

Enteropatia cronica dieto- e immuno-responsiva nel cane: aspetti clinicopatologici e follow-up a confronto



Introduzione e scopo del lavoro - Il termine enteropatia cronica comprende diverse patologie che, pur avendo un'eziologia simile, presentano risposte terapeutiche differenti, sulla base delle quali vengono classificate retrospettivamente. Nel presente lavoro sono stati confrontati due gruppi di cani italiani affetti da enteropatia cronica dieto- (food responsive enteropathy, FRE) e immuno-responsiva (immunosuppressant responsive enteropathy, IRE), rispettivamente, con il duplice obiettivo di: valutare possibili associazioni tra i fattori clinici, clinicopatologici e le diagnosi di FRE/IRE; individuare eventuali marker clinici e/o clinicopatologici predittivi di sopravvivenza e/o di recidiva nei soggetti con IRE.

Materiali e metodi - È stata condotta un'analisi retrospettiva delle cartelle cliniche di cani di proprietà affetti da FRE o IRE. Le informazioni cliniche e clinico-patologiche delle due popolazioni sono state confrontate e correlate con i tempi di sopravvivenza e con la presenza di recidive.

Risultati - Degli 81 cani oggetto di studio, 42 venivano classificati come affetti da FRE e 39 da IRE. È stata rilevata un'associazione statisticamente significativa tra diagnosi di IRE ed età avanzata, elevati punteggi CIB-DAI/CCEAI, diarrea del piccolo intestino, anoressia, dimagrimento, ascite, ipoalbuminemia, ipoglobulinemia e ipocobalaminemia. Nei cani con IRE, è stata inoltre riscontrata un'associazione statisticamente significativa tra la presenza di almeno una recidiva e i decessi.

Discussione - I risultati del presente lavoro confermano per la maggior parte i dati disponibili in letteratura. La novità più interessante è rappresentata dal fatto che, indipendentemente dalla gravità della sintomatologia clinica al momento della diagnosi, i cani affetti da IRE che rispondono meglio alla terapia hanno una maggiore probabilità di vivere più a lungo.

Ilenia Bignone¹,
Med. Vet.

Laura Tomassone¹,
Med. Vet., PhD

Ugo Lotti²,
Med. Vet.

Paola Gianella^{3*},
Med. Vet., PhD,
Dipl. ACVIM

INTRODUZIONE

Il termine enteropatia cronica comprende diverse patologie che hanno in comune, oltre ad una sintomatologia gastroenterica cronica, eziologia, alterazioni cliniche, clinicopatologiche e istologiche, ma che presenta-

no una risposta clinica diversa a trial dietetici e terapeutici sequenziali sulla base della quale vengono classificate retrospettivamente.¹ Nel cane, infatti, dopo aver escluso altre cause di vomito e diarrea cronici, in base alla risposta clinica è possibile distinguere l'enteropatia cronica die-

¹ Dipartimento di Scienze Veterinarie, Università degli Studi di Torino (TO)

² Clinica Veterinaria Valdinievole, Monsummano Terme (PT)

³ Dipartimento di Scienze Veterinarie, Università degli Studi di Torino (TO)

* Corresponding Author (paola.gianella@unito.it)

Ricevuto: 28/11/2016 - Accettato: 25/08/2017

Una parte dei risultati del presente lavoro è stata presentata all'ACVIM FORUM di Indianapolis (USA), 2015.

to-responsiva (food responsive enteropathy, FRE), quella responsiva agli antibiotici (antibiotic-responsive enteropathy, ARE) e quella responsiva agli immunosoppressori (immunosuppressant-responsive enteropathy, IRE), altrimenti detta malattia infiammatoria intestinale (IBD) idiopatica. Per quest'ultima, tuttavia, è necessaria la dimostrazione della presenza di un processo infiammatorio a livello intestinale.¹⁻⁶

Al momento attuale, non sono disponibili marker clinicopatologici per la distinzione dei cani con FRE da quelli con IRE. Inoltre, le informazioni scientifiche relative al valore prognostico dei parametri clinici e clinicopatologici come indicatori del tempo di sopravvivenza e/o delle recidive nei cani con IRE sono scarse e discordanti, se non del tutto assenti.^{2,4,7-11}

La maggior parte dei cani con enteropatia cronica non necessita di farmaci immunosoppressivi, ma solo di un trattamento dietetico.

Pertanto, lo scopo di questo lavoro è stato duplice: confrontare due gruppi di cani affetti rispettivamente da FRE e IRE, per identificare possibili associazioni tra i fattori clinici, clinicopatologici e il fenotipo; individuare eventuali marker clinici e/o clinicopatologici predittivi di sopravvivenza e/o recidiva nei cani affetti da IRE.

MATERIALI E METODI

È stata condotta un'analisi retrospettiva delle cartelle cliniche di cani di proprietà con FRE e IRE diagnosticate presso i servizi specialistici di medicina interna dell'Ospedale Veterinario Universitario (OVU), Dipartimento di Scienze Veterinarie, Università degli Studi di Torino e della Clinica Veterinaria Valdinievole, Monsummano Terme (Pistoia), tra novembre 2008 e gennaio 2014. Per la diagnosi di FRE i criteri di inclusione comprendevano: sintomi gastrointestinali cronici (> 3 settimane); negatività parassitologica di un esame fecale (elminti intestinali e cisti di Giardia) eseguito su campioni prelevati in 3 giorni consecutivi e/o il trattamento antielmintico a base di fenbendazolo (Panacur®, Intervet Italia, Milano) al dosaggio di 50 mg/kg SID, per via orale per 5 giorni consecutivi; l'esclusione di altre cause di segni gastroenterici cronici; e una risposta positiva e durevole nel tempo al trial dietetico (risoluzione completa della sintomatologia entro due settimane dalla somministrazione di una dieta a base di proteine idrolizzate o mai assunte in precedenza). Per la diagnosi di IRE i criteri di inclusione comprendevano, in aggiunta a quelli elencati per la diagnosi di FRE, e fatta eccezione per la mancata risposta al trial dietetico: una mancata risposta al trial antibiotico (scomparsa della sintomatologia durante la somministrazione di tilosina, 15 mg/kg BID, PO o metronidazolo, 10-15

mg/kg BID, PO per almeno 3 settimane);^{1,4} la presenza di un'infiammazione gastrointestinale diagnosticata mediante esame istologico eseguito su biopsie; e la risposta positiva al trial con farmaci immunosoppressivi (prednisolone 0,5-1 mg/kg, BID, PO per 1-3 settimane prima di considerarne una riduzione, da solo o in associazione ad azatioprina o ciclosporina; azatioprina 1-2 mg/kg, SID, PO; ciclosporina 5 mg/kg SID PO).^{1,4} Il tipo di dieta (proteine idrolizzate, nuove proteine), di antibiotico (tilosina, metronidazolo) o di farmaco immunosoppressivo (prednisolone, azatioprina, ciclosporina) venivano decisi caso per caso. Le biopsie venivano collezionate mediante endoscopia (gastroduodeno-, ileo-, e colon-scopia) o laparotomia. Le indagini endoscopiche venivano eseguite secondo le procedure standard mediante l'ausilio di due video-endoscopi flessibili (XION Medical PV-SG 22, diametro esterno 8,9 mm, lunghezza 110 cm, canale di lavoro 2,2 mm; o XION Medical PV-SG 34L, diametro esterno 11 cm, lunghezza 160 cm, canale di lavoro 3,2 mm).¹² Le biopsie venivano inviate ai laboratori diagnostici di istopatologia del Dipartimento di Scienze Veterinarie dell'Università degli Studi di Torino o della Texas A&M University, College Station, TX, USA, a seconda del servizio specialistico di afferenza del paziente, e interpretate secondo gli standard del WSAVA Gastrointestinal Standardization Group.¹³

Dalle cartelle cliniche venivano inoltre desunte le informazioni relative ai punteggi clinici CIBDAI e CCECAI al momento della diagnosi,^{2,14} ai risultati dell'esame fisico diretto, degli esami di laboratorio (emocromo, profilo biochimico, livelli sierici di folati e cobalamina), e della diagnostica per immagini (ecografia addominale, endoscopia).

Sono state studiate le cartelle cliniche di due gruppi di cani affetti da enteropatia dieto- e immuno-responsiva.

Al momento della revisione delle cartelle cliniche (gennaio 2015), veniva condotta un'intervista telefonica con i proprietari di ciascun paziente. In particolare, si voleva sapere: se il cane fosse ancora vivo; se ci fosse stata almeno una recidiva della sintomatologia gastroenterica durante o dopo la sospensione dei trials dietetici e terapeutici; in caso di morte, infine, quando questa fosse avvenuta, se si fosse trattato di un decesso spontaneo o di una eutanasia, e quale fosse stata la causa (problema correlato alla patologia gastroenterica o altra causa). In aggiunta, sulla base delle informazioni ricavate dalle cartelle cliniche o dall'intervista telefonica con i proprietari, per i pazienti sopravvissuti, per quelli con recidiva e per quelli deceduti venivano ricalcolati i punteggi clinici CIBDAI e CCECAI.

L'analisi statistica dei dati è stata eseguita utilizzando il programma "EZR" su R commander.¹⁵ Le variabili quantitative continue sono state descritte utilizzando mediana e primo/terzo quartile (Q1-Q3), mentre la frequenza delle variabili qualitative è stata espressa con prevalenza (P) ed intervalli di confidenza al 95% (95% CI). Il valore di significatività è stato settato per $P \leq 0,05$. Il Test Esatto di Fisher ha permesso di valutare l'associazione tra le variabili categoriche [sintomatologia, alterazioni di laboratorio (ipoalbuminemia, ipoglobulinemia, ipoproteinemia e ipocobalaminemia) e diagnosi di FRE o IRE; età, sesso, peso, sintomatologia, alterazioni di laboratorio (monocitosi, trombocitosi, trombocitopenia, ipoalbuminemia, ipoglobulinemia, ipoproteinemia, ipocobalaminemia, folati bassi, ipocalcemia), alterazioni ecografiche e presenza di recidive all'interno del gruppo di cani affetti da IRE)]. L'associazione tra le variabili indipendenti categoriche (diagnosi di IRE, mortalità dovuta alla patologia gastroenterica e recidive) e le variabili dipendenti continue è stata studiata per mezzo dei test di Wilcoxon (età, peso e sintomatologia) e di Kruskal-Wallis (punteggi clinici CIBDAI e CCECAI). Il tempo di sopravvivenza è stato analizzato mediante le curve di Kaplan-Meier.

RISULTATI

Anamnesi, visita clinica e punteggi CIBDAI/CCECAI
Ottantuno cani rientravano nei criteri di inclusione. Di questi 42 venivano classificati come affetti da FRE e 39

da IRE. Tra i cani con FRE, 25 erano maschi e 17 femmine. L'età mediana era di 61 mesi (range: 12-178) e il peso medio di 19,7 kg (range: 2,8-53). Trentatré cani appartenevano a razze diverse e 9 erano meticci. La razza più rappresentata era il Pastore tedesco (n=9). Tra i cani con IRE 21 erano maschi e 18 femmine. L'età mediana era 81 mesi (range: 36-132), il peso medio 18,8 kg (range: 3-45). Ventinove erano di razze diverse e 10 erano meticci. La razza più rappresentata era il Pastore Tedesco (n=6). Per i cani affetti da FRE le mediane di entrambi

I risultati mostrano che i cani con enteropatia dieto-reattiva sono tendenzialmente giovani e con sintomi gastrointestinali lievi, mentre i cani con enteropatia immuno-reattiva sono più anziani e con sintomi gastrointestinali tendenzialmente gravi.

i punteggi CIBDAI e CCECAI erano 5 (range 0-11 e 0-12, rispettivamente), mentre per i cani affetti da IRE le mediane dei punteggi CIBDAI e CCECAI erano 8 (range 4-15) e 11 (range 6-19), rispettivamente. Sono state riscontrate associazioni statisticamente significative tra punteggi CIBDAI e CCECAI elevati e la diarrea del piccolo intestino ($P < 0,05$), nei cani con FRE e IRE, rispettivamente. I cani con FRE erano significativamente più giovani di quelli con IRE ($P < 0,05$) e presentava-

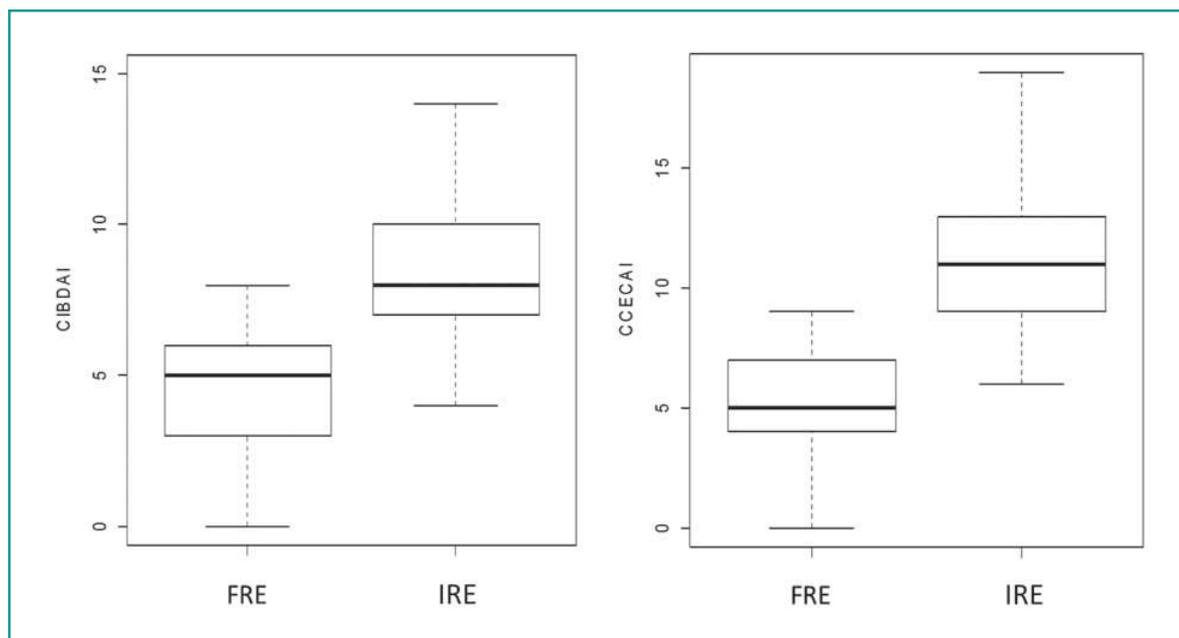


Figura 1 - Associazione tra punteggi CIBDAI/CCECAI e fenotipo.

FRE = food responsive enteropathy, enteropatia cronica responsiva alla dieta.

IRE = immunosuppressant-responsive enteropathy, enteropatia cronica immuno-reattiva.

CIBDAI = canine IBD activity index.

CCECAI = chronic canine enteropathy clinical activity index.

Tabella 1 - Elenco dei sintomi, dei reperti clinici e dei punteggi CIBDAI e CCECAI nei cani con FRE e IRE

Variabile	FRE		IRE	
Diarrea del piccolo intestino (n/t)	16/42		34/39	
Diarrea del grosso intestino (n/t)	15/42		8/39	
Vomito (n/t)	29/42		24/39	
Dimagrimento (n/t)	16/42		34/39	
Anoressia (n/t)	8/42		21/39	
Polifagia (n/t)	3/42		2/39	
Ascite/edema periferico (n/t)	1/42		19/39	
Versamento pleurico (n/t)	-		2/39	
Poliuria/polidipsia	-		3/39	
Tremori muscolari/convulsioni (n/t)	1/42		5/39	
Prurito (n/t)	9/42		9/39	
CCECAI ≤5 CIBDAI ≤5	22/42	28/42	-	6/39
CCECAI ≤8 CIBDAI ≤8	18/42	13/42	9/39	13/39
CCECAI ≥9 ≤11 CIBDAI ≥9	1/42	1/42	15/39	18/39
CCECAI ≥12	1/42		13/39	

n = numero di cani.
t = numero totale di cani.
 FRE = food-responsive enteropathy, enteropatia dieta-responsiva.
 IRE = immunosuppressant-responsive enteropathy, enteropatia immuno-responsiva.
 CIBDAI = canine IBD activity index.
 CCECAI = chronic canine enteropathy clinical activity index.

no punteggi CIBDAI e CCECAI significativamente inferiori ($P < 0,0001$) (Figura 1). Non sono emerse differenze significative confrontando sesso, razza e peso nei due gruppi. I cani con IRE hanno manifestato più frequentemente diarrea del piccolo intestino ($P < 0,001$), dimagrimento ($P < 0,0001$), ascite ($P < 0,01$) e anoressia ($P < 0,001$) rispetto a quelli con FRE. I dati relativi ai sintomi, reperti clinici e punteggi CIBDAI e CCECAI in entrambi i gruppi sono riportati nella Tabella 1.

In accordo con la letteratura disponibile, i cani con enteropatia immuno-responsiva manifestano più frequentemente diarrea del piccolo intestino.

Alterazioni clinicopatologiche

La lista delle variabili clinicopatologiche testate e delle relative alterazioni riscontrate nei cani dei due gruppi alla diagnosi sono riportate nelle Tabelle 2 e 3. I cani con IRE hanno presentato più frequentemente ipoproteinemia ($P < 0,01$), ipoalbuminemia ($P < 0,01$), ipoglobulinemia ($P < 0,01$) e ipocobalaminemia ($P < 0,056$) rispetto a quelli con FRE.

Nei cani con enteropatia immuno-responsiva, l'ipoalbuminemia e l'ipocobalaminemia non sono associate ad una ridotta sopravvivenza né ad una maggiore probabilità di recidiva in corso di terapia.

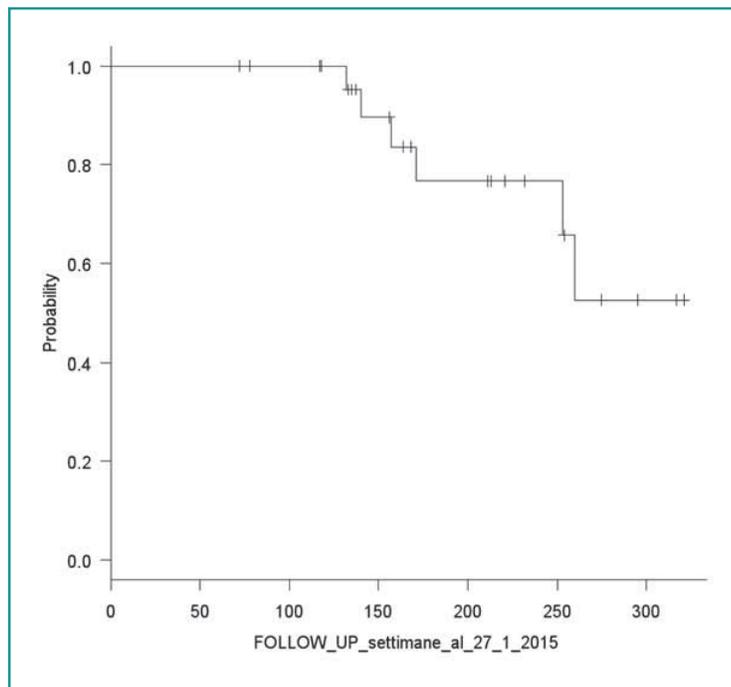


Figura 2 - Curve di sopravvivenza nei cani con IRE. IRE = immunosuppressant-responsive enteropathy, enteropatia immuno-responsiva.

Risultati dell'istologia gastrointestinale nei cani con IRE

In 37 cani è stata eseguita una gastroduodenoscopia. In aggiunta, a 19 cani sono state eseguite ileoscopia e colonscopia. La laparotomia è stata eseguita in 2 cani. Le biopsie sono state considerate adeguate in tutti i cani. Sono state riscontrate alterazioni istopatologiche da moderate a gravi nel piccolo intestino di tutti i cani. Le alterazioni più frequenti sono state linfangectasia (19 cani), infiltrato linfoplasmacellulare (27 cani)

L'infiltrato linfoplasmacellulare e la linfangectasia sono state le alterazioni microscopiche più frequentemente riscontrate.

e alterazioni della normale microarchitettura (17 cani). È stata riscontrata un'infiltrazione del colon da moderata a grave in 11 cani.

Sopravvivenza e recidive

Le informazioni relative al follow up erano disponibili in 38/42 cani con FRE e in 28/39 con IRE. Al momento della revisione delle cartelle cliniche, 34 (81%) cani con FRE erano vivi, mentre 4 erano deceduti per cause non associate alla patologia gastroenterica; 10 (25,6%) cani con IRE erano vivi e 18 (46,1%) erano deceduti, di cui 6 per cause associate alla patologia gastroenterica. La presenza di almeno una recidiva era stata osservata in 13/39 cani con IRE. Dopo 171 settimane il 76,7% dei cani con IRE era vivo (Figura 2). Nel gruppo dei cani affetti da IRE, i sopravvissuti presentavano al follow up mediane dei punteggi clinici CIBDAI e CCECAI significativamente più elevate (9 e 11, rispettivamente) rispetto a quelle dei cani deceduti (7.5 e 8.5). Nei cani con IRE sono state riscontrate associazioni statisticamente significative tra i decessi e l'età < 5 anni ($P=0,05$); tra le recidive e l'età < 5 anni ($P=0,053$) e tra le recidive e i decessi ($P<0,05$).

Dopo 3,5 anni la maggior parte dei cani con IRE era ancora viva.

DISCUSSIONE

In questo lavoro retrospettivo multicentrico sono stati confrontati due gruppi di cani affetti da FRE e IRE con il duplice obiettivo di: identificare possibili associazioni tra le informazioni cliniche e clinicopatologiche e il

fenotipo; e, nei cani affetti da IRE, individuare eventuali associazioni tra le informazioni cliniche e clinicopatologiche e la sopravvivenza e presenza di recidive. D'altro canto, non essendo noti a tutt'oggi dei marker specifici, la diagnosi e la classificazione delle CE ri-

Tabella 2 - Elenco delle variabili clinicopatologiche testate e delle alterazioni riscontrate alla diagnosi nei cani con FRE e IRE

Variabile	Fenotipo	n/t	Sopra R.R.	Valore normale	Sotto R.R.
Monociti	FRE	17/42	2	15	0
	IRE	39/39	4	35	0
Piastrine	FRE	17/42	0	17	0
	IRE	39/39	6	32	1
Albumine (*)	FRE	21/42	0	16	5
	IRE	39/39	0	4	35
Globuline (*)	FRE	21/42	0	13	8
	IRE	39/39	1	7	31
Proteine totali (*)	FRE	22/42	0	17	5
	IRE	39/39	0	8	31
Azoto ureico	FRE	15/42	0	15	0
	IRE	13/39	0	13	0
Colesterolo	FRE	9/42	2	5	2
	IRE	37/39	0	17	20
Calcio totale	FRE	8/42	0	6	2
	IRE	35/39	0	7	28
Folati	FRE	11/42	1	7	3
	IRE	27/39	2	21	4
Cobalamina (*)	FRE	16/42	0	13	3
	IRE	26/39	1	12	13
Lipasi pancreatici specifici	FRE	8/42	1	7	0
	IRE	22/39	5	17	0

R.R., range di riferimento; FRE, food responsive enteropathy, enteropatia cronica dieta-responsiva; IRE, immunosuppressant-responsive enteropathy, enteropatia cronica immuno-responsiva; n, numero di cani; t, numero totale di cani; (*) valori significativamente diversi tra FRE e IRE.

Tabella 3 - Elenco delle alterazioni rilevate all'esame ecografico dell'addome nei cani con FRE e IRE

Ecografia addominale: alterazione ecografica	FRE (20/42)	IRE (39/39)
	n/t	n/t
Alterata stratificazione	1/20	3/39
Ispessimenti parietali gastrointestinali	5/20	13/39
Linfoadenomegalia	7/20	6/39
Alterata ecogenicità mucosale	1/20	7/39

FRE, food-responsive enteropathy, enteropatia cronica dieta-responsiva; IRE, immunosuppressant-responsive enteropathy, enteropatia cronica immuno-responsiva; n, numero di cani; t, numero totale di cani.

chiedono la valutazione della risposta ai trials dietetici, unitamente a valutazioni cliniche, laboratoristiche, endoscopiche, istologiche e terapeutiche talvolta lunghe e complesse, dove spesso vengono a mancare la collaborazione sia del proprietario che del paziente.¹

Nessun cane nel presente studio è stato classificato come affetto da ARE. Sebbene l'uso di diversi tipi di antibiotici sia stato riportato nei cani con CE, se si esclude la colite granulomatosa nei Boxer e Bulldog francese, l'efficacia degli stessi non è chiara e spesso di breve durata, rendendo difficile e discutibile perfino una diagnosi definitiva di ARE idiopatica.^{1,16}

In linea con la letteratura veterinaria disponibile, il fenotipo del cane affetto da FRE che emerge nel presente studio è quello di un soggetto giovane rispetto a quello affetto da IRE.^{2,7,17,18} In particolare, si è osservato che l'età mediana dei cani con IRE era pari a 7 anni, mentre quella dei cani con FRE era pari a 5 anni.^{9,18}

In entrambi i gruppi erano presenti cani di taglia piccola e medio-grande, sia di razza che meticci, a conferma di quanto già precedentemente riportato.^{2,6-8,19-21} I cani di razza Weimaraner, Rottweiler, Pastore tedesco, Border collie e Boxer sono predisposti allo sviluppo di enteropatia cronica.²² Anche in questo lavoro, nonostante l'obiettivo non fosse quello di valutare predisposizioni di razza, in entrambi i gruppi i cani Pastore tedesco sono stati numericamente superiori ai soggetti di altre razze.

Confrontando la sintomatologia e i reperti clinici, è emerso come i cani con IRE manifestino più frequentemente ascite, anoressia, diarrea del piccolo intestino e dimagrimento rispetto a quelli con FRE, in accordo con quanto riportato in letteratura.^{2,23} Per il vomito non è stata invece riscontrata alcuna differenza significativa.

I punteggi clinici CIBDAI e CCECAI possono essere utilizzati come indici di gravità clinica.^{2,14}

Il cane con FRE è tendenzialmente giovane e presenta una sintomatologia poco grave rispetto al cane con IRE, il quale ha la tendenza a sviluppare ascite e presenta con maggior frequenza anoressia, dimagrimento e diarrea del piccolo intestino.

In accordo con le informazioni disponibili in letteratura veterinaria al momento attuale, i cani con FRE presentavano punteggi clinici CIBDAI e CCECAI inferiori rispetto a quelli dei cani con IRE.^{2,17,24} Tuttavia, nei cani con FRE e IRE che presentavano diarrea del piccolo intestino, i punteggi CIBDAI e CCECAI erano significativamente più elevati rispetto a quelli con altra sintomatologia. Pur non potendo confrontare questi risultati con dati analoghi in letteratura in quanto non disponibili, è possibile ipotizzare che la diarrea, quando presente, sia un sintomo più grave rispetto ad altri.

Relativamente al confronto tra le variabili clinicopatologiche, i cani con IRE presentavano un malassorbimento significativamente più grave rispetto a quelli con FRE. Infatti, mentre le percentuali dei cani con ipoalbuminemia e ipocobalaminemia nel gruppo FRE e con ipocobalaminemia nel gruppo IRE sono state simili a quelle riscontrate recentemente,^{2,7,11,25} la percentuale di cani con ipoalbuminemia nel gruppo IRE è risultata essere molto più elevata.^{2,7,11}

Le alterazioni istopatologiche più frequentemente riscontrate sono state l'infiammazione linfoplasmacellulare e la linfangectasia. Recentemente, è stato osservato che le alterazioni strutturali di villi e vasi linfatici nei cani con enterite linfoplasmacellulare sono correlate alla gravità dell'ipoalbuminemia e dell'ipocolesterolemia.²⁶ A causa di una non rigorosa standardizzazione di tutte le procedure diagnostiche, conseguente alla natura retrospettiva dello studio, il valore prognostico dell'istologia non è stato considerato. Sarebbe tuttavia auspicabile prenderlo in considerazione in futuri lavori, per le implicazioni non solo prognostiche ma anche terapeutiche che potrebbero derivarne.

La curva di Kaplan-Meier già utilizzata in precedenza per la valutazione della sopravvivenza nei cani con enteropatia cronica ha evidenziato che dopo circa 3 anni il 76,7% dei cani con IRE era ancora vivo, in accordo a quanto precedentemente riscontrato.^{2,11} Tassi di sopravvivenza nettamente inferiori vengono invece riportati in altri lavori;^{8,10} va però precisato che si tratta di popolazioni di cani di razza, nei quali l'enteropatia assume caratteristiche particolarmente gravi (Shiba), o affetti da PLE (Yorkshire terrier), patologia con prognosi infausta.²¹

I punteggi clinici CIBDAI e CCECAI, secondo alcuni autori, possono essere utilizzati anche come marker prognostici.^{2,14} Tuttavia, i pareri che emergono da un'analisi della letteratura sono discordanti. Alcuni lavori, infatti, riportano CIBDAI e CCECAI come fattori prognostici negativi nei cani affetti da IRE,^{2,9,27} mentre in altri, gli stessi punteggi non sono associati ad una ridotta sopravvivenza.^{7,9} In particolare, nel nostro studio, nei cani deceduti per cause correlate alla patologia gastroenterica, la mediana di entrambi i punteggi era inferiore a quella dei sopravvissuti. Ciò potrebbe significare che non sussiste effettivamente una correlazione tra la gravità della sintomatologia clinica alla diagnosi (e quindi dei punteggi CIBDAI e CCECAI) e i decessi. Bisogna tuttavia considerare, come ipotesi alternativa, anche il basso potere statistico del campione numericamente esiguo che è stato esaminato.

Nonostante in letteratura l'anzianità venga riportata come un fattore prognostico negativo nei cani con IRE,^{10,27} nel presente lavoro la maggior parte dei cani deceduti aveva meno di 5 anni di età. È quindi possibile ipotizzare che variabili diverse dall'età influenzino la prognosi.

Alcuni lavori annoverano l'ipoalbuminemia e l'ipocobalaminemia tra i fattori prognostici negativi nei cani con IRE.^{2,8,11} Queste associazioni non sono invece emerse né in un recente studio condotto sui cani con PLE,⁷ né nel presente lavoro.

La gravità della sintomatologia clinica al momento della diagnosi non è associata ad una ridotta sopravvivenza sia nei cani con enteropatia dieto-responsiva che in quelli con enteropatia immuno-responsiva; inoltre, i cani che mostrano un minor numero di recidive in corso di terapia vivono più a lungo.

È interessante, anche se intuibile, l'associazione significativa, all'interno del gruppo IRE, tra la presenza di recidive e la sopravvivenza. Infatti, dei tredici cani che hanno avuto almeno una recidiva, 6 sono deceduti; al contrario, in tutti i cani senza recidive non sono stati registrati decessi. Di conseguenza, è possibile affermare che, indipendentemente dalla gravità della sintomatologia clinica alla diagnosi (e quindi dai punteggi clinici CIBDAI e CCECAI), i cani con IRE che rispondono alla terapia vivono più a lungo. Dato che i cani che sviluppano almeno una recidiva vanno più frequentemente incontro a morte, le associazioni significative tra le recidive e i parametri clinici e clinicopatologici emerse sono state analoghe a quelle ottenute confrontando la sopravvivenza con gli stessi parametri. Infatti, sia i punteggi clinici CIBDAI e CCECAI che l'età erano inferiori nei cani con recidiva e ridotta sopravvivenza rispetto a quelli senza recidiva e con sopravvivenza maggiore. Infine, non è sta-

ta riscontrata alcuna associazione statisticamente significativa tra i cani con IRE che presentavano recidiva e concomitante ipoalbuminemia o ipocobalaminemia alla diagnosi. Purtroppo, non essendo disponibili in letteratura veterinaria dati analoghi, al momento non è possibile confrontare questi risultati.

I principali limiti del presente lavoro sono la sua natura retrospettiva e la conseguente mancanza di una rigorosa standardizzazione di tutte le procedure diagnostiche e della raccolta del follow up, unitamente alla ridotta dimensione campionaria nei sottogruppi studiati (deceduti e recidive), che potrebbe aver influito sull'assenza di associazioni statisticamente significative altrimenti rilevabili.

In conclusione, nell'ambito della popolazione canina italiana presa in considerazione, è possibile affermare che un paziente giovane con diarrea del grosso intestino e sintomatologia clinica poco grave sia più probabilmente affetto da FRE, mentre un paziente di età avanzata, con diarrea del piccolo intestino, anoressia o dimagrimento, elevati punteggi clinici CIBDAI e CCECAI, panipoproteinemia e ipocobalaminemia sia affetto da IRE. Ciononostante, la gravità della sintomatologia clinica e delle alterazioni clinico-patologiche non sembra essere associata ad una ridotta sopravvivenza, mentre l'assenza di recidive, e quindi una buona risposta alla terapia impostata al momento della diagnosi, è garanzia di maggior longevità.

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia Ursula Monasteri per il contributo fornito nella raccolta dei casi clinici.

PUNTI CHIAVE

- Le enteropatie croniche possono essere suddivise retrospettivamente sulla base della risposta a trials sequenziali in: enteropatia dieto-responsiva (FRE), enteropatia antibiotico-responsiva (ARE), enteropatia immuno-responsiva (IRE).
- Nel presente studio sono stati confrontati retrospettivamente due gruppi di cani italiani affetti da FRE e IRE.
- Un cane giovane, di qualsiasi taglia e con diarrea del grosso intestino ha una maggiore probabilità di essere affetto da FRE.
- Un cane adulto-anziano, di qualsiasi taglia, con diarrea del piccolo intestino, dimagrimento e anoressia ha una maggiore probabilità di essere affetto da IRE.
- Indipendentemente dalla diagnosi di FRE o IRE, la presenza di diarrea del piccolo intestino è associata a punteggi clinici CIBDAI/CCECAI più elevati.
- Nei cani con IRE né la gravità della sintomatologia (e quindi elevati punteggi clinici CIBDAI/CCECAI) alla diagnosi, né la presenza di ipoalbuminemia/ipocobalaminemia sono associate ad una ridotta sopravvivenza o ad una maggiore probabilità di sviluppare recidive.

Chronic enteropathy food- and immunosuppressant-responsive: comparison of clinicopathological findings and follow-up

Summary

Introduction and objective - The term chronic enteropathy encompasses various clinical entities with similar etiology, but different therapeutic responses on the basis of which they are retrospectively subdivided. In this work two groups of Italian dogs suffering from diet- (food responsive enteropathy, FRE) and immunosuppressant-responsive chronic enteropathy (steroid responsive enteropathy, IRE) were compared, respectively, with two aims: to evaluate possible associations between clinical, clinicopathological marker and diagnosis of FRE/IRE; identify possible clinical, clinicopathological findings predictive of survival and/or relapse in dogs with IRE.

Materials and methods - Retrospective analysis of medical records of client-owned dogs with a diagnosis of FRE or IRE. Clinical and clinicopathologic findings of the two groups were compared and correlated with the survival time and relapse.

Results - Of the 81 dogs included in the study, 42 were classified as FRE and 39 as IRE. A significant association between a diagnosis of IRE and old age, high CIBDAI/CCECAI scores, small intestine diarrhea, anorexia, weight loss, ascites, hypoalbuminemia, hypoglobulinemia and hypocobalaminemia was found. In addition, a significant association between one relapse at least and death in dogs with IRE was found.

Discussion - Most of the results of this study are consistent with previous observations. The most interesting novelty, is represented by the fact that, regardless the severity of clinical presentation at diagnosis, dogs with IRE that respond to therapy are more likely to live longer.

BIBLIOGRAFIA

- Dandrieux JRS. Inflammatory bowel disease versus chronic enteropathy in dogs: are they one and the same? *Journal of Small Animal Practice* 57: 589-599, 2016.
- Allenspach K, Wieland B, Gröne A *et al.* Chronic enteropathies in dogs: evaluation of risk factors for negative outcome. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21: 700-708, 2007.
- German AJ, Hall EJ, Day MJ. Chronic intestinal inflammation and intestinal disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17: 8-20, 2003.
- Simpson KW, Jergens AE. Pitfalls and Progress in the Diagnostic and Management of Canine Inflammatory Bowel Disease. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 41: 381-398, 2011.
- Hall E, German AJ: Diseases of the small intestine. In: Ettinger SJ, Feldman EC. Ed. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Elsevier Saunders; 2005: 1332-1378.
- Walker D, Knuchel-Takano A, McCutchan A, *et al.* A Comprehensive Pathological Survey of Duodenal Biopsies from Dogs with Diet-Responsive Chronic Enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27: 862-874, 2013.
- Equilino M, Théodoloz V, Gorgas D, *et al.* Evaluation of serum biochemical marker concentrations and survival time in dogs with protein-losing enteropathy. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 246: 91-99, 2015.
- Simmerson SM, Armstrong PJ, Wunschmann A, *et al.* Clinical Features, Intestinal Histopathology, and Outcome in Protein-Losing Enteropathy in Yorkshire Terrier Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28: 331-337, 2014.
- Nakashima K, Hiyoshi S, Ohno K, *et al.* Prognostic factors in dogs with protein-losing enteropathy. *The Veterinary Journal* 205: 28-32, 2015.
- Okanishi H, Tadashi S, Yamaya Y, *et al.* The characteristics of short- and long-term surviving Shiba dogs with chronic enteropathies and the risk factors for poor outcome. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 55: 32, 2013.
- Craven M, Simpson JW, Ridyard AE, *et al.* Canine inflammatory bowel disease: retrospective analysis of diagnosis and outcome in 80 cases (1995-2002). *Journal of Small Animal Practice* 45: 336-342, 2004.
- Sum S, Ward CR Flexible endoscopy in small animals. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 39: 881-902, 2009.
- 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 Veterinary Association Gastrointestinal Standardization Group. *Journal of Comparative Pathology* 138: S1-S43, 2008.
- Jergens AE, Schreiner A, Frank DE, *et al.* Scoring Index for Disease Activity in Canine Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17: 291-297, 2003.
- Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 48: 452-458, 2013.
- Allenspach K, Curvewell C, Chan D. Long-term outcome in dogs with chronic enteropathies: 203 cases. *Veterinary Record*, 178: 368, 2016.
- Schreiner NMS, Gaschen F, Grone A, *et al.* Clinical Signs, Histology, and CD3-Positive Cells before and after Treatment of Dogs with Chronic Enteropathies. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22: 1079-1083, 2008.
- Bethlehem S, Bexley J, Mueller RS. Patch testing and allergen-specific serum IgE and IgG antibodies in the diagnosis of canine adverse food reactions. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 145: 582-589, 2012.
- Luckschander N, Allenspach K, Hall J, Seibold F, *et al.* Perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody and response to treatment in diarrheic dogs with food responsive disease or inflammatory bowel disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20: 221-227, 2006.
- Dandrieux JRS, Noble PJ, Scase TJ, *et al.* Comparison of a chlorambucil-prednisolone combination with an azathioprine-prednisolone combination for treatment of chronic enteropathy with concurrent protein-losing enteropathy in dogs: 27 cases (2007-2010). *Journal of American Veterinary Medical Association*, 242: 1705-1714, 2013.
- Dossin O, Lavoue R. Protein-losing enteropathies in dogs. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 4: 399-418, 2011.
- Kathrani A, Werling D, Allenspach K. Canine breeds at high risk of developing inflammatory bowel disease in the south-eastern UK. *Veterinary Record* 169: 635, 2011.
- Lecoindre P, Chevallier M, Guerret S. Protein losing enteropathy of non-neoplastic origin in the dog: A retrospective study of 34 cases. *Schweizer. Archiv fuer Tierheilkunde*, 152: 141-146, 2010.
- Marchetti V, Lubas G, Lombardo A, *et al.* Evaluation of Erythrocytes, Platelets, and Serum Iron Profile in Dogs with Chronic Enteropathy. *Veterinary Medicine International*: 1-5, 2010.
- Heilmann RM, Volkman M, Otoni CC, *et al.* Fecal S100A12 concentration predicts a lack of response to treatment in dogs affected with chronic enteropathy. *The Veterinary Journal* 215: 96-100, 2016.
- Rossi G, Cerquetella M, Antonelli A, *et al.* The importance of histologic parameters of lacteal involvement in cases of canine lymphoplasmacytes enteritis. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench* 8:33-41, 2015.
- Heilmann RM, Grellet A, Allenspach K, *et al.* Association between fecal S100A12 concentration and histologic, endoscopic, and clinical disease severity in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 158: 156-166, 2014.