteropathy and low-grade alimentary lymphoma are the two main differential diagnoses. Both diagnoses, clinically and diagnostically, are not easy to define a differentiation of the inflammatory conditions from each other and from low-grade lymphoma. Primary factors are unknown for these pathologies. The most frequent symptoms are vomiting, weight loss and anorexia while diarrhea is less frequent. Laboratory tests are nonspecific; anemia and hypcobalaminemia are the abnormalities most often observed. The food trial is an indispensable component of the diagnostic process. Neither ultrasound examination or endoscopy examination are able to differentiate certainly enteropathy from low-grade lymphoma. The diagnosis of lymphoma is based on histological examination, although in some cases it is unable to distinguish between the two forms. In doubtful cases and only at the end of the diagnostic workup, additional tests such as immunohistochemistry and clonality tests should be used to obtain a definitive diagnosis.

BIBLIOGRAFIA

- Suchodolski JS. Analysis of the gut microbiome in dogs and cats. *Veterinary Clinical Pathology* 50:6-17, 2022.
- Sung CH, Marsilio S, Chow B, *et al.* Dysbiosis index to evaluate the fecal microbiota in healthy cats and cats with chronic enteropathies. *Journal Feline Medicine and Surgery* 24, e1-e12, 2022.
- 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* 9:19208,2019.
- Freiche V, Paulin MV, Cordonnier N, *et al.* Histopathologic, phenotypic, and molecular criteria to discriminate low-grade intestinal T-cell lymphoma in cats from lymphoplasmacytic enteritis. *Journal Veterinary Internal Medicine* 35(6):2673-2684, 2021.
- Jergens AE, Simpson KW. Inflammatory bowel disease in veterinary medicine. *Frontiers in Bioscience* 4:1404-1419, 2012
- Jergens AE. Feline idiopathic inflammatory bowel disease: what we know and what remains to be unraveled. *Journal Feline Medicine and Surgery* 14(7):445-58, 2012.
- Marsilio S. Differentiating Inflammatory Bowel Disease from Alimentary Lymphoma in Cats: Does It Matter? *Veterinary Clinic of North Small Animal Practice* 51:93-109, 2021.
- Marsilio S. Feline chronic enteropathy. *Journal Small Animal Practice* 62(6):409-419, 2021
- Moore PF, Woo JC, Vernau W, *et al.* Characterization of feline T cell receptor gamma (TCRG) variable region genes for the molecular diagnosis of feline intestinal T cell lymphoma. *Veterinary Immunology Immunopathology* 106(3-4):167-78, 2005.
- Moore PF, Rodriguez-Bertos A, Kass PH. Feline gastrointestinal lymphoma: mucosal architecture, immunophenotype, and molecular clonality. *Veterinary Pathology* 49, 658-668, 2012.
- Greenblum S, Turnbaugh PJ, Borenstein E. Metagenomic systems biology of the human gut microbiome reveals topological shifts associated with obesity and inflammatory bowel disease. *Proceeding of the National Academy Sciences of the United States of America* 2012; 109: 594-599.
- Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, *et al.* Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut* 55: 205-211, 2006.
- Kalenyak K, Isaiah A, Heilmann RM, *et al.* Comparison of the intestinal mucosal microbiota in dogs diagnosed with idiopathic inflammatory bowel disease and dogs with food-responsive diarrhea before and after treatment. *FEMS Microbiology Ecology* 94, 2018.
- Eissa N, Kittana H, Gomes-Neto JC, *et al.* Mucosal immunity and gut microbiota in dogs with chronic enteropathy. *Research in Veterinary Science* 122: 156-164, 2019.
- 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: 178-193, 2008.
- Garraway K, Johannes CM, Bryan A, *et al.* Relationship of the mucosal microbiota to gastrointestinal inflammation and small cell intestinal lymphoma in cats. *Journal Veterinary Internal Medicine* 32: 1692-1702, 2018.
- Paulin MV, Couronné L, Beguin J, *et al.* Feline low-grade alimentary lymphoma: an emerging entity and a potential animal model for human disease. *BMC Veterinary Research*. 11;14(1):306, 2018.
- Louwerens M, London CA, Pedersen NC, *et al.* Feline lymphoma in the post-feline leukemia virus era. *Journal Veterinary Internal Medicine*. 19:329-35, 2005.
- Jergens AE, Moore FM, Haynes JS, *et al.* Idiopathic inflammatory bowel disease in dogs and cats: 84 cases (1987-1990). *Journal American Veterinary Medical Association* 15;201(10):1603-8, 1992.
- Jergens AE, Crandell JM, Evans R. A clinical index for disease activity in cats with chronic enteropathy. *Journal Veterinary Internal Medicine* 24(5):1027-33, 2010.
- Guilford WG. Idiopathic inflammatory bowel diseases. In: Guilford WG (ed). *Strombeck's small animal gastroenterology*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders pp 451-486, 1996.
- Norsworthy GD, Estep JS, Kiupel M, *et al.* Diagnosis of chronic small bowel disease in cats: 100 cases (2008-2012). *Journal American of Veterinary Medical Association* 15;243(10):1455-61, 2013.
- Cannon M. Hair Balls in Cats: A normal nuisance or a sign that something is wrong?. *Journal Feline of Medicine and Surgery* 15(1):21-9, 2013.
- Richter KP. Feline gastrointestinal lymphoma. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 33(5):1083-98, 2003.
- Barrs VR, Beatty JA. Feline alimentary lymphoma: 1. Classification, risk factors, clinical signs and non-invasive diagnostics. *Journal Feline Medicine and Surgery*. 14(3):182-90, 2012.
- Barrs RV, Beatty JA. Feline alimentary lymphoma: 2. Further diagnostics, therapy and prognosis. *Journal Feline Medicine and Surgery* 14(3):191-201, 2012.
- Baez JL, Hendrick MJ, Walker LM, *et al.* Radiographic, ultrasonographic, and endoscopic findings in cats with inflammatory bowel disease of the stomach and small intestine: 33 cases (1990-1997). *Journal of American Veterinary Medical Association* 1;215(3):349-54, 1999.
- Tucker S, Penninck DG, Keating JH, *et al.* Clinicopathological and ultrasonographic features of cats with eosinophilic enteritis. *Journal Feline Medicine and Surgery* 16(12):950-6, 2014.
- Takeuchi Y, Matsuura S, Fujino Y, *et al.* Hypereosinophilic Syndrome in Two Cats. *Clinical Pathology. Journal of Veterinary Medical Science* 70(10):1085-9, 2008.
- Cave TA, Gault EA, Argyle DJ. Feline epitheliotrophic T-cell lymphoma with paraneoplastic eosinophilia—immunochemotherapy with vinblastine and human recombinant interferon alpha(2b). *Veterinary Comparative Oncology* 2: 91-97, 2004.
- Takeuchi Y, Takahashi M, Tsuboi M *et al.* Intestinal T-cell lymphoma with severe hypereosinophilic syndrome in a cat. *Journal of Veterinary Medical Science* 74(8):1057-62, 2012.
- Černá P, Kilpatrick S, Gunn-Moore DA. Feline comorbidities: What do we really know about feline triaditis? *Journal Feline Medicine and Surgery* 22(11):1047-1067, 2020.
- Simpson KW. Pancreatitis and triaditis in cats: causes and treatment. *Journal of Small Animal Practice* 56(1):40-9, 2015.
- Lidbury JA, Mooyottu S, Jergens AE. Triaditis: Truth and Consequences. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 50(5):1135-1156, 2020.
- Burke KF, Broussard JD, Ruaux CG, *et al.* Evaluation of fecal alpha1-proteinase inhibitor concentrations in cats with idiopathic inflammatory bowel disease and cats with gastrointestinal neoplasia. *Veterinary Journal* 196:189-96, 2013.
- Pierini A, Gori E, Tulone F, *et al.* Relationship between Serum Protein Electrophoresis, Endoscopic and Histopathological Scores in 99 Cats with Chronic Enteropathy. *Veterinary Science* 24;9(9):453, 2022.
- Hart JR, Shaker E, Patnaik AK, *et al.* Lymphocytic-plasmacytic enterocolitis in cats: 60 cases (1988-1990). *Journal of the American Animal Hospital Association* 30, 505-514,1994.
- Dennis JS, Kruger JM, Mullaney TP. Lymphocytic/plasmacytic gastroenteritis in cats: 14 cases (1985-1990). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 200, 1712-1718, 1992.
- Mahony OM, Moore AS, Cotter SM, *et al.* Alimentary lymphoma in cats: 28 cases (1988-1993). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 207:1593-8, 1995.
- Fondacaro JV, Richter KP, Carpenter JL, *et al.* Feline gastrointestinal lymphoma: 67 cases (1988-1996). *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 4:5-11, 1999.
- Maunder CL, Day MJ, Hibbert A, *et al.* Serum cobalamin concentrations in cats with gastrointestinal signs: correlation with histopathological findings and duration of clinical signs. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 14(10):686-93, 2012.
- Ruaux CG, Steiner JM, Williams DA. Early biochemical and clinical responses to cobalamin supplementation in cats with signs of gastrointestinal disease and severe hypocobalaminemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 19,155-60, 2005.
- Jergens AE, Willard MD, Allenspach K. Maximizing the diagnostic utility of endoscopic biopsy in dogs and cats with gastrointestinal disease. *Veterinary Journal* 214, 50-60, 2016.
- Kiselow MA, Rassnick KM, McDonough SP, *et al.* Outcome of cats with lowgrade lymphocytic lymphoma: 41 cases (1995-2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 232(3): 405e10, 2008.
- Reed N, Gunn-Moore D, Simpson K. Cobalamin, folate and inorganic

- ic phosphate abnormalities in ill cats. *Journal Feline Medicine and Surgery* 9:278-88, 2007.
46. Lalor S, Schwartz AM, Titmarsh H, *et al.* Cats with Inflammatory Bowel Disease and Intestinal Small Cell Lymphoma Have Low Serum Concentrations of 25-Hydroxyvitamin D. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28(2):351-5, 2014.
 47. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nature Reviews Immunology* 8:685-698, 2008.
 48. Oppliger S, Hartnack S, Riord B, *et al.* Agreement of the serum Spec fPL™ and 1,2-o-dilauryl-rac-glycero-3-glutaric acid-(6'-methylresorufin) ester lipase assay for the determination of serum lipase in cats with suspicion of pancreatitis 27(5):1077-82, 2013.
 49. Bailey S, Benigni L, Eastwood J, *et al.* Comparisons between cats with normal and increased fPLI concentrations in cats diagnosed with inflammatory bowel disease. *Journal Small Animal Practice* 51(9):484-9, 2010.
 50. Xenoulis PG, Zoran DL, Fosgate GT, *et al.* Feline Exocrine Pancreatic Insufficiency: A Retrospective Study of 150 Cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30:1790-7, 2016.
 51. Riggers DS, Gurtner C, Protschka M, *et al.* Intestinal S100/Calgranulin Expression in Cats with Chronic Inflammatory Enteropathy and Intestinal Lymphoma. *Animals (Basel)* 11;12(16):2044, 2022.
 52. Zwingenberger L, Marks SL, Baker TW, *et al.* Ultrasonographic Evaluation of the Muscularis Propria in Cats with Diffuse Small Intestinal Lymphoma or Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24(2):289-92, 2010.
 53. Daniaux LA, Laurenson MP, Marks SL, *et al.* Ultrasonographic thickening of the muscularis propria in feline small intestinal small cell T-cell lymphoma and inflammatory bowel disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 16:89-98, 2014.
 54. Evans SE, Bonczynski JJ, Broussard JD, *et al.* Comparison of endoscopic and full-thickness biopsy specimens for diagnosis of inflammatory bowel disease and alimentary tract lymphoma in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 229:1447-50, 2006.
 55. Lingard AE, Briscoe K, Beatty JA, *et al.* Low-grade alimentary lymphoma: clinicopathological findings and response to treatment in 17 cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 11:692-700, 2009.
 56. Barrs VR, Beatty JA, McCandlish IA, *et al.* Hypereosinophilic paraneoplastic syndrome in a cat with intestinal T cell lymphosarcoma. *Journal Small Animal of Practice* 43: 401-4, 2002.
 57. Wills J, Harvey R. Diagnosis and management of food allergy and intolerance in dogs and cats. *Australian Veterinary Journal* 71(10):322-6, 1994.
 58. Gaschen FP, Merchant SR. Adverse food reactions in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 41(2):361-79, 2011.
 59. Guilford WG, Jones BR, Markwell PJ, *et al.* Food sensitivity in cats with chronic idiopathic gastrointestinal problems. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 15(1):7-13, 2001.
 60. Robertson E, Webb C, Twedt D. Diagnostic laparoscopy in the cat: 2. Common procedures. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 16(1):18-26, 2014.
 61. Cassie NL, Roberts S, Grimes JA, *et al.* Evaluation of short-term risk factors associated with dehiscence and death following full-thickness incisions of the large intestine in cats: 84 cases (1993-2015). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 15;259(2):162-171, 2021.
 62. Willard MD, Mansell J, Fosgate GT, *et al.* Effect of sample quality on the sensitivity of endoscopic biopsy for detecting gastric and duodenal lesions in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22, 1084-1089, 2008.
 63. Bottero E, Mussi E, Pieramati C, *et al.* Comparison of 2 differently sized endoscopic biopsy forceps in the evaluation of intestinal disease in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 33(2):523-530, 2019.
 64. Willard MD, Jergens AE, Duncan RB, *et al.* Interobserver variation among histopathologic evaluations of intestinal tissues from dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 220, 1177-1182, 2002.
 65. Day MJ, Bilzer T, Mansell J, *et al.* Histopathological standards for the diagnosis of gastrointestinal inflammation in endoscopic biopsy samples from the dog and cat: a report from the World Small Animal V Association Gastrointestinal Standardization Group. *Journal of Comparative Pathology* 138(Suppl 1), S1-S43, 2008.
 66. Chow B, Hill SL, Richter KP, *et al.* Comprehensive comparison of upper and lower endoscopic small intestinal biopsy in cats with chronic enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 35(1):190-198, 2021.
 67. Sabattini S, Bottero E, Turba ME, *et al.* Differentiating feline inflammatory bowel disease from alimentary lymphoma in duodenal endoscopic biopsies. *Journal Small Animal of Practice* 57(8):396-401, 2016.
 68. Kiupel M, Smedley RC, Pfent C, *et al.* Diagnostic algorithm to differentiate lymphoma from inflammation in feline small intestinal biopsy samples. *Veterinary Pathology* 48(1):212-22, 2011.
 69. Waly NE, Gruffydd-Jones TJ, Stokes CR, *et al.* Immunohistochemical diagnosis of alimentary lymphomas and severe intestinal inflammation in cats. *Journal Comparative Pathology* 133(4):253-60, 2005.
 70. Stein TJ, Pellin M, Howard Steinberg H, *et al.* Treatment of feline gastrointestinal small-cell lymphoma with chlorambucil and glucocorticoids. *Journal of the American Animal Hospital Association* 46(6):413-7, 2010.
 71. Pope KV, Tun AE, McNeill CJ, *et al.* Outcome and toxicity assessment of feline small cell lymphoma: 56 cases (2000-2010). *Veterinary Medicine and Science* 29;1(2):51-62, 2015.
 72. Bandara S, Priestnall L, Chang YM, *et al.* Outcome of chronic inflammatory enteropathy in cats: 65 cases (2011-2021). *Journal Small Animal of Practice* 1, 2022.
 73. Makielski K, Cullen J, O'Connor A, *et al.* Narrative review of therapies for chronic enteropathies in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 33(1):11-22, 2019.
 74. Waly NE, Biourge V, Day MJ, *et al.* Use of a hydrolysed soya isolate-based diet in the management of chronic idiopathic inflammatory bowel disease and dietary hypersensitivity in cats. *Assiut Veterinary Medical Journal* 56:158-169, 2010.
 75. Kathrani A, Yen S, Swann JR, *et al.* The effect of a hydrolyzed protein diet on the fecal microbiota in cats with chronic enteropathy. *Scientific Reports* 17;12(1):2746, 2022.
 76. Groves E. Nutritional management of feline chronic enteropathy. *Companion Animal* 26(8), 2021.
 77. Villaverde C, Chandler M. Commercial vs Homemade Cat Diets: What you need to know. *Journal Feline Medicine and Surgery* 24(5):415-428, 2022.
 78. Agnew W, Korman R. Pharmacological appetite stimulation: rational choices in the inappetent cat. *Journal Feline Medicine and Surgery* 16(9):749-56, 2014.
 79. Poole M, Quimby JM, Hu T, Labelle D, *et al.* A double-blind, placebo-controlled, randomized study to evaluate the weight gain drug, mirtazapine transdermal ointment, in cats with unintended weight loss. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 42(2):179-188, 2019.
 80. Klaus JA, Rudloff E, Kirby R. Nasogastric tube feeding in cats with suspected acute pancreatitis: 55 cases (2001-2006). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 19, 337-346, 2009.
 81. Bazelle J, Threlfall A, Whitley N. Gastroprotectants in small animal veterinary practice - a review of the evidence. Part 1: cyto-protective drugs. *Journal Small Animal of Practice* 4, 2018.
 82. Satalo S, Ruetten M, Hartnack S, *et al.* The Effect of Orally Administered Ranitidine and Once-Daily or Twice-Daily Orally Administered Omeprazole on Intragastric pH in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29(3):840-6, 2015.
 83. Batchelor DJ, Devauchelle P, Elliott J, *et al.* Mechanisms, causes, investigation and management of vomiting disorders in cats: a literature review. *Journal Feline Medicine and Surgery* 15(4):237-65, 2013.
 84. Boukaache Y, Ferret ML, Delteil-Prévotat V, *et al.* Evaluation of the efficacy of transdermal administration of maropitant in managing vomiting in cats. *Open Veterinary Journal* 12(5):618-621, 2022.
 85. Schmitz SS. Value of Probiotics in Canine and Feline Gastroenterology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 51(1):171-217, 2021.
 86. Garcia-Mazcorro JF, Suchodolski JS, Jones KR, *et al.* Effect of the proton pump inhibitor omeprazole on the gastrointestinal bacterial microbiota of healthy dogs. *FEMS Microbiology Ecology* 80(3):624-36, 2012.
 87. Garcia-Mazcorro JF, Lanerie DJ, Dowd SE, *et al.* Effect of a multi-species synbiotic formulation on fecal bacterial microbiota of healthy cats and dogs as evaluated by pyrosequencing. *FEMS Microbiology Ecology*

- 78(3):542-54, 2011.
88. Marshall-Jones ZV, Baillon M-LA, Croft JM, *et al.* Effects of *Lactobacillus acidophilus* DSM13241 as a probiotic in healthy adult cats. *American Journal of Veterinary Research* 67(6):1005-12, 2006.
 89. Biagi G, Cipollini I, Bonaldo A, *et al.* Effect of feeding a selected combination of galacto-oligosaccharides and a strain of *Bifidobacterium pseudocatenulatum* on the intestinal microbiota in cats. *American Journal of Veterinary Research* 74(1):90-5, 2013.
 90. 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):240-5, 2012.
 91. Stewart A, Bolineck J. The use of novel formulation of budesonide as an improved treatment over prednisone for inflammatory bowel disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 11: 115, 1997.
 92. Kim C, Wouda RM, Borrego J, *et al.* Cyclophosphamide rescue therapy for relapsed low-grade alimentary lymphoma after chlorambucil treatment in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 23(10):976-986, 2021.
 93. Bottero E, Pierini A, Ruggiero P, *et al.* Gastroduodenal ulceration detected endoscopically in cats: retrospective study of 61 patients. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 24(10):e347-e352, 2022.
 94. Holloway A, Pivetta M, Rasotto R. Ultrasonographic and histopathological features in 8 cats with fibrotic small intestinal stricture. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 60(4):423-431, 2019.

FONDO SANITARIO ANMVI



PROTEGGI
LA TUA
SALUTE

ISCRIVITI
SUBITO!

Sono aperte le iscrizioni per

L'OPZIONE FINESTRA 2023

PER IL MEDICO VETERINARIO E LA SUA FAMIGLIA

 **ANMVI**
ASSOCIAZIONE NAZIONALE MEDICI VETERINARI ITALIANI

www.fondosanitarioanmvi.it