

CORNER DIAGNOSTICO

Medicina interna



PRESENTAZIONE CLINICA

Si tratta di un Bouledogue francese maschio intero di un anno; da sempre presenta numerosi episodi di diarrea (>15/die) con ematochezia e abbondante muco.

All'età di 9 mesi, in seguito a diversi trial dietetici senza risposta clinica, è stata impostata una terapia con enrofloxacin per circa 40 giorni; per mancata risoluzione del sintomo viene poi sottoposto ad esame endoscopico pandigestivo. Quest'ultimo rileva la presenza di reflusso gastro-esofageo e gastro-enterocolite cronica. L'esame istologico di stomaco, duodeno e colon mostra un infiltrato linfoplasmacellulare diffuso di severa entità.

Viene variata la terapia antibiotica con amoxicillina-acido clavulanico per 20 giorni e prescritta una dieta ad alto contenuto di fibre; il soggetto mostra una risposta solo parziale e transitoria alla terapia impostata.

Dopo circa due mesi viene riferito presso il nostro centro per persistenza della diarrea con ematochezia.

Risposte alle pagine successive

Selena Luperto, MedVet, MSc
Ospedale Veterinario San Francesco (Milano)

Gaia Vichi, MedVet, Dipl.ECVP
Consulente per il laboratorio BiEsseA,
a scil animal care / Antech company

Riccardo Ferriani, MedVet, GPCert (SAM), GPCert (Endo)
Ospedale Veterinario San Francesco (Milano),
Centro Specialistico Veterinario (Milano),
CDVet Laboratorio Analisi (Roma)

Il soggetto inoltre mostra disoressia, minore vitalità e episodi di rigurgito.

Alla visita clinica si osservano mucose pallide e uno scadente stato di nutrizione (BCS 2/9).

Domande

Considerando il segnalamento e la sintomatologia quale potrebbe essere il sospetto diagnostico?

La mancata risposta alla terapia antibiotica esclude che Enzo sia affetto da Colite Granulomatosa (CG)?

L'esame istologico è sufficiente per la diagnosi di GC?

SCEGLI LA TUA ECCELLENZA.

RISPOSTE E DISCUSSIONE

Le principali diagnosi differenziali comprendono patologie addominali extra-gastroenteriche (EPI, ipoadrenocorticismo eunatriemico eukaliemico, patologie epato-biliari, pancreatite) o patologie gastroenteriche primarie (GC, enteropatie infiammatorie non infettive, parassitosi, patologie infettive).

Si decide di sottoporre il soggetto ai seguenti esami:

- Esame delle feci mediante tecnica miniflotac su tre campioni fecali: negativo
- Esame emocromocitometrico: (Tabella 1)
- Profilo biochimico: lieve diminuzione delle proteine totali (p.t.: 5,2 g/dL (5,7-8 g/dL))
- cTLi: 36,40 mcg/L (5-35 mcg/L); Folati: 22 mcg/L (3-15 mcg/L); vitamina B12: 150 ng/L (150-611 ng/L)
- Test di stimolazione con ACTH: cortisolo post-ACTH 9,7 µg/L

L'indice CCECAI è 13.

L'anemia viene imputata a carenza di ferro secondaria alle perdite gastroenteriche croniche, confermata poi dal profilo sideremico (Tabella 2).

Si decide di ripetere un'endoscopia pandigestiva, che rivela: gastro-enteropatia moderata diffusa, severa colo-

Tabella 1 - Esame emocromocitometrico.		
		Intervallo di riferimento
RBC	4,9	5,65-8,87 M/μL
HCT	22	37,3-61,7 %
HGB	7	13,1-20,5 g/dL
MCV	44,9	61,6-73,5 fL
MCH	14,3	21,2-25,9 pg
MCHC	31,8	32,0-37,9 g/dL
RDW	28,2	13,6-21,7
RETIC%	5,6%	
RETIC	272	10,0-110,0 K/μL
nRBC/100 WBC	2	
Cellule nucleate	35,5	5,05-16,76 K/μL
WBC	34,8	5,05-16,76 K/μL
NEU	28,19	2,95-11,64 K/μL
BAND	0	
LYM	2,44	1,05-5,10 K/μL
MONO	3,48	0,16-1,12 K/μL
EOS	0,7	0,06-1,23 K/μL
BASO	0	0,00-0,10 K/μL
PLT	817	148-484 K/μL
Stima plt	aumentata	
Moderata anemia microcitica ipocromica rigenerativa, leucocitosi con neutrofilia e monocitosi, trombocitosi		

Tabella 2 - Profilo sideremico.

Ferro totale	13	77-163 µg/dL
Ferritina	108	29-151 ng/mL
UIBC	319	208-262 µg/dL
TIBC	332	339-412 µg/dL
Saturazione	3,9	28,6-41,1 %

patia iperemico-emorragica diffusa (Figura 1). Tale procedura viene inoltre condotta al fine di eseguire campionamenti biotici per esami istologico e colturale. Per quest'ultimo, viene utilizzata una pinza flessibile da 2,4mm pulita e precedentemente disinfettata mediante immersione in una soluzione contenente acido peracetico al 10%. Dopo il campionamento, la superficie della pinza (mantenuta con valve chiuse) viene detersa con soluzione fisiologica sterile. La biopsia viene poi prelevata con ago sterile, posta in una provetta contenente soluzione fisiologica sterile e spedita al laboratorio di analisi. L'esame istologico risulta compatibile con gastrite ed enterite cronica linfoplasmacellulare moderata, colite cronica ulcerativa di severa entità con componente infiammatoria prevalentemente istiocitica.

Sulle biopsie di colon sono inoltre eseguiti: colorazione PAS (Periodic Acid-Schiff) (campione positivo) (Figura 2), FISH (Fluorescent In-Situ Hybridization) (Tabella 3), ed esame colturale (Tabella 4). Sulla base dei riscontri è stata emessa diagnosi di colite granulomatosa con E. coli MDR (Multi Drug Resistance) in associazione a enteropatia infiammatoria cronica.

Sulla base della sensibilità antibiotica al E. coli isolato è stata impostata una terapia con cefovecina (8 mg/kg q14 gg SC per 5 volte), dieta casalinga (lonza di maiale, pa-

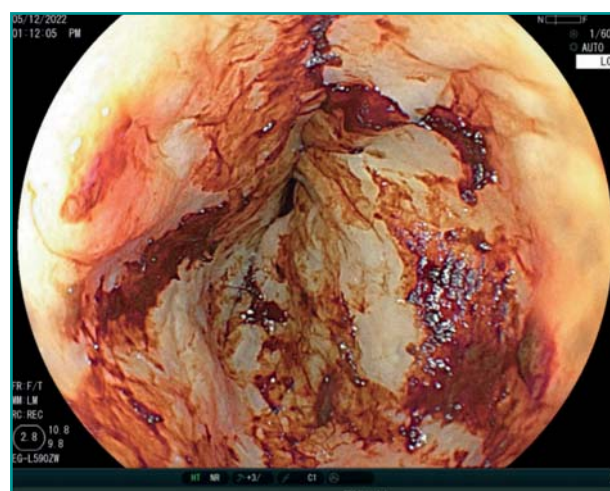


Figura 1 - Immagine endoscopica della mucosa colica che si presenta moderatamente discromica e edematosa; si notano inoltre aree ampie e multifocali di erosione superficiale.

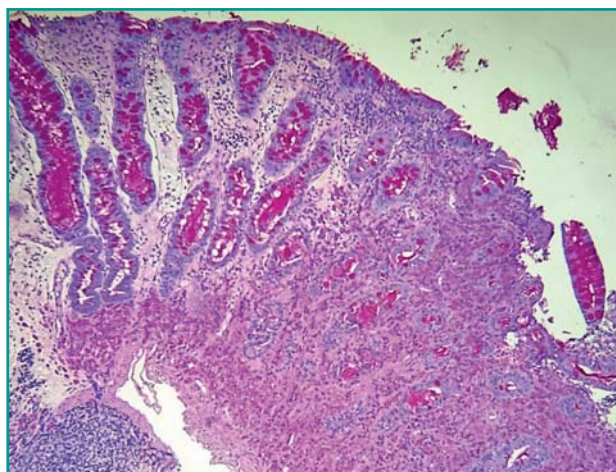


Figura 2 - Istologia del colon (colorazione PAS 10x). La superficie mucosale appare estesamente ulcerata e nella parte destra dell'immagine si osserva un abbondante infiltrato macrofagico nella lamina propria mucosale, con aspetto rosaceo del citoplasma dei macrofagi dato dalla presenza di materiale PAS-positivo (compatibile con la componente glicoproteica dalle pareti cellulari batteriche).

tata dolce, zucca, olio di semi) e somministrato ferro destrano per via intramuscolare (100 mg in singola somministrazione).

La GC è una patologia infiammatoria cronica caratterizzata da flogosi a carattere granulomatoso della mucosa, lamina propria e sottomucosa del colon e talvolta dell'ileo; è caratterizzata da un infiltrato istiocitico/macrofagico legato alla presenza di *E. coli* aderenti-invasivi (AIEC).¹

Questa patologia è descritta nei boxer, bouledogue francesi e altre razze del cluster dei mastini. In questi soggetti è presente una suscettibilità su base genetica che comporta l'incapacità dei macrofagi di eradicare gli *E. coli* intracellulari ed è quindi considerata una patologia non solo infettiva ma anche del sistema immunitario. È una patologia tipica di animali giovani (sotto i 3 anni) e spesso si presenta dai primi mesi di età.²

I segni clinici sono tipicamente correlabili a una patologia del grosso intestino con diarrea frequente, ematochezia e tenesmo; nei casi gravi può causare ipoalbuminemia, cachessia e crescita stentata.¹

Tabella 3 - FISH

<i>Clostridium perfringens</i>	Negativo
<i>Campylobacter jejuni</i>	Negativo
<i>E. Coli</i>	Evidenza di numerosi segnali positivi fluorescenti nel citoplasma dei macrofagi presenti nel corion della lamina propria

Tabella 4 - esame colturale su biopsia di colon.

Amoxicillina	R
Amoxicillina + acido clavulanico	R
Penicillina	R
Cefovecina	S
Ceftriaxone	S
Cefadroxil	R
Enrofloxacin	R
Flumequina	R
Marbofloxacin	R
Ciprofloxacina	I
Pradofloxacin	I
Doxiciclina	R
Gentamicina	R
Neomicina	I
Tetraciclina	R
Metronidazolo	R

R= Resistente I=Intermedio S=Sensibile

La diagnosi si ottiene mediante esame istologico con colorazione PAS (che permette di evidenziare, nel citoplasma dei macrofagi, il materiale PAS-positivo compatibile con la componente glicoproteica dalle pareti cellulari batteriche) e FISH, che riscontra segnali positivi per *E. coli* nei macrofagi in soggetti che presentano segni clinici compatibili.²

La remissione clinica e istopatologica si ottiene eradicando *E. coli* con terapia antibiotica di lunga durata (almeno 6-8 settimane).³

Gli antibiotici più comunemente utilizzati sono i fluoroquinoloni. Sono infatti descritti numerosi casi trattati con successo terapeutico; la loro efficacia è imputabile alla capacità di penetrare all'interno dei macrofagi.² È però riportato che la prevalenza di *E. coli* FQ-R (Fluoroquinoloni-Resistenti) e MDR è in costante aumento (fino al 62% dei casi) e che il trattamento empirico con enrofloxacin possa costituire un fattore di rischio nello sviluppo di resistenza acquisita.^{2,3}

Considerato anche il potenziale zoonosico è quindi sempre consigliato un uso giudizioso della terapia antimicrobica, che deve essere guidata da un esame colturale.² Attualmente non esistono procedure standard per eseguire un campionamento endoscopico per esame colturale da biopsia; per questo motivo, il risultato dell'esame deve comunque essere interpretato in modo critico. Nella scelta della terapia antibiotica è importante tenere conto della capacità dello stesso di penetrare all'interno dei macrofagi: tra questi vi sono il cloramfenicolo, rifampicina, tetracicline, trimetoprim-sulfamidici.^{2,3}

Le cefalosporine e i beta-lattamici non presentano buona efficacia intracellulare¹⁻²; tuttavia sono descritti alcuni casi di GC con *E. coli* MDR trattati con buon esito con cefalessina, cefovecina e amoxicillina-acido clavulanico sulla base dell'esame colturale.^{2,3}

In seguito alla terapia impostata il cane mostra ripresa del peso e dell'appetito, le feci appaiono formate/molli e l'ematochezia si presenta in modo saltuario (indice CBDAI 3).

BIBLIOGRAFIA

1. Manchester AC, Hill S, Sabatino B, *et al.* Association between Granulomatous Colitis in French Bulldogs and Invasive *Escherichia coli* and Response to Fluoroquinolone Antimicrobials. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27: 56-61, 2013.
2. Manchester AC, Dogan B, Guo Y, *et al.* *Escherichia coli*-associated granulomatous colitis in dogs treated according to antimicrobial susceptibility profiling. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 35:150-161, 2020.
3. Mueller M, Dahlem DP, Henrich M, *et al.* Favourable long-term outcome of granulomatous colitis involving two *Escherichia coli* strains with multiple antimicrobial resistances in a French bulldog in Germany. *Veterinary Report Case Report*. 4:e000296. <https://doi.org/10.1136/vetreccr-2016-000296>, 2016.