

# L'INFIAMMAZIONE INTESTINALE NEL GATTO: TRATTAMENTO, PROGNOSI E NUOVI SVILUPPI\*

MATTHEW R. KRECIC, DVM, MS, DACVIM\*\*  
Mississippi State University

## Riassunto

Il ricorso a una dieta specifica ed alla somministrazione di corticosteroidi spesso consente di controllare con successo i segni clinici associati all'infiammazione intestinale felina (IBD, *inflammatory bowel disease*). Se lo stato infiammatorio è grave e il gatto non risponde alla terapia iniziale comprendente dieta e corticosteroidi, è possibile associare altre terapie farmacologiche. L'individuazione delle cellule immunitarie presenti nell'intestino normale del gatto e la prospettiva di nuovi test destinati al monitoraggio della risposta terapeutica rappresentano sviluppi interessanti per la salute del tratto gastrointestinale nel gatto.

## Summary

*Controlled diet and corticosteroids are often successful in controlling the clinical signs associated with feline inflammatory bowel disease (IBD). If inflammation is severe and the cat is not responding to an initially prescribed therapy of diet and corticosteroids, other drug therapies can be added. Elucidation of the immune cells of the normal feline intestine and the prospect of new tests for monitoring therapeutic response are exciting new developments in feline gastrointestinal (GI) health.*

La diagnosi di infiammazione intestinale felina (IBD, *inflammatory bowel disease*) viene formulata per esclusione. Numerosi altri disordini sono in grado di indurre stati infiammatori a carico del tratto gastrointestinale e, una volta esclusi quale causa di infiammazione, la terapia può essere orientata verso l'IBD.

## TERAPIA

Nell'infiammazione intestinale, la terapia si propone di rimuovere l'origine antigenica dell'infiammazione ed eliminare la risposta infiammatoria cellulo-mediata.<sup>1</sup> Questi obiettivi sono realizzabili attraverso misure dietetiche, farmaci immunodepressivi, immunomodulatori e antibiotici.

## Dieta

Non esiste un'unica dieta adatta a tutti i gatti affetti dalla condizione. Alcuni soggetti rispondono a una determinata

formulazione, che per altri può risultare di scarsa utilità o del tutto inutile. Le diete altamente digeribili appaiono vantaggiose poiché le sostanze nutritive vengono assorbite in misura più completa a livello del tratto prossimale del piccolo intestino, consentendo alle restanti porzioni enteriche di riposare e riducendo al minimo il rischio di diarrea osmotica secondaria a malassorbimento.<sup>2</sup> Inoltre, le proteine altamente digeribili sono meno antigeniche e gli antigeni di origine dietetica rappresentano una componente della complessa origine dell'infiammazione gastrointestinale.<sup>1,2</sup> La dieta ideale deve essere altamente digeribile, a basso residuo e deve contenere proteine nuove (una singola fonte proteica a cui l'organismo non sia mai stato esposto). Varie ditte producono numerose diete altamente digeribili e contenenti proteine diverse da quelle impiegate abitualmente. In altra sede è stata pubblicata una tabella esauriente che ne fornisce l'elenco.<sup>3</sup> Recentemente, la Hill's Pet Nutrition (Topeka, Kansas) ha messo in commercio una dieta (Hill's® Prescription Diet® Feline z/d™) contenente proteine idrolizzate di peso inferiore a 6000 dalton, valore considerato al di sotto della soglia immunologica di 10.000 dalton (dieta dotata di minore antigenicità). Questa dieta, a differenza delle altre, non richiede la ricerca specifica di una proteina idonea e non usuale. Quando l'affezione è in fase di remissione da almeno 6 mesi, è possibile reintrodurre una dieta commerciale comune seguendo un protocollo di prove per

\*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol. 23, N. 11, novembre 2001, 964. Con l'autorizzazione dell'Editore.

\*\*Il Dr. Krecic è attualmente affiliato all'University of Pennsylvania.

eliminazione,<sup>2</sup> che prevede l'aggiunta a intervalli di 1-2 settimane di un nuovo ingrediente alimentare alla dieta specifica. Nel caso venga osservata qualsiasi reazione avversa, il nuovo ingrediente viene eliminato. Alla fine, verrà individuata una marca di cibo in commercio che non contenga ingredienti non tollerati.<sup>2</sup>

Il solo uso di diete contenenti proteine nuove non consente di indurre remissioni di lunga durata nei gatti con infiammazione intestinale, mentre lo scopo viene raggiunto nei casi di ipersensibilità alimentari o reazioni allergiche al cibo.<sup>2</sup> Se un gatto risponde clinicamente al solo impiego di queste diete, la diagnosi più appropriata è quella di intolleranza alimentare.<sup>2,4</sup> L'ipersensibilità alimentare può essere o meno mediata dal sistema immunitario (situazioni definite rispettivamente allergia alimentare o intolleranza alimentare). In uno studio recente relativo a 55 gatti con disturbi gastrointestinali idiopatici cronici, 16 soggetti (29%) furono considerati affetti da ipersensibilità alimentare poiché andavano incontro a risoluzione dei segni clinici durante l'assunzione di una dieta contenente proteine selezionate e a ricomparsa degli stessi dopo la reintroduzione della dieta originale.<sup>4</sup> In altri 11 gatti (20%) venne osservata la risoluzione dei segni clinici durante l'assunzione di una dieta contenente proteine selezionate e la mancata recrudescenza delle manifestazioni dopo reintroduzione della dieta di origine.<sup>4</sup> Sulla base delle alterazioni ematologiche, biochimiche e istologiche di stomaco e duodeno non era possibile distinguere i soggetti affetti da infiammazione intestinale da quelli con ipersensibilità alimentare.<sup>3</sup> Questi reperti accentuano l'importanza della prova dietetica nei gatti con presunta infiammazione intestinale prima dell'uso di farmaci immunodepressivi e immunomodulatori e di antibiotici. Nei gatti con ipersensibilità alimentare, i segni clinici andarono incontro a risoluzione entro 4 giorni dall'inizio della dieta con proteine nuove.<sup>4</sup> Pertanto, è consigliabile intraprendere prima una prova dietetica e, se i segni clinici non si risolvono entro 5-7 giorni, prendere in considerazione altre terapie.

L'aumento delle fibre alimentari è utile nei gatti con infiammazione a carico del colon. I possibili vantaggi comprendono miglioramento della motilità, diluizione delle tossine nel lume e maggiore assorbimento di liquidi ed elettroliti.<sup>1,3</sup> Nel gatto, non sono state condotte ricerche accurate per stabilire quale sia il tipo migliore di fibra, solubile (fermentabile) o insolubile (non fermentabile), in caso di infiammazione intestinale a carico del colon. È possibile che le fibre solubili (ad es. polpa di barbabietola, crusca di avena) siano più adatte poiché la maggior parte di queste viene fermentata in acidi grassi a catena corta (SCFA, *short chain fatty acids*), quali acetato, propionato e butirato, che nutrono il colon e contrastano la crescita di batteri patogeni.<sup>2,5,6</sup> Tuttavia, in alcuni gatti la risposta clinica è più favorevole alle diete ad elevato contenuto in fibra insolubile, quale cellulosa e crusca di grano.<sup>2</sup>

In alcune diete commerciali sono stati aggiunti fruttosaccaridi (FOS) in sostituzione ad altre fibre solubili.<sup>6</sup> Si tratta di polimeri del fruttosio che si formano naturalmente come carboidrati di riserva nelle piante oppure che vengono prodotti industrialmente dal saccarosio attraverso la fermentazione operata da *Aspergillus niger*.<sup>6-8</sup> I FOS non vengono digeriti nel piccolo intestino dei mammiferi, mentre vengono fermentati completamente in acidi grassi a ca-

tena corta nel colon da parte di batteri specie specifici, in particolare specie anaerobie di *Bifidobacterium* e lattobacilli.<sup>6-8</sup> L'incremento di *Bifidobacterium* spp. entro il colon inibisce la crescita di altri batteri potenzialmente dannosi, fra cui *Escherichia coli* e *Clostridium* spp.<sup>7,8</sup> Nei gatti alimentati con diete contenenti FOS tendeva ad aumentare il contenuto fecale di lattobacilli e *Bacteroides* spp. e a diminuire quello di *E. coli* e *Clostridium* spp.<sup>8</sup> L'effetto favorevole dei FOS sul piccolo intestino non è stato studiato con attenzione. In pastori tedeschi con proliferazione batterica del tenue si è verificata una diminuzione numerica di alcuni tipi di batteri intestinali, ma uno studio recente non ha dimostrato alcuna differenza nel numero o tipo di specie batteriche duodenali presenti in gatti sani alimentati con diete contenenti FOS.<sup>7,9</sup> Tuttavia, la variazione sostanziale esistente fra gatti nel tipo e quantità di flora batterica osservata durante il consumo di diete di base oppure contenenti FOS impedisce di tracciare conclusioni precise.<sup>7</sup> Sono necessari ulteriori studi prima di consigliare l'uso di diete contenenti FOS per il trattamento dell'infiammazione del piccolo intestino, mentre è nota l'utilità di queste diete nelle forme a carico del colon.

Gli acidi grassi omega-3 sono stati inseriti nelle diete commerciali o somministrati separatamente per la loro capacità di attenuare l'infiammazione intestinale.<sup>3,5</sup> I due acidi grassi omega-3 più comuni sono l'acido ecosapentanoico e quello docosaesanoico che si trovano nell'olio di pesce.<sup>3,5</sup> L'acido arachidonico (AA) funge da substrato per numerosi composti proinfiammatori, fra cui leucotriene B<sub>4</sub>, trombossano A<sub>2</sub> e prostaglandina E<sub>2</sub>.<sup>3,5</sup> Gli acidi grassi omega-3 inibiscono per competizione la formazione di prostaglandine e leucotrieni derivati dall'acido arachidonico mentre costituiscono il substrato di prostaglandine (ad es. prostaglandina E<sub>3</sub>) e leucotrieni (ad es. leucotriene B<sub>5</sub>) dotati di minore potere infiammatorio.<sup>3,5</sup> Le recidive dell'infiammazione del piccolo intestino erano meno frequenti nei pazienti umani che assumevano l'integrazione con olio di pesce rispetto a quelli trattati con placebo.<sup>10</sup> Negli individui con IBD a carico del colon vennero osservati miglioramenti significativi nei reperti istologici prelevati da questo tratto intestinale e nel peso corporeo.<sup>11</sup> Diverse diete commerciali per uso veterinario contengono acidi grassi omega-3 e potrebbero essere utili nei gatti con infiammazione intestinale, oltre che per il contenuto in acidi grassi anche per altre caratteristiche (ad es. fonte di proteine nuove, tipo e contenuto di fibre e facile digeribilità).<sup>3</sup> Nei gatti con IBD non è stata valutata la somministrazione di capsule contenenti acidi grassi omega-3.

## Farmaci immunodepressivi

I corticosteroidi sono i farmaci immunodepressivi più comunemente impiegati nel trattamento della infiammazione intestinale (Tab. 1). L'azione antinfiammatoria di cui sono dotati è mediata dalle proteine antinfiammatorie sintetizzate nelle cellule bersaglio sotto l'influenza del farmaco stesso.<sup>12</sup> Le proteine messaggere secondarie, definite *lipocortine*, inibiscono la fosfolipasi A<sub>2</sub> cellulare e pertanto il rilascio di acido arachidonico e dei conseguenti mediatori proinfiammatori (ad es. leucotriene B<sub>4</sub>, trombossano A<sub>2</sub> e prostaglandina E<sub>2</sub>). Le lipocortine agiscono anche favoren-

Tabella 1  
Terapia farmacologica dell'infiammazione intestinale del gatto

Farmaco	Posologia
<b>Agenti immunodepressivi</b>	
Prednisone <sup>13,14</sup>	2-4 mg/kg/die PO le prime due settimane, quindi diminuire fino alla dose minima efficace
Metilprednisolone acetato <sup>14</sup>	10 mg/kg SC ogni 2-4 settimane, quindi ridurre a ogni 4-8 settimane
Budesonide <sup>a</sup>	1 mg/gatto/giorno PO
Azatioprina <sup>3,13</sup>	0,3 mg/kg PO ogni 24-48 ore
Clorambucile <sup>13</sup>	0,25-0,33 mg/kg PO ogni 72 ore
Ciclofosfamide <sup>b</sup>	2,5 mg/kg/die PO 4 giorni/settimana
Ciclosporina <sup>20,c</sup>	4-15 mg/kg PO divisi ogni 12 ore (Sandimmune®, Sandoz Pharmaceuticals, East Hanover, NJ) 1-4 mg/kg PO divisi ogni 12 ore (Neoral®, Sandoz)
<b>Immunomodulatori/Antibiotici</b>	
Metronidazolo <sup>1,21</sup>	10 mg/kg PO ogni 12 ore 25 mg/kg/die PO per 5 giorni
Sulfasalazina <sup>1,3</sup>	10-20 mg/kg PO ogni 8-24 ore per 10 giorni al massimo
Tilosina <sup>25,d</sup>	40-80 mg/kg/die PO (Tylan®, Elanco Products, Indianapolis, IN)
Acido ursodeossicolico <sup>26</sup>	10-15 mg/kg/die PO

<sup>a</sup> Il dosaggio del budesonide è basato su segnalazioni aneddotiche. Sono disponibili unicamente capsule da 3 mg; pertanto, i dosaggi più bassi devono essere preparati appositamente.

<sup>b</sup> Posologia della ciclofosfamide da Plumb DC: Veterinary Drug Handbook. Ames, IA, Iowa State University Press, 1999, pp 187-190.

<sup>c</sup> Il Neoral® è caratterizzato da assorbimento gastrointestinale migliore rispetto al Sandimmune®.

<sup>d</sup> Il Tylan® si trova sotto forma di polvere solubile (circa 4000 mg/cucchiaino). La quantità desiderata viene aggiunta a cibo o acqua (gusto amaro) oppure somministrata sotto forma di capsule di gelatina.

do la maturazione dei linfociti T *suppressor* e inibendo la proliferazione di altri linfociti T.<sup>12</sup> I corticosteroidi inibiscono la produzione di interleukina (IL)-2 che a sua volta inibisce la proliferazione di linfociti T, IL-1, gamma interferone (IFN- $\gamma$ ) e fattore di necrosi tumorale (TNF).<sup>12</sup> Inoltre, reprimono i fattori di crescita dei linfociti B che modificano la proliferazione anche di questi elementi cellulari.<sup>12</sup>

Solitamente, si somministra **prednisone** per via orale in dose compresa fra 2 e 4 mg/kg/die nel corso delle prime 2 - 4 settimane, benché alcuni consiglino di proseguire per due mesi la posologia di 2 mg/kg/die.<sup>13,14</sup> Il prednisone viene convertito in prednisolone a livello epatico.<sup>12</sup> In alternativa è possibile impiegare prednisolone per via orale senza modificarne il dosaggio, soprattutto nei soggetti con insufficienza epatica. Se i segni clinici scompaiono, è possibile ridurre gradualmente le somministrazioni del farmaco fino a raggiungere la più bassa dose efficace.<sup>13,14</sup> Nella maggior parte dei gatti, la sospensione del farmaco implica la ricomparsa dei segni clinici. Fortunatamente, il gatto dimostra maggiore resistenza agli effetti indesiderati del prednisone (poliuria, polidipsia, polifagia, soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene) rispetto al cane. I gatti possono riuscire a tollerare dosi elevate di corticosteroidi per periodi più prolungati dei cani, perché possiedono fino al 50% in meno di recettori specifici per i corticosteroidi.<sup>15</sup> Quando esistano difficoltà di somministrazione per via orale, è possibile sostituire il prednisone con **metilprednisolone acetato** inoculato per via sottocutanea.<sup>14</sup>

Un'ulteriore possibilità è la somministrazione per os di **budesonide**, caratterizzato da un elevato metabolismo di primo passaggio a livello epatico (circa il 90% del farmaco viene convertito in metaboliti dotati di bassa attività corticosteroidica).<sup>16,17</sup> La ridotta biodisponibilità sistemica di questo prodotto comporta una diminuzione degli effetti collaterali sistemici.<sup>16,17</sup> Rispetto al prednisone, il budeso-

nide è dotato di maggiore affinità per i recettori corticosteroidi.<sup>16</sup> Studi condotti in pazienti umani hanno dimostrato che il budesonide garantisce efficacia sovrapponibile al prednisone, con minori effetti collaterali.<sup>16,17</sup> In un lavoro è stata descritta la maggiore efficacia del budesonide rispetto al prednisone nel trattamento di cani e gatti affetti da infiammazione intestinale.<sup>18</sup> Aneddoticamente, è stato segnalato l'impiego di una dose di farmaco pari a 1 mg/die per gatto. Poiché questa specie dimostra maggiore resistenza agli effetti collaterali sistemici dei corticosteroidi, l'uso di budesonide può non essere indispensabile nei soggetti affetti dalla condizione, tranne quando le manifestazioni collaterali risultino problematiche. Se lo stato infiammatorio è grave e il gatto non risponde alla dieta e a dosi adeguate di corticosteroidi, è possibile associare alla terapia altri farmaci immunodepressivi.

L'**azatioprina** è un analogo sintetico della purina (adenina) che viene incorporato selettivamente nel DNA dei linfociti T, inibendone la replicazione normale e interferendo con il funzionamento cellulare.<sup>1,19</sup> I dosaggi impiegati nel gatto sono decisamente inferiori a quelli utilizzati nel cane poiché nella specie felina è possibile che si sviluppino gradi significativi di depressione midollare, letargia e anoressia.<sup>3,13,19</sup> Nell'uomo e nel cane è stata segnalata la comparsa di pancreatite secondaria alla somministrazione di azatioprina, mentre la condizione non è stata rilevata nel gatto.<sup>19</sup> In questa specie, il farmaco viene impiegato raramente a causa dei potenziali effetti collaterali. I gatti che vengono trattati con azatioprina devono essere sottoposti ad esame emocromocitometrico completo a intervalli bi-settimanali per 2 mesi allo scopo di monitorare il grado di depressione midollare.

**Ciclofosfamide** e **clorambucil** (due agenti alchilanti) possono essere utilizzati indipendentemente l'uno dall'altro nei casi gravi di infiammazione intestinale. Nel gatto, è

preferibile il clorambucil rispetto alla ciclofosfamide poiché quest'ultima è in grado di indurre immunodepressione grave e cistiti emorragiche sterili.<sup>1,3</sup>

La **ciclosporina** è un altro agente immunodepressivo, impiegato con successo nei gatti sottoposti a trapianto di rene,<sup>20</sup> che agisce legandosi ai complessi intracellulari calcio-dipendenti calcineurina - calmodulina (da cui l'attenuata trasduzione del segnale di attivazione del gene delle citochine, in particolare IL-2) e stimolando le cellule dei mammiferi a secernere il fattore di crescita trasformante (TGF)- $\beta$  che inibisce IL-2.<sup>20</sup> Non è stato segnalato l'uso di ciclosporina nel trattamento dei gatti con infiammazione intestinale. In caso di utilizzo del farmaco, può rendersi necessaria la medesima dose somministrata nel trapianto renale per ottenere i livelli ematici e la risposta clinica desiderati.

## Immunomodulatori/Antibiotici

Il **metronidazolo** è dotato di proprietà antiprotozoarie e antibatteriche e inibisce l'immunità cellulomediata (Tab. 1).<sup>1,13,21</sup> Il meccanismo esatto di tale inibizione è sconosciuto.<sup>1,13,21</sup> Attraverso la riduzione del gruppo azotato nell'ambito delle cellule produttrici di nitroreduktasi, si formano prodotti intermedi tossici dalla vita breve che alterano il DNA batterico.<sup>21</sup> Negli Stati Uniti, il metronidazolo è disponibile unicamente sotto forma di sale cloridrato.<sup>21</sup> Quest'ultimo è caratterizzato da gusto amaro e metallico che i gatti non apprezzano; per questo spesso presentano ipersalivazione e scuotono la testa in seguito ad assunzione orale del farmaco.<sup>21</sup> Suddividendo le compresse e inserendole in capsule di gelatina è possibile mascherarne il sapore. Gli effetti indesiderati del prodotto comprendono letargia, vomito, diarrea e segni neurologici (ad es. nistagmo, atassia, crisi convulsive).<sup>21</sup> Questi ultimi tendono a migliorare entro 5 - 7 giorni dalla sospensione delle somministrazioni.<sup>21</sup> Il dosaggio impiegato per la infiammazione intestinale è inferiore a quello utilizzato nel trattamento della giardiasi.<sup>1,21</sup> Poiché *Giardia* rappresenta una causa di malattia del piccolo intestino ed è possibile che sviluppi una resistenza verso bassi dosaggi di metronidazolo, bisogna escludere la presenza di giardiasi ripetendo l'esame coprologico per flottazione con solfato di zinco per tre giorni consecutivi prima di iniziare la somministrazione di metronidazolo al dosaggio più basso.<sup>22</sup> In alternativa, è possibile intraprendere una terapia empirica con fenbendazolo (50 mg/kg PO ogni 24 ore) della durata di 5 giorni, quando all'esame di flottazione non venga rilevata la presenza di *Giardia* oppure quando l'esame non sia stato eseguito.<sup>3</sup> Tuttavia, è stato dimostrato recentemente che i gatti ritenuti affetti da forme di giardiasi resistenti ai farmaci erano in realtà colpiti da tricomoniassi.<sup>23</sup>

La **tilosina** è un antibiotico appartenente al gruppo dei macrolidi, è attivo contro un gran numero di batteri Gram positivi oltre che verso *Chlamydia* e *Mycoplasma* spp. ed è stato impiegato con successo in cani colpiti da infiammazione intestinale, in particolare in boxer affetti da colite.<sup>24</sup> In base a quanto segnalato aneddoticamente, il farmaco si è dimostrato un'utile integrazione nel trattamento della IBD felina.

La **sulfasalazina** è un'associazione fra sulfapiridina e 5-aminosalicilato (5-ASA) uniti mediante legame azota-

to.<sup>1,13,14</sup> L'olsalazina è un composto simile, in cui il legame azotato collega due molecole 5-ASA.<sup>1</sup> La sulfasalazina agisce a livello del colon perché vi giunge intatta; per questo è più adatta nei gatti con IBD a carico di questo tratto intestinale. I batteri del colon scindono il legame azotato con conseguente rilascio del 5-ASA (il componente attivo).<sup>1</sup> Questo agente inibisce l'attività della lipossigenasi e quindi riduce la sintesi di leucotrieni. Inoltre, è in grado di allontanare i radicali liberi dell'ossigeno e inibire gli anticorpi diretti contro antigeni del colon.<sup>1</sup> Si consiglia di somministrare il farmaco per periodi non superiori a 10 giorni poiché nel gatto tendono a comparire effetti indesiderati (ad es. anemia, anoressia, cheratocongiuntivite secca).<sup>1,3</sup> L'olsalazina è dotata di tossicità più bassa poiché manca la porzione sulfamidica, tuttavia l'uso di questo farmaco non è stato studiato nel gatto. In questa specie non è stato valutato l'impiego di preparati 5-ASA gastroresistenti (mesalamina).<sup>25</sup> Nel gatto si sviluppano anche segni di intossicazione da salicilati (ad es. vomito, anoressia, febbre, iperventilazione secondaria ad acidosi, depressione midollare). Tuttavia, la tossicità viene ridotta al minimo utilizzando dosaggi bassi per periodi limitati.<sup>3</sup>

L'**acido ursodeossicolico (UCDA)** viene impiegato quale epatoprotettore, ma può agire favorevolmente anche attenuando l'infiammazione associata a IBD.<sup>26</sup> Il farmaco induce anche effetti immunomodulatori, fra cui diminuzione della produzione anticorpale da parte dei linfociti B e ridotta produzione di IL-1 e IL-2 da parte dei linfociti T.<sup>26</sup> Non sono stati pubblicati studi condotti in animali circa l'uso dell'acido ursodeossicolico quale terapia dell'IBD. Tuttavia, il prodotto viene prescritto sovente nei gatti con colangioepatite associata o meno a concomitante infiammazione intestinale.<sup>26</sup> In base a quanto riportato aneddoticamente, l'uso del farmaco in questi soggetti ha favorito il miglioramento clinico e dei parametri di laboratorio.

## PROGNOSI

Nell'infiammazione intestinale felina, la prognosi è favorevole per quanto riguarda il controllo dell'affezione, mentre è sfavorevole relativamente alla guarigione.<sup>13</sup> Spesso, viene tentato un trattamento a lungo termine basato unicamente sulla dieta, mentre nella maggior parte dei casi è necessaria una terapia aggiuntiva. Trentasette gatti su 47 (79%) trattati contemporaneamente con misure dietetiche e prednisone presentarono una risposta positiva al trattamento. La maggior parte dei proprietari si dimostrò soddisfatta del grado di controllo raggiunto, benché i segni clinici non fossero completamente risolti.<sup>27</sup> La prognosi è riservata in presenza di lesioni istologiche gravi, fibrosi mucosa, enterite eosinofila o sindrome ipereosinofila.<sup>13</sup> Sono possibili le ricadute che, nella maggior parte dei casi, vengono scatenate da errori alimentari.<sup>13</sup>

Talvolta si osservano insuccessi terapeutici. Le cause probabili di questi ultimi comprendono uso dei farmaci in modo improprio o in dosi inadeguate, scarsa collaborazione dei proprietari, diagnosi errata e sviluppo di patologie diverse.<sup>1</sup> Quando la diagnosi di infiammazione intestinale sia incerta, è necessario provvedere al prelievo di campioni biotici.



## NUOVI SVILUPPI

### Identificazione della popolazione normale di cellule immunitarie intestinali

L'identificazione della popolazione normale di cellule immunitarie nell'intestino del gatto e il confronto della stessa con la popolazione osservata in corso di infiammazione migliora la comprensione della patogenesi della IBD felina. È stata utilizzata la flussocitometria per identificare tipo e distribuzione dei linfociti a partire da campioni biotici di duodeno, digiuno e ileo prelevati per via non endoscopica in gatti adulti sani.<sup>28</sup> I linfociti T CD8+ erano localizzati prevalentemente a livello di epitelio della mucosa. A livello di lamina propria, nonostante la prevalenza di linfociti T CD8+, i linfociti T CD4+ erano presenti in numero maggiore che nell'epitelio.<sup>28</sup> La popolazione di linfociti B era estremamente bassa in entrambe le sedi.<sup>28</sup> Questi reperti sono analoghi a quelli rilevati in un cane.<sup>29</sup> Un lavoro preliminare condotto dall'autore ha evidenziato la stessa distribuzione di linfociti in campioni biotici prelevati per via endoscopica da duodeno normale di gatto.

È stata eseguita la valutazione delle cellule contenenti IgA e IgG e dei linfociti T nella mucosa duodenale di cani sani e di cani con infiammazione intestinale utilizzando tecniche di immunoperossidasi.<sup>30</sup> La distribuzione delle cellule immunitarie nell'ambito delle biopsie duodenali prelevate per via endoscopica era simile nei due gruppi. Il mancato aumento di tali elementi cellulari nel gruppo dei soggetti colpiti da infiammazione intestinale ha indotto gli autori a mettere in dubbio la validità del criterio di diagnosi dell'affezione, basato sull'incremento degli elementi infiammatori rilevato in biopsie intestinali preparate per l'esame istopatologico di routine.<sup>30</sup> Nel gatto non è stato segnalato alcuno studio di comparazione analogo a questo.

Recentemente, sono state eseguite analisi flussocitometriche sui linfociti della mucosa del piccolo intestino in cani con infiammazione intestinale.<sup>31</sup> L'unica differenza esistente fra i linfociti della mucosa nei cani sani e in quelli colpiti dall'affezione era la presenza, in questi ultimi, di un minore numero di linfociti T dotati di recettore (TCR) /  $\gamma$ .<sup>31</sup> Il significato di questo reperto non è noto. Tuttavia, nel morbo celiaco (enteropatia da ipersensibilità al glutine nell'uomo) è stato notato un aumento dei linfociti T dotati di  $\gamma$  / TCR durante le fasi silenti dell'affezione, indicante un possibile ruolo di queste cellule nella tolleranza orale.<sup>32</sup> La diminuzione dei linfociti T può favorire l'insorgere di reazioni immunomediate nei confronti degli antigeni. Secondo le conoscenze dell'autore, non sono ancora state eseguite analisi flussocitometriche sui linfociti della mucosa del piccolo intestino in gatti con infiammazione intestinale.

### Test di permeabilità e funzionalità intestinale

Il test di permeabilità e funzionalità intestinale è attualmente in corso di studio quale metodo alternativo di diagnosi delle malattie gastrointestinali, compresa l'IBD, e di monitoraggio della risposta terapeutica. Questo esame prevede la somministrazione orale di una miscela di monosaccaridi e disaccaridi.<sup>14,33</sup> Gli zuccheri vengono assorbiti nel tratto intestinale e successivamente ritrovati nelle urine

del soggetto. Alcuni disaccaridi passano fra gli enterociti a livello di *tight junction* mentre alcuni monosaccaridi attraversano le cellule. In corso di processi patologici, la superficie disponibile al passaggio dei monosaccaridi è ridotta e le *tight junction* sono indebolite, consentendo il transito di maggiori quantità di disaccaridi. In alternativa, alcuni monosaccaridi vengono veicolati in ambito intracellulare da molecole carrier. Quest'ultimo tipo di assorbimento viene alterato in corso di processi patologici.<sup>14,33</sup> Il test è diffuso in medicina umana per la sua scarsa invasività e per la relativa facilità di raccolta dell'urina. Nel gatto, quest'ultima operazione può essere piuttosto invasiva e comporta maggiori difficoltà.

Un aspetto promettente di questo tipo di esame è la possibilità di monitorare la risposta terapeutica. In cani con diagnosi di malattia intestinale sensibile alla dieta e proliferazione batterica del tenue venne effettuato il test di permeabilità e funzionalità intestinale e, dopo il trattamento, i risultati del test rientravano nella norma in entrambi i gruppi di animali.<sup>34,35</sup> Nel gatto, il ricorso a questo tipo di esame è stato limitato.<sup>36,37</sup> Pochi gatti con IBD sono stati sottoposti al test e i risultati sono stati incostanti.<sup>37</sup> Fino ad ora, l'autore ha somministrato una miscela di zuccheri soltanto a gatti sani e prima, di poter consigliare l'impiego di questo test nell'infiammazione intestinale, sarà necessario esaminare anche quelli colpiti.

### Nuove terapie

La 5-lipossigenasi converte l'acido arachidonico nella serie-4 di leucotrieni proinfiammatori, in particolare il leucotriene B<sub>4</sub>. I leucotrieni appartengono anche al gruppo di citochine che alterano la motilità normale del colon. Gli inibitori della 5-lipossigenasi hanno dimostrato un modesto successo nei pazienti umani affetti da colite ulcerativa.<sup>38</sup> Fino ad oggi, non sono stati eseguiti studi in cani e gatti affetti da infiammazione intestinale.

L'interleukina-10 favorisce lo sviluppo dell'immunità umorale e deprime l'immunità cellulo-mediata. Il prodotto si è dimostrato efficace in ambito di prove cliniche condotte in pazienti umani affetti da infiammazione intestinale.<sup>39</sup> Un nuovo approccio nella somministrazione della IL-10 è rappresentato dalla secrezione da parte di batteri *Lactococcus lactis* geneticamente modificati. In condizioni normali, la IL-10 verrebbe degradata se somministrata unicamente per via orale. In topi con colite indotta sperimentalmente è stato osservato un miglioramento sul piano istologico.<sup>39</sup> Terapie di questo tipo sono in via di sviluppo in medicina umana ed è probabile che diventino presto oggetto di studio anche in medicina veterinaria.

### Bibliografia

1. Dimski D: Therapy of inflammatory bowel disease, in Bonagura ID (ed): Kirk's Current Veterinary Therapy XII: Small Animal Practice. Philadelphia, WB Saunders Co, 1995, pp 723-728.
2. Guilford WG: Effect of diet on inflammatory bowel diseases. Vet Clin Nutr 4(2):58-61, 1997.
3. Zoran DL: Diet and drugs: The keys to managing feline colonic disease. Compend Contin Educ Pract Vet 21(8):731-748, 1999.
4. Guilford WG, Jones BR, Markwell PJ, et al: Food sensitivity in cats with chronic idiopathic gastrointestinal problems. J Vet Intern Med 15(1):7-13, 2001.

5. Geerling BJ, Stockbrugger RW, Brummer RJM: Nutrition and inflammatory bowel disease: An update. *Scand J Gastroenterol Suppl* 230:95-105, 1999.
6. Hickman MA: Interventional nutrition for gastrointestinal disease. *Clin Tech Small Anim Pract* 13(4):211-216, 1998.
7. Sparkes AH, Papasouliotis K, Sunvold G, et al: Bacterial flora in the duodenum of healthy cats, and effect of dietary supplementation with fructo-oligosaccharides. *Am J Vet Res* 59(4):431-435, 1998.
8. Sparkes AH, Papasouliotis K, Sunvold G, et al: Effect of dietary supplementation with fructo-oligosaccharides on fecal flora of healthy cats. *Am J Vet Res* 59(4):436-440, 1998.
9. Willard MD, Simpson RB, Delles EK, et al: Effects of dietary supplementation of fructo-oligosaccharides on small intestinal bacterial overgrowth in dogs. *Am J Vet Res* 55(5):654-659, 1994.
10. Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, et al: Effect of an entericcoated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *New Engl J Med* 334(24):1557-1560, 1996.
11. Stenton WF, Cort D, Rodgers J, et al: Dietary supplementation with fish oil in ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 116(8):609-614, 1992.
12. MacDonald JM: Glucocorticoid therapy, in Ettinger SJ, Feldman EC (eds): *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Philadelphia, WB Saunders Co, 2000, pp 307-317.
13. Jergens AE: Feline idiopathic inflammatory bowel disease. *Compend Contin Educ Pract Vet* 14(4):509-520, 1992.
14. Hall EJ, Simpson KW: Diseases of the small intestine, in Ettinger SJ, Feldman EC (eds): *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Philadelphia, WB Saunders Co, 2000, pp 1182.
15. van den Broek AHM, Stafford WL: Epidermal and hepatic glucocorticoid receptors in cats and dogs. *Res Vet Sci* 52:312-315, 1992.
16. Bar-Meir S, Chowers Y, Lavy A, et al: Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterology* 115:835-840, 1998.
17. Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, et al: A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *New Engl J Med* 331(13):842-845, 1994.
18. Stewart A, Bolineck J: The use of a novel formulation of budesonide as an improved treatment over prednisone for inflammatory bowel disease [abstract]. *Proc ACVIM* 15:662, 1997.
19. Beale KM, Altman D, Clemmons RR, et al: Systemic toxicosis associated with azathioprine administration in domestic cats. *Am J Vet Res* 53(7):1236-1240, 1992.
20. Gregory CR: Immunosuppressive agents, in Bonagura JD (ed): *Kirks Current Veterinary Therapy XIII: Small Animal Practice*. Philadelphia, WB Saunders Co, 2000, pp 509-513.
21. Groman R: Metronidazole. *Compend Contin Educ Pract Vet* 22(12):1104-1107, 1130, 2000.
22. Leib MS, Zajac AM: Giardiasis in dogs and cats. *Vet Med* 94(9):793-802, 1999.
23. Levy MG, Gookin JL, Poore MF, et al: Information on parasitic gastrointestinal tract infections in cats [letter]. *JAVMA* 218(2):194-195, 2001.
24. Van Kruiningen HJ: Clinical efficacy of tylosin in canine inflammatory bowel disease. *JAAHA* 12:498-501, 1976.
25. Jergens AE: Inflammatory bowel disease: Current perspectives. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 29(2):501-521, 1999.
26. Leveille-Webster CR: Ursodeoxycholic acid therapy, in Bonagura JD (ed): *Kirk's Current Veterinary Therapy XIII: Small Animal Practice*. Philadelphia, WB Saunders Co, 2000, pp 691-693.
27. Hart JR, Shaker E, Patnaik AK, et al: Lymphocytic-plasmacytic enterocolitis in cats: 60 cases (1988-1990). *JAAHA* 30:505-514, 1994.
28. Roccabianca P, Woo J, Moore P: Characterization of the diffuse mucosal associated lymphoid tissue of feline small intestine. *Vet Immunol Immunopathol* 75:27-42, 2000.
29. Sonea IM, Jergens AE, Sacco RE, et al: Flow cytometric analysis of colonic and small intestinal mucosal lymphocytes obtained by endoscopic biopsy in the healthy dog. *Vet Immunol Immunopathol* 77:103-119, 2000.
30. Jergens AE, Moore FM, Kasier MS, et al: Morphometric evaluation of immunoglobulin A-containing and immunoglobulin G-containing cells and T cells in duodenal mucosa from healthy dogs and from dogs with inflammatory bowel disease or nonspecific gastritis. *Am J Vet Res* 57(5):697-704, 1996.
31. Jergens AE, Sonea IM, Kaufman LK, et al: Flow cytometric analysis of mucosal lymphocytes in dogs with inflammatory bowel disease [abstract]. *Proc ACVIM* 19:871, 2001.
32. Williams N: T cells on the mucosal frontline. *Science* 280:198-200, 1998.
33. Travis S, Menzies I: Intestinal permeability: Functional assessment and significance. *Clin Sci* 82:471-488, 1992.
34. Rutgers HC, Batt RM, Hall EJ, et al: Intestinal permeability testing in dogs with diet-responsive intestinal disease. *J Small Anim Pract* 36:295-301, 1995.
35. Rutgers HC, Batt RM, Proud FJ, et al: Intestinal permeability and function in dogs with small intestinal bacterial overgrowth. *J Small Anim Pract* 37:428-434, 1996.
36. Papasouliotis K, Gruffydd-Jones TJ, Sparkes AH, et al: Lactulose and mannitol as probe markers for in vivo assessment of passive intestinal permeability in healthy cats. *Am J Vet Res* 54(6):840-844, 1993.
37. Papasouliotis K, Gruffydd-Jones TJ, Sparkes AH, et al: The lactulose/mannitol (LA/MA) intestinal permeability test in cats with chronic intestinal disease [abstract]. *Proc 5th Ann Cong Euro Soc Vet Int Med*:71, 1995.
38. Hawkey CJ, Dube LM, Rountree LV, et al: A trial of zileuton versus mesalazine or placebo in the maintenance of remission of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 112:718-724, 1997.
39. Steidler L, Hans W, Schotte L, et al: Treatment of murine colitis by *Lactococcus lactis* secreting interleukin-10. *Science* 289:1352-1354, 2000.