

Le malattie infiammatorie croniche intestinali nel cane: analisi retrospettiva di 19 casi

RIASSUNTO

Introduzione - Obiettivi del lavoro sono stati: effettuare valutazioni diagnostico-terapeutiche in cani con malattia infiammatoria cronica intestinale; effettuare correlazioni tra punteggi clinici, endoscopici e istologici; confrontare gli stessi parametri nei soggetti con patologia del piccolo intestino ipo- e normo-albuminemici.

Materiali e metodi - Le correlazioni tra i punteggi clinici, endoscopici ed istologici nei 19 cani sono state effettuate mediante test di Spearman; i confronti dei suddetti punteggi nei soggetti ipo e normo-albuminemici sono stati effettuati mediante test di Mann-Whitney; sono stati valutati i diversi trattamenti effettuati e il follow-up a 6 mesi dal termine della terapia.

Risultati - Le correlazioni tra punteggi clinici ed endoscopici e quelle tra punteggi endoscopici ed istologici sono risultate significative. Il confronto tra i diversi punteggi nei soggetti normo- e ipo-albuminemici non è stato significativo. In 15 casi su 19 la terapia è stata pienamente risolutiva; nei soggetti ipoalbuminemici è stato necessario un periodo più lungo di trattamento.

Conclusioni - Nonostante l'approccio diagnostico e terapeutico delle malattie infiammatorie croniche intestinali del cane risulti complesso, l'adozione di protocolli differenziati, a seconda della sede di lesione e dei rilievi di laboratorio, consente di ottenere risultati soddisfacenti.

INTRODUZIONE

L'acronimo IBD (*Inflammatory Bowel Disease*) viene utilizzato, sia in medicina umana che veterinaria, per definire un importante gruppo di patologie croniche, a carattere idiopatico, interessanti tutti i distretti del tratto gastroenterico e caratterizzate dalla presenza di cellule infiammatorie (linfociti, plasmacellule, eosinofili, neutrofili, macrofagi PAS-positivi) a livello mucosale. In relazione alla localizzazione anatomica e alla tipologia di infiltrato, le lesioni vengono classificate in: gastriti, duodeniti, coliti, gastro-duodeniti o enterocoliti linfoplasmacellulari, eosinofiliche, neutrofiliche e granulomatose.¹

Sebbene l'eziopatogenesi delle IBD rimanga ad oggi poco definita, si ritiene che alla base della malattia vi sia un disordine immunomediato associato alla compartecipazione di fattori ambientali (antigeni batterici e/o alimentari).²

In medicina umana è chiaramente riconosciuta nell'insorgenza delle IBD una predisposizione genetica, in particolare nei soggetti affetti da Morbo di Crohn per i quali è stata identificata un'anomalia del gene NOD2,³ ciò sembra verosimile in medicina veterinaria per la colite istiocitaria ulcerativa (HUC), segnalata con maggiore frequenza nel cane Boxer o in razze con comune origine ancestrale come il Bulldog Francese,⁴ per l'enteropatia proteino-disperdente del Basenji e del Lundehund, in cui è chiaramente riconosciuta una componente familiare.^{5,6} Secondo recenti ricerche il Pastore Tedesco, il Weimaraner, il Border collie e il Boxer sembrano maggiormente predisposti a sviluppare IBD.^{7,8}

Le manifestazioni cliniche possono variare in dipendenza della regione del tratto gastroenterico colpita e alla cronicità della patologia; esse sono rappresentate da diarrea cronica (più di 3 settimane), vomito, perdita di peso, modificazioni dell'appetito, muco e sangue nelle feci.⁹ Contrariamente all'uomo, le manifestazioni extraintestinali (oculari, renali e articolari) risultano scarsamente documentate.¹⁰

Nel cane, recenti ricerche evidenzerebbero quali fattori di prognosi riservata: localizzazione nell'intestino tenue associata a gravità del quadro endoscopico, evidenza di ipoalbuminemia e ipocobalaminemia, presenza di ascite o edemi periferici.¹¹

L'inserimento di ascite/edemi periferici, prurito, ipoalbuminemia e ipocobalaminemia nel sistema di valutazione clinica a punti denominato CIBDAI (*Canine Inflammatory Bowel Disease Activity Index*) fornisce uno strumento, il CCECAI (*Canine Chronic Enteropathy Clinical Activity Index*), non solo più utile, perché applicabile anche alle forme che rispondono alla terapia dietetica, ma anche più significativo ai fini terapeutici e prognostici.^{10,11}

**Massimo De Majo¹, Michela Pugliese¹,
Giuseppe Garufi², Antonino La Pietra¹,
Giuseppe Mazzullo³**

¹ Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria, Sezione di Medicina e Farmacologia, Università degli Studi di Messina

² Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria, Università degli Studi di Messina

³ Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria, Sezione di Anatomia Patologica, Università degli Studi di Messina

"Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 09/01/2012 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 13/06/2012".

Obiettivi della presente nota, in un gruppo di cani di proprietà con malattia infiammatoria cronica intestinale, sono stati:

- descrivere gli aspetti clinico-diagnostici, il trattamento e il follow-up terapeutico;
- effettuare correlazioni tra valutazioni cliniche, endoscopiche e istologiche;
- confrontare gli stessi parametri nei soggetti con patologia del piccolo intestino ipo- e normo-albuminemici.

MATERIALI E METODI

Sono state esaminate 19 cartelle cliniche di soggetti affetti da gastro-enteropatia infiammatoria cronica, riferiti all'Ospedale Veterinario Didattico dell'Università di Messina.

I criteri di inclusione prevedevano: presenza di segni clinici riferibili a gastro-enterite cronica da almeno 3 settimane, mancata risposta alla sola terapia dietetica e/o antibiotica effettuata per almeno 3 settimane, evidenziazione istologica di infiltrato infiammatorio a livello di stomaco e/o piccolo intestino e/o colon, esclusione di altre possibili cause mediante test di diagnostica collaterale (insufficienza pancreatica esocrina, parassitosi intestinali, infezioni, neoplasie). Le modificazioni dietetiche riferite erano basate su diete commerciali con nuova fonte proteica; gli antibiotici più frequentemente utilizzati erano stati associazioni spiramicina-metronidazolo e amoxicillina-ac. clavulanico. A nessuno dei soggetti erano stati somministrati corticosteroidi o altri farmaci immunosoppressori.

A tutti i soggetti era stato assegnato il punteggio

CIBDAI e, successivamente, a seguito dell'inserimento di ipoalbuminemia, ascite/edemi periferici e prurito, è stato retrospettivamente assegnato il punteggio CCECAI (Fig. 1). Le indagini di laboratorio includevano: esame emocromocitometrico, profilo biochimico completo, valutazione del tripsinogeno sierico (TLI), Folati e Vit. B₁₂, analisi delle urine ed esame parassitologico fecale completo (inclusa ricerca per *Giardia* spp.).

Alcuni soggetti erano stati sottoposti ad esame radiologico ed ecografico, ciò sia perché ritenuti utili nell'iter diagnostico sia per la valutazione della struttura intestinale. A seconda delle caratteristiche della diarrea era stata effettuata una gastro-duodenoscopia, in caso di lesione probabile del piccolo intestino e una retto-colonscopia in caso di supposta lesione del grosso intestino. In due soggetti, con segni riferibili ad interessamento diffuso del tubo digerente, erano state condotte entrambe le procedure. Tutte le endoscopie erano state realizzate dallo stesso operatore. Alla valutazione endoscopica veniva attribuito un punteggio: mucosa normale [0]; mucosa leggermente friabile ed edematosa [1]; mucosa friabile con punteggiature superficiali biancastre [2]; mucosa facilmente friabile e sanguinante, con erosioni visibili, aspetto granuloso e scarsamente distendibile alla insufflazione [3].¹¹

Biopsie multiple venivano sempre effettuate a livello di fondo e corpo gastrico, antro pilorico e duodeno discendente, in corso di gastro-duodenoscopia; da retto, colon discendente, trasverso e ascendente in corso di retto-colonscopia. I preparati biotici venivano fissati in formalina tamponata al 10% ed inclusi in paraffina. Sezioni istologiche

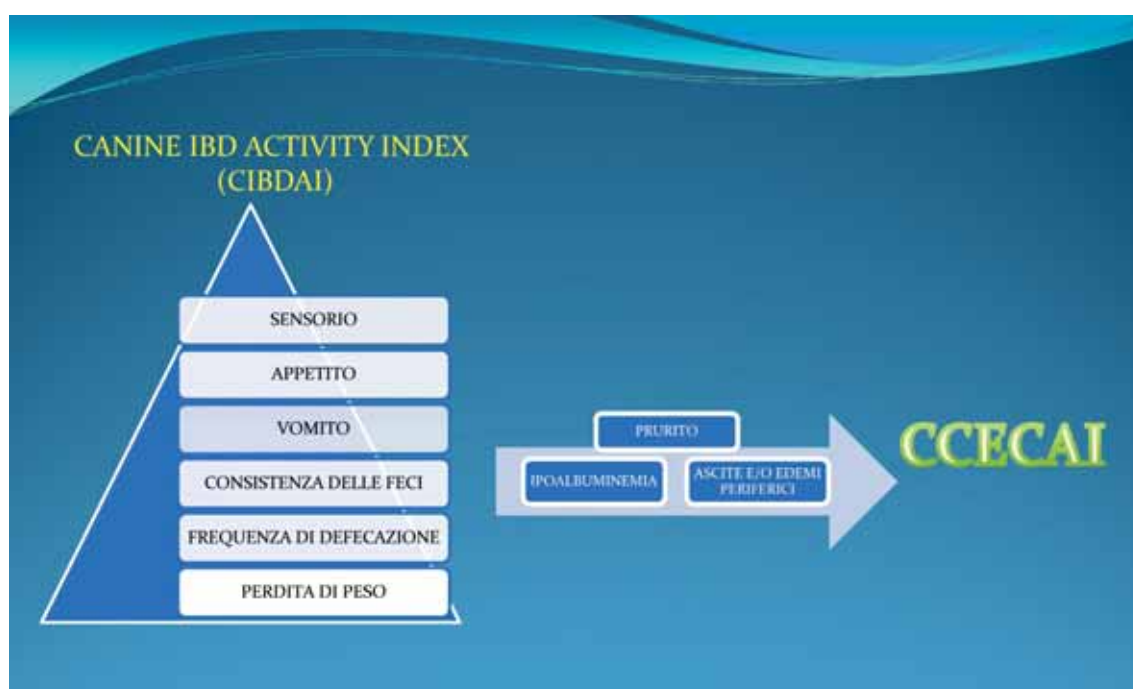


FIGURA 1 - Parametri di valutazione CCECAI (modificato da Allenspach K et al., 2007).

di 3-4 μ venivano colorate con Ematossilina-Eosina e PAS. I criteri per la valutazione istopatologica comprendevano: architettura e aspetto generale dei tessuti, tipologia e distribuzione delle popolazioni infiammatorie e, conseguentemente, le modificazioni venivano valutate di grado normale [0], lieve [1], moderato [2] o grave [3]. Un minimo di 3 campioni biotici per ogni distretto organico e più sezioni di questi venivano osservate istologicamente, considerando almeno un campione biotico che comprendesse anche la *muscularis mucosae*. Le lesioni identificate come lievi erano caratterizzate dalla presenza di infiltrato cellulare di origine infiammatoria, senza modificazione dell'architettura o immaturità dell'epitelio mucosale. Le lesioni moderate erano rappresentate da infiltrato cellulare infiammatorio accompagnato da immaturità dell'epitelio mucosale e/o necrosi epiteliale solitaria. Le lesioni identificate come gravi presentavano infiltrato cellulare accompagnato da necrosi epiteliale multifocale o distorsione architetturale massiva associata a presenza di cellule mature.^{12,13}

Tutti i soggetti erano stati sottoposti a trattamento farmacologico in relazione alla localizzazione del problema, in relazione alla gravità dei punteggi e alla presenza di ipoalbuminemia. Per tutti veniva contestualmente prescritta anche una dieta con nuova fonte proteica o con proteina idrolizzata, spiegando ai proprietari l'importanza della stessa e del suo mantenimento nel tempo.

Un follow up mensile è stato effettuato fino a 6 mesi dalla fine della terapia farmacologica valutando presenza o meno di sintomatologia clinica e regime alimentare adottato.

Venivano considerati in remissione gli animali esenti da sintomi clinici fino alla fine del periodo di follow up, con sintomi clinici intermittenti i soggetti che presentavano recidiva dei sintomi nell'arco temporale di 2 settimane e con patologia non controllata gli animali rimasti sintomatici anche durante la terapia.

Mediante test di Spearman è stata valutata la correlazione tra i punteggi CCECAI, endoscopico e istologico; il confronto tra i punteggi CCECAI, endoscopico e istologico nei soggetti con duodenopatia ipoalbuminemici e normo-albuminemici è stato effettuato mediante test di Mann-Whitney. La significatività è stata considerata per $P \leq 0,05$.

RISULTATI

I risultati sono riassunti in Tabella 1.

Segnalamento e rilievi clinici

L'età media dei soggetti era di 5,2 anni (4 mesi - 14 anni), 9 maschi e 10 femmine, 16 di razza pura (1 West Highland White Terrier, 1 Cavalier King Charles Spaniel, 1 Boxer, 2 York-shire Terrier, 4 Pastor Tedesco, 1 Golden Retriever, 1 Rottweiler, 1

Bracco Tedesco, 1 Alano, 1 Barbone, 1 Siberian Husky, 1 Cocker Spaniel).

L'indice medio relativo al CCECAI era di 6,8; 5 soggetti erano classificati con IBD di grado lieve (punteggio 4-5), 9 con IBD moderata (6-8), 4 con grave IBD (9-11) ed 1 con IBD molto grave (≥ 12). La durata media dei segni clinici prima della diagnosi era di 7,7 settimane (3-12 settimane).

Rilievi di laboratorio

Anomalie relative al profilo ematologico venivano rilevate in 10/19 soggetti (52,6%). In 2 soggetti (10,5%) era presente anemia rigenerativa (media PCV = 23,5%, reticolociti = 8,2%). In 7 animali (36,8%) era presente leucocitosi, neutrofilia (media 20,78 cell/ μ l) in 6 cani (31,5%), neutropenia (media 2,8 cell/ μ l) in 2 (10,5%), trombocitosi (media 570 cell/ μ l) in 2 (10,5%), trombocitopenia (media 110 cell/ μ l) in 3 (15,7%).

Anomalie del profilo biochimico venivano rilevate in 13/19 casi (68,4%). L'alanina aminotransferasi (ALT) era elevata in 8 soggetti (42,1%), la Fosfatasi Alcalina (FA) in 3 (15,7%), la GGT (gammaglutamil transpeptidasi) in 1 (5,2%). Era presente ipotrigliceridemia in 3 casi (15,7%) e ipocolesterolemia in 2 (10,5%); ipoalbuminemia (range 0,9-1,5 g/dl; v.n. 2,5-4,4 g/dl) era presente in 6 cani (31,5%). Una ipocalcemia, evidenziata in un solo soggetto, era poi risultata normale effettuando la correzione con la concentrazione dell'albumina sierica. I folati risultavano aumentati in 1 solo caso (range 7-17 ng/ml), mentre in 2 soggetti si presentavano diminuiti così come la cobalamina (media 135 pg/ml; v.n. 225-860 pg/ml), il TLI rientrava nei limiti di normalità in tutti i soggetti (range 8,5-35 μ g/l). L'esame delle urine non evidenziava alcuna anormalità.

Esame endoscopico

In 12 soggetti era stata effettuata solo una gastro-duodenoscopia; in 5 soggetti solo una retto-colonscopia; in 2 entrambi gli esami. Lesioni mucosali erano state visualizzate in 14 soggetti.

Il punteggio medio dei soggetti era di 1,6; nei 2 soggetti sottoposti a valutazione completa del tubo digerente era stato considerato il punteggio medio tra duodeno e colon; 2 soggetti presentavano alterazioni lievi, 6 moderate e 6 gravi (Figg. 2, 3, 4, 5).

Esame istopatologico

L'esame istopatologico aveva consentito di effettuare diagnosi di enterite linfo-plasmacellulare in 14 soggetti, di cui 12 a carico solo del duodeno e 2 con localizzazione anche al colon; 2 duodeniti eosinofiliiche e 3 HUC. Un caso di duodenite linfoplasmacellulare presentava una grave linfangectasia secondaria. Il punteggio medio era di 1,8; nei 2 soggetti con lesione a carico di duodeno e colon era stato considerato il punteggio medio.

TABELLA I
Diagnosi, CCECAI, punteggi endoscopici e istologici, rilievi ematologici e biochimici, e trattamenti terapeutici nei 19 casi esaminati

N	Soggetti	Diagnosi	CCECAI	Punteggio endoscopia	Punteggio istologia	Rilievi ematologici	Rilievi biochimici	Terapia
1	Siberian Husky, F, 13 aa	LPCd	8	2	2	Leucocitosi	Ipoalbuminemia, > AST, < Colesterolo, < Trigliceridi	Prednisone Metronidazolo
2	Yorkshire, F, 12 aa	LPCd-c	10	3	2	Anemia rigenerativa, Leucocitosi, neutrofilia		Prednisone Metronidazolo Sulfasalazina
3	Bracco tedesco, M, 4 aa	LPCd	8	2	2	Leucocitosi, neutrofilia, Trombocitopenia	> ALT, < Trigliceridi	Prednisone Metronidazolo
4	Pastore tedesco, M, 5 aa	LPCd	6	2	2		> ALT	Prednisone Metronidazolo
5	Pastore tedesco, F, 8 aa	LPCd	8	0	2			Prednisone
6	Barbone, M, 6 aa	LPCd	3	0	1	Trombocitopenia	>ALT; > AST	Prednisone
7	Rottweiler, M, 6 aa	LPCd	9	2	2	Leucocitosi, neutrofilia	Ipoalbuminemia, >ALT, >FA	Prednisone Metronidazolo
8	Golden Retriever, M, 11 aa	LPCd	13	3	3	Neutropenia	> ALT, >γGT	Prednisone Metronidazolo
9	Yorkshire, F, 14 aa	LPCd-c	7	1	2	Anemia rigenerativa, Leucocitosi, neutrofilia		Prednisone Sulfasalazina
10	Pastore tedesco, F, 5 aa	LPCd	7	3	2		Ipoalbuminemia	Prednisone Metronidazolo
11	Pastore tedesco, F, 6 aa	LPCd	5	3	2		Ipoalbuminemia	Prednisone Metronidazolo
12	Meticcio, F, 5 aa	LPCd + linf.	11	3	2	Leucocitosi, neutrofilia, Trombocitosi	Ipoalbuminemia, > ALT, > FA, < Folati, < vit. B ₁₂	Prednisone Metronidazolo dopo Ciclosporina dopo Metotrexato
13	Meticcio, M, 7 aa	LPCd	5	0	2			Prednisone
14	Alano, M, 1 aa	EEd	4	0	1	Neutropenia, Trombocitopenia	< Colesterolo, < Trigliceridi, > Folati	Prednisone Prednisone
15	Cocker spaniel, F, 6 aa	LPCd	9	2	2		Ipoalbuminemia, >ALT, >FA, < Trigliceridi < Folati, < vit. B ₁₂	Metronidazolo
16	Boxer, M, 10 mesi	HUC	6	2	2		> ALT	Prednisone Sulfasalazina Enrofloxacin
17	Cavalier King Charles Spaniel, M, 4 mesi	HUC	3	1	2			Prednisone Enrofloxacin
18	West Highland White Terrier, F, 3 aa	HUC	5	3	3			Prednisone Sulfasalazina dopo Doxyciclina
19	Meticcio, F, 4 aa	EEd	2	0	1	Leucocitosi, neutrofilia, Trombocitosi		Prednisone

Legenda: LPCd Duodenite linfoplasmacellulare; LPCd-c duodenite e colite linfoplasmacellulare; linf. linfangectasia; EEd duodenite eosinofila; HUC colite istiocitaria ulcerativa.

Analisi statistica

L'indice CCECAI è risultato significativamente correlato con il punteggio endoscopico ($P = 0,012$), mentre nessuna correlazione ($P = 0,20$) è stata riscontrata con il punteggio istologico. La correlazione tra i punteggi endoscopici e quelli istologici è risultata molto significativa ($P = 0,007$). Non è risultato significativo il confronto dei pun-

teggi clinici tra i soggetti con patologia del piccolo intestino ipoalbuminemici (n. 6) e normo-albuminemici (n. 6) con $P = 0,11$, così come il confronto tra i punteggi della valutazione endoscopica ($P = 0,10$) e della valutazione istologica ($P = 0,22$).

Terapia

I trattamenti prevedevano l'utilizzo di uno o più



FIGURA 2 - Enterite linfoplasmocitaria con normale aspetto endoscopico. L'osservazione della mucosa attraverso mezzo liquido consente l'apprezzamento dei villi intestinali.



FIGURA 3 - Enterite linfoplasmocitaria con evidenza di erosioni a carico della mucosa.



FIGURA 4 - **A)** Enterite linfoplasmocitaria associata a linfangectasia. La mucosa si presenta con aspetto granuloso. **B)** Sulla superficie della mucosa è evidente una essudazione biancastra dovuta alla presenza di linfa.

farmaci in associazione al trattamento dietetico, che veniva consigliato per un periodo di almeno 4 mesi. Nei 16 casi di interessamento del piccolo intestino veniva prescritto prednisone (1-2 mg/kg/BID *per os* per un periodo variabile di 2-3 mesi con dosaggio scalare), in 10 di questi in associazione a metronidazolo (10-20 mg/kg/BID *per os* per 1 mese). Nei 2 casi in cui era rilevabile concomitante interessamento del colon, veniva somministrata anche sulfasalazina (10-20 mg/BID *per os* per 2 mesi).

In 1 caso di HUC venivano prescritti prednisone e sulfasalazina; negli altri 2 anche enrofloxacin (5 mg/kg/SID *per os* per 4 settimane).

In un soggetto (n. 18) con HUC e coesistente Ehrlichiosi, la terapia con doxiciclina (10 mg/kg/SID/1 mese), effettuata dopo l'iniziale terapia con prednisone e sulfasalazina, risultava pienamente risolutiva della sintomatologia clinica.

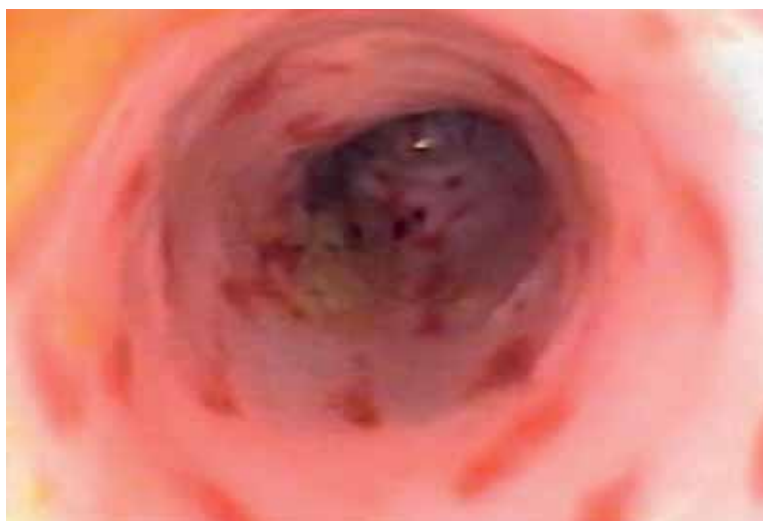


FIGURA 5 - Colite istiocitaria ulcerativa con numerose lesioni a carattere ulcerativo evidenti a livello di tutto il colon discendente.

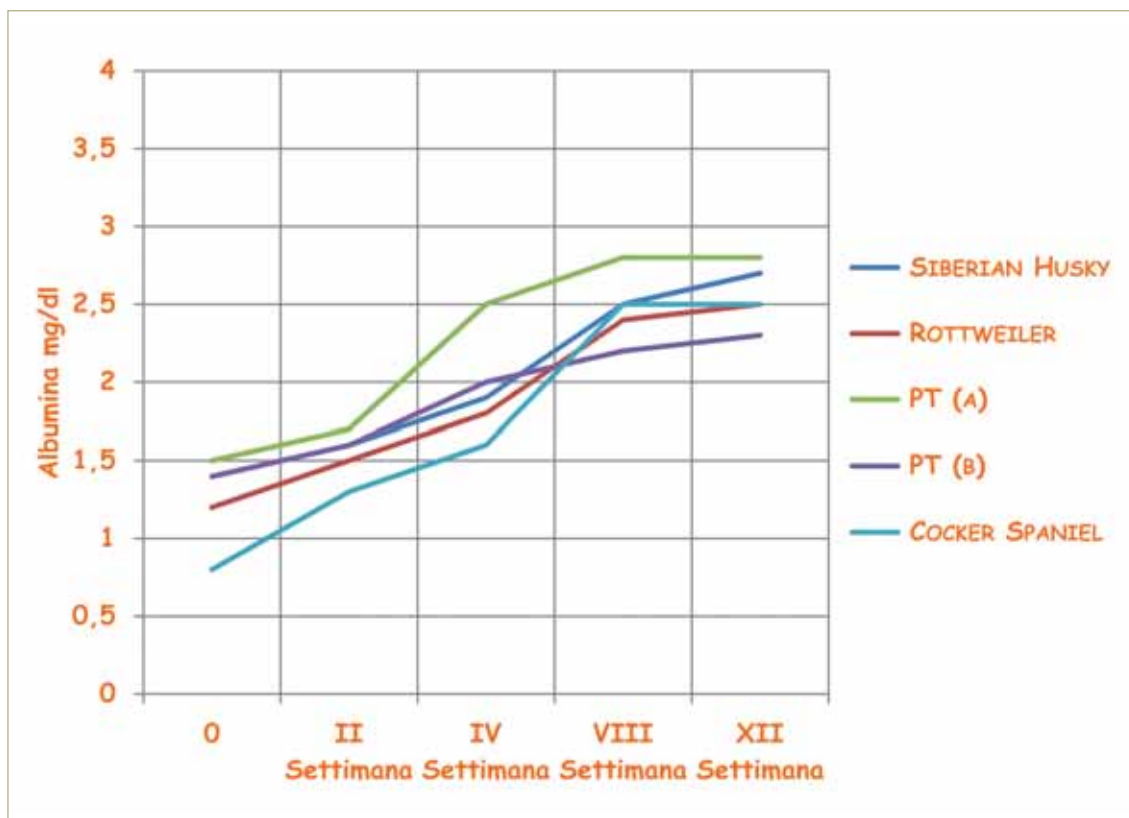


FIGURA 6 - Variazioni dell'albuminemia in 5 soggetti ipoalbuminemici in terapia con prednisone.

Nei soggetti con ipoalbuminemia, nella prima settimana di trattamento si somministrava per os soluzione aminoacidica per uso parenterale (Freamine 8,5%, Baxter, 250 ml SID o BID). Una bassa concentrazione dell'albumina sierica è stata riscontrata in quei pazienti che hanno presentato una più lenta scomparsa dei segni clinici e che, pertanto, hanno necessitato di un periodo di trattamento pari o superiore a 3 mesi (Fig. 6). In un caso (n. 12), con grave ipoalbuminemia e linfangectasia, poiché il paziente non rispondeva alla terapia con prednisone e metronidazolo protratta per 4 settimane, veniva effettuato prima un trattamento di 45 giorni con ciclosporina (5 mg/kg/SID per os) e successivamente, data la mancanza di risposta, si passava alla somministrazione di metotrexato (0,6 mg/kg/settimana) per via i.m. per tre somministrazioni, ottenendo la scomparsa dell'ascite già dopo 1 settimana dalla prima somministrazione e l'incremento dell'albumina sierica nel successivo periodo di mantenimento con prednisone.

Nei 2 casi in cui si rilevava diminuzione della concentrazione sierica di cobalamina, la si somministrava per via i.m. alla dose di 500-1000 µg ogni 7 gg. fino alla normalizzazione dei valori, cioè dopo 6-8 settimane dall'inizio della terapia immunosoppressiva.

Follow up

Dei 19 soggetti esaminati, due sono deceduti per problemi extraintestinali (emangiosarcoma; pato-

logia cardiaca), altri due, non ipoalbuminemici ma affetti da patologia non controllata, venivano sottoposti ad eutanasia. I rimanenti 15 soggetti venivano considerati in remissione. In tutti questi soggetti è stata mantenuta per tutto il periodo la dieta prescritta.

DISCUSSIONE

I dati relativi ai rilievi clinici, di laboratorio e al follow up sono parzialmente in accordo con quanto già riportato da altri autori.^{1,10}

Non sono state analizzate predisposizione di sesso, età o razza, anche se è interessante segnalare come la HUC sia stata riscontrata in due razze mai precedentemente segnalate (West Highland White Terrier e Cavalier King Charles Spaniel) e che dei 4 soggetti di razza Pastore Tedesco, due avevano lo stesso padre.

Sono state rilevate alcune modificazioni ematochimiche aspecifiche ma correlabili alla patologia. L'anemia rigenerativa, non associata a ipofolatemina o a ipocobalaminemia, rilevata in 2 soggetti che presentavano interessamento del grosso intestino, potrebbe essere ricondotta alla presenza di ematochezia. La neutrofilia e la leucocitosi con presenza di neutrofili *band* sono state evidenziate in soggetti condotti a visita dopo un lungo periodo di tempo dalla comparsa della sintomatologia. La trombocitosi, osservata in 2 casi, rappresenta nel-

l'uomo una delle manifestazioni più frequenti di IBD extraintestinale; essa appare direttamente proporzionale allo stadio evolutivo della malattia ed è correlata alla diminuzione dell'emivita delle piastrine con aumento del turnover cellulare.^{14,15} Nella nostra casistica è stata identificata nei soggetti affetti da enterite linfoplasmacellulare, che presentavano all'esame istopatologico e alla valutazione clinica i punteggi più elevati.

La trombocitopenia, sia nel cane quanto nell'uomo, è considerata un reperto casuale, nonostante, alla base della sua insorgenza, possa esservi un'origine immunologica.¹⁶

L'incremento di alcuni enzimi epatici, riscontrato con maggiore frequenza per la ALT in soggetti affetti da gastroduodenite, viene ricondotto da alcuni autori ad affezioni infiammatorie subcliniche del sistema epatobiliare per interessamento ascendente del fegato.¹⁷

La mancanza di una differenza significativa tra i criteri di valutazione della patologia in cani con interessamento del tenue con e senza ipoalbuminemia, seppur da noi testata in un piccolo numero di soggetti, indicherebbe come il reperto laboratoristico sia indipendente dalla gravità del quadro clinico, endoscopico ed istologico; proprio per quanto concerne il CCECAI, tale risultato dimostrerebbe la non necessaria coesistenza dell'ipoalbuminemia con più sintomi rientranti nel sistema a punti o con l'elevata gravità di quelli presenti. Ancora, se il quadro endoscopico di linfangectasia è indicativo di una forma proteino-disperdente, la severità delle lesioni endoscopiche può non correlarsi ad una ipoproteinemia.

Relativamente alla correlazione significativa tra il punteggio clinico e quello endoscopico, questa sembra coerente con l'osservazione emersa anche in una recente casistica: i soggetti con quadro endoscopico e segni clinici più gravi, riferibili a patologia del piccolo intestino, mostrano una prognosi da riservata a infausta.¹¹ La correlazione tra quadri endoscopici e istologici non è sempre evidenziabile perché soggetta a variabili soggettive (endoscopista/istopatologo) e tecniche (qualità delle biopsie).

A differenza di quanto riportato da Allenspach nel 2007, che considera l'ipocobalaminemia un indicatore di risposta negativa alla terapia, i 2 soggetti con bassi livelli di vit. B₁₂ hanno risposto, seppur con tempi più lunghi, alla terapia.

Per un approccio corretto della gestione delle IBD è opportuno considerare quale punto di partenza l'intervento sulla dieta (nuova fonte proteica o proteine idrolizzate), mentre i corticosteroidi rappresentano il trattamento d'elezione, particolarmente nella fase di induzione; il loro utilizzo è strettamente connesso alle proprietà immunosoppressive.^{2,18} Nei casi più gravi, o quando i farmaci corticosteroidi sono responsabili di effetti collaterali troppo marcati, è consigliata l'associa-

zione di altri immunosoppressori come l'azatioprina, ciò allo scopo di effettuare una terapia più aggressiva riducendo il dosaggio degli steroidi.^{19,20} Un'altra molecola che presenta una buona efficacia in cani affetti da IBD e refrattari alla terapia corticosteroidica è la ciclosporina, agente regolatore dei linfociti T.²¹

I trattamenti antibiotici sono raccomandati per l'importanza degli antigeni batterici nella patogenesi dell'infiammazione, il metronidazolo è frequentemente utilizzato anche in considerazione dei suoi effetti antiprotozoari e immunomodulanti.^{22,23}

L'enrofloxacin, anche se da noi non utilizzata quale unico farmaco nel trattamento dell'HUC, è da considerare farmaco d'elezione; il successo è correlato all'azione primaria contro gli agenti infettivi, che, come recentemente dimostrato, sembrano i veri responsabili della patologia.^{24,25}

Relativamente al caso di HUC in cui è stata involontariamente ottenuta una risposta terapeutica con la doxiciclina, è stata considerata, oltre all'attività microbica, la dimostrata capacità di inibire la sintesi di ossido nitrico (NO) riscontrato in elevate quantità a livello del colon di soggetti con infiammazione cronica.^{26,27}

In casi di colite linfoplasmocitaria lieve o moderata, l'utilizzo della sulfasalazina, efficace inibitore della sintesi delle prostaglandine, è da considerare prima dell'impiego dei corticosteroidi.²⁸ L'utilizzo in associazione, nei 2 casi riportati, è stato determinato dalla coesistente infiltrazione infiammatoria anche del piccolo intestino. Si deve però ricordare che la cheratocongiuntivite secca rappresenta una possibile complicità dell'utilizzo di tale farmaco.

Relativamente al metotrexato, antimetabolita dell'acido folico con potere antinfiammatorio e immunosoppressivo, di cui si è trovata in bibliografia una unica segnalazione in un soggetto con enteropatia proteino-disperdente secondaria ad enterite linfoplasmacellulare²⁹, la carenza di dati relativi al suo utilizzo in un congruo numero di soggetti refrattari agli altri immunosoppressori deve far considerare con prudenza ogni valutazione sul suo impiego.

È possibile concludere che, nonostante l'approccio diagnostico delle malattie infiammatorie croniche intestinali del cane risulti complesso e solo di recente standardizzato¹³, e che devono potersi escludere correttamente altre forme croniche responsive a modificazioni dietetiche o terapia antibiotica non considerando solo il criterio istopatologico, l'adozione di protocolli differenziati, sulla base della sede di lesione e dei rilievi di laboratorio, consente di ottenere risultati soddisfacenti.

Parole chiave

Malattia infiammatoria cronica intestinale, cane, diagnosi, terapia, ipoalbuminemia.

■ **Canine inflammatory bowel diseases: retrospective considerations on 19 cases**

Summary

Introduction - Aim of the study was: to evaluate diagnostic and therapeutic features, and to search correlations between clinical, endoscopic and histological scoring in dogs with chronic inflammatory bowel diseases. Such parameters were evaluated in dogs with normo-albuminemia versus hypoalbuminemic ones with small intestinal pathology.

Materials and methods - Statistical analyses were performed to evaluate correlations between clinical, endoscopic and histological scores on 19 cases; therapy history and six months follow up data were reported.

Results - Clinical and endoscopic scores and endoscopic and histological scores were significantly associated. No differences were found between clinical, endoscopic and histological scores in normo-albuminemic and hypoalbuminemic dogs. Fifteen dogs responded to the treatments, hypoalbuminemic patients needed prolonged therapy.

Conclusion - In spite of difficulties about diagnostic and therapeutic features of canine inflammatory bowel diseases, treatment trials according to clinical as well as clinicopathological variables allow good results.

Key words

Inflammatory bowel disease, dog, diagnosis, therapy, hypoalbuminemia.

BIBLIOGRAFIA

- Jergens AE, Moore FM, Haynes JS, Miles KG: Idiopathic inflammatory bowel disease in dogs and cats: 84 cases (1987-1990). *JAVMA* 201 (10):1603-1608, 1992.
- German AJ, Hall EJ, Day MJ: Chronic Intestinal Inflammation and Intestinal Disease in Dogs. *J Vet Intern Med* 17:8-20, 2003.
- Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, et al: Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 411:599, 2001.
- Churcher RK e Watson ADJ: Canine histiocytic ulcerative colitis. *Aust Vet J* 5(10):710-713, 1997.
- Krungen HJ: Giant hypertrophic gastritis of Basenji dogs. *Vet Pathol* 14(1):19-28, 1977.
- Flesjå K, Yri T: Protein-losing enteropathy in the Lundehund. *J Small Anim Pract* 18(1):11-23, 1977.
- Kathrani A, House A, Catchpole B, Murphy A et al: Polymorphisms in the TLR4 and TLR5 gene are significantly associated with inflammatory bowel disease in German shepherd dogs. *PLoS One* 5(12):15740, 2010.
- Kathrani A, Werling D, Allenspach K. Canine breeds at high risk of developing inflammatory bowel disease in the south-eastern UK. *Vet Rec. Sep. 27* (Epub ahead of print), 2011.
- Guillford WG: Idiopathic inflammatory bowel diseases. In: Strombeck's Small Animal Gastroenterology. Philadelphia, W.B. Saunders Co, pp 451-483, 1996.
- Jergens AE: Clinical assessment of disease activity for canine inflammatory bowel disease. *J Am Anim Hosp Assoc* 40(6):437-45, 2004.
- Allenspach K, Wieland B, Grone A, Gashen F: Chronic Enteropathies in Dogs. Evaluation of Risk Factors for Negative Outcome. *J Vet Intern Med* 21:700-708, 2007.
- Day MJ, Bilzer T, Mansell J, et al. Histopathological standards for the diagnosis of gastrointestinal inflammation in endoscopic biopsy samples from dog and cat: A report from the World Small Animal Veterinary Association Gastrointestinal Standardization Group. *J Comp Path* 137:S1-S43, 2008.
- Washabau RJ, Day MJ, Willard MD, Hall EJ et al: Endoscopic, biopsy, and histopathologic guidelines for the evaluation of gastrointestinal inflammation in companion animals. *J Vet Intern Med* 24:10-26, 2010.
- Talstad I, Rootwelt K, Gjone E: Trombocytosis in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 8, 135, 1973.
- Heits F, Stahl M, Ludwig D, Stange EF, Jelkmann W. Elevated serum thrombopoietin and interleukin-6 concentrations in thrombocytosis associated with inflammatory bowel disease. *J Interferon Cytokine Res*, 19:757-760: 1999.
- Ridgway J, Jergens AE, Niyo Y: Possible causal association of Idiopathic Inflammatory Bowel Disease with thrombocytopenia in the dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 37:65-74, 2001.
- Craven M, Simpson JW, Ridyard AE, Chandler ML: Canine Inflammatory Bowel Disease: retrospective analysis of diagnosis and outcome in 80 cases (1995-2002). *Journal Small Animal Practice* 45:336-342, 2004.
- Malewska K, Rychlik A, Nieradka R, Kander M. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD) in dogs and cats. *Pol J Vet Sci* 14(1):165-71, 2011.
- Magne ML: Canine lymphocytic-plasmacytic enteritis. In: Kirk's current veterinary therapy X. Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1989, pp 922-926.
- Tams T.R.: Chronic Diseases of the Small Intestine. In: Handbook of Small Animal Gastroenterology. Saunders, 2003, pp 211-250.
- Allenspach K, Rüfenacht S, Sauter S, Gröne A et al: Pharmacokinetics and clinical efficacy of cyclosporine treatment of dogs with steroid-refractory inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med* 20(2):239-44, 2006.
- Saxena A, Chugh S, Vinayak VK: Modulation of host immune responses by metronidazole. *Ind J Med Res* 81:387, 1985.
- Jergens AE, Crandell J, Morrison JA, Deitz K, Pressel M, Ackermann M, Suchodolski JS, Steiner JM, Evans R. Comparison of oral prednisone and prednisone combined with metronidazole for induction therapy of canine inflammatory bowel disease: a randomized-controlled trial. *J Vet Intern Med*. 24(2):269-77, 2010.
- Hostutler RA, Luria BJ, Johnson SE, Weisbrode SF et al: Antibiotic-Responsive Histiocytic Ulcerative Colitis in 9 Dogs. *J Vet Intern Med* 18:499-504, 2004.
- Davies DR, O'Hara AJ, Irwin PJ, Guillford WG: Successful management of histiocytic ulcerative colitis with enrofloxacin in two Boxer dogs. *Austr Vet J* 82, 58-61, 2004.
- Amin AR, Attur MG, Thakker GD, Patel PD et al: A novel mechanism of action of tetracyclines: effects on nitric oxide synthesis. *Proc Natl Acad Sci* 93:14014-14019, 1996.
- Enocksson A, Lundberg JO, Weitzberg E, Norby-Teglund A et al: Rectal Nitric Oxide Gas and stool cytokine levels during the course of infectious gastroenteritis. *Cl Diagn Lab Imm* 11(2): 250-254, 2004.
- Marks SL: Management of Canine Inflammatory Bowel Disease. *The Compendium* 20(3):317-330, 2004.
- Yuki M, Sugimoto N, Takahashi K, Otsuka H et al: A case of protein-losing enteropathy treated with methotrexate in a dog. *J Vet Med Sci* 68(4):397-9, 2006.