

L'INFIAMMAZIONE INTESTINALE NEL GATTO: PATOGENESI, DIAGNOSI E RELAZIONE CON IL LINFOSARCOMA*

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

PATOLOGIA FELINA

Riassunto

Col termine infiammazione intestinale (IBD, *inflammatory intestinal disease*) si indica un gruppo di patologie idiopatiche del tratto digerente caratterizzate da segni gastrointestinali cronici e aspecifici e da infiltrati cellulari a carico di mucosa e sottomucosa costituiti da linfociti, plasmacellule, eosinofili, neutrofili o istiociti. Il prelievo di campioni biotici a scopo diagnostico a livello di tratto gastrointestinale inferiore e superiore si esegue per via endoscopica o laparotomica. L'interpretazione di alcuni campioni biotici comporta difficoltà quando vengano inviate quantità inadeguate di tessuto oppure se le alterazioni riscontrate dal patologo indichino una possibile malignità.

Summary

Inflammatory bowel disease (IBD) is an idiopathic group of digestive tract diseases characterized by nonspecific chronic gastrointestinal (GI) signs and a cellular infiltrate of lymphocytes, plasma cells, eosinophils, or histiocytes in the mucosa and submucosa. Diagnostic biopsies from the upper and lower GI tract are obtained via endoscopy or laparotomy. Pathologists may have difficulty interpreting some biopsy specimens if an inadequate amount of tissue has been submitted or if the changes noted by the pathologist indicate possible malignancy.

L'infiammazione intestinale è costituita da un gruppo di patologie idiopatiche del tratto digerente caratterizzate da segni gastrointestinali cronici e aspecifici.¹⁻⁸ Nel presente lavoro vengono descritte le teorie relative a patogenesi, segni clinici e metodi di diagnosi della condizione nel gatto, oltre alle possibili relazioni della stessa con il linfosarcoma gastrointestinale.

PATOGENESI

L'intestino contiene un numero di cellule immunitarie (immunociti) superiore a qualsiasi altro apparato.^{7,9} Questi immunociti sono noti nell'insieme come tessuto linfoide associato all'intestino (GALT, *gut-associated lymphoid tissue*) e possono o meno riunirsi in aggregati.⁹ Il tessuto linfoide aggregato comprende noduli linfoidei, placche di

Peyer e linfonodi mesenterici. Il tessuto linfoide non aggregato comprende i linfociti presenti a livello di epitelio intestinale (linfociti intraepiteliali) e lamina propria (linfociti della lamina propria).⁹ Gli immunociti svolgono un ruolo di difesa dell'intestino contro possibili agenti patogeni mentre rimangono tolleranti verso antigeni dannosi di origine batterica o dietetica.⁷

L'origine della infiammazione intestinale è complessa e non completamente chiarita. È possibile che la condizione consegua a una risposta appropriata verso uno stimolo anomalo e persistente (ad es. alterazione strutturale dell'intestino o agente causale nel lume del viscere) oppure a una risposta anomala e protratta verso uno stimolo normale (ad es. regolazione aberrante della risposta immunitaria).¹ Sembra essere più probabile un'origine multifattoriale, riferibile a fattori genetici, ambientali e immunologici, piuttosto che un'eziologia dovuta ad una singola anomalia.² Benché le informazioni riguardanti questa malattia nel gatto siano scarse, verrà fornito un breve resoconto circa lo stato immunitario normale della mucosa e le alterazioni dello stesso in presenza di IBD, basandosi su quanto osservato in altre specie.

*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol. 23, N. 11, novembre 2001, 951. Con l'autorizzazione dell'Editore.

**Attualmente, il Dr. Krecic è affiliato all'University of Pennsylvania.

Immunità mucosale normale

Negli animali normali, le placche di Peyer (aggregati distinti di tessuto linfoide distribuiti lungo il tratto intestinale) catturano gli antigeni luminali servendosi di fagociti M specializzati.^{7,9,10} Successivamente, l'antigene viene trasferito dalle cellule M a macrofagi subepiteliali presentanti l'antigene e a cellule dendritiche. Quindi, i linfociti B e T vanno incontro a espansione clonale, con migrazione delle cellule effettrici B di recente attivazione verso linfonodi mesenterici, dotto toracico e circolazione sistemica e successivo ritorno delle stesse alla lamina propria dell'intestino per maturare in plasmacellule secernenti IgA.^{7,9,10}

La popolazione dei linfociti T si moltiplica assumendo il ruolo di cellula T citotossica (CD8+) oppure helper (CD4+). Nelle specie umana, canina e felina, la maggior parte dei linfociti T CD8+ e CD4+ ha sede rispettivamente nell'epitelio mucoso e nella lamina propria.^{2,7,11,12} Due tipi di linfociti T CD4+, le cellule helper (Th) 1 e 2, sono responsabili rispettivamente dell'attivazione dell'immunità cellulo-mediata e umorale. I linfociti T helper svolgono un ruolo critico nel mantenere lo stato di tolleranza e nello sviluppo di una risposta immunitaria appropriata attraverso l'attivazione dei macrofagi da parte delle cellule Th1 e dei linfociti B da parte delle cellule Th2.⁷

Tolleranza orale

Il microambiente della lamina propria e il tipo di cellule presentanti l'antigene possono intervenire nel determinare lo sviluppo di una risposta immunitaria oppure uno stato di tolleranza verso un determinato antigene.⁷ Una dose limitata di antigene è in grado di indurre l'attivazione dei linfociti suppressor secernenti il fattore di crescita trasformante (TGF)- β , inducendo uno stato di tolleranza verso l'antigene stesso.^{7,13} Nel topo, l'eliminazione dei geni TGF- β ha provocato la perdita di tolleranza orale e lo sviluppo di infiammazione sistemica, portando a concludere che il TGF- β svolge un ruolo importante nel combattere l'infiammazione.¹³ In alternativa, se il sistema immunitario è esposto a dosi elevate di antigene, si verificano anche fenomeni di anergia o apoptosi degli immunociti che inducono tolleranza verso l'antigene. È anche possibile che l'antigene presentato da cellule non specializzate (ad es. enterociti) comporti lo sviluppo di tolleranza, mentre se presentato da cellule deputate a tale funzione (ad es. macrofagi) induce una risposta immunitaria.^{7,14} Gli enterociti esprimono bassi livelli di molecole appartenenti al complesso maggiore di istocompatibilità di classe II e non posseggono le molecole costimolatrici necessarie a indurre l'attivazione dei linfociti T.¹⁴ È stato ipotizzato che anche le cellule dendritiche inducano tolleranza orale.¹⁴

Esistono due diversi recettori dei linfociti T (TCR), denominati α e β . Il recettore α è associato a meno del 5% dei linfociti T circolanti, mentre è presente nel 33% - 50% dei linfociti che risiedono nella mucosa intestinale di uomo, topo e cane.^{11,15} Le cellule T α possono svolgere anche un ruolo importante nello sviluppo della tolleranza orale. Nel topo, l'induzione della tolleranza orale è stata inibita inserendo anticorpi monoclonali ai recettori α intestinali. Nei soggetti privi della catena α del recettore,

non venne indotta tolleranza orale in seguito a somministrazione per os di ovalbumina.¹⁰ Nel topo, la maggior parte dei linfociti T intestinali dotati di recettori α ha sede nell'epitelio; pertanto, è probabile che enterociti e linfociti T α interagiscano per indurre tolleranza verso un particolare antigene.¹⁰ Nel morbo celiaco (enteropatia da ipersensibilità al glutine nell'uomo), il numero di linfociti T con recettori α aumenta nei periodi di remissione dell'affezione, quando il processo patologico è lieve, suggerendo che queste cellule possano contribuire alla soppressione delle reazioni immunitarie.¹⁵ Tuttavia, uno studio condotto nel topo indica che le cellule α possono avere effetti contrari sulla tolleranza orale agli antigeni.¹⁶

Alterazioni dell'immunità mucosale nei soggetti affetti da IBD

Nei pazienti umani affetti da infiammazione intestinale, la tolleranza orale alla flora intestinale residente è diminuita.¹⁷ È stato dimostrato che i batteri intestinali isolati in un soggetto erano in grado di stimolare i linfociti presenti nella lamina propria della mucosa intestinale infiammata, mentre non agivano su quelli della mucosa integra nello stesso individuo. Gli anticorpi monoclonali anti-complesso maggiore di istocompatibilità di II classe inibivano la proliferazione dei linfociti nella lamina propria in risposta agli stessi batteri, indicando che l'infiammazione è mediata da antigeni batterici e da prodotti infiammatori batterici non mitogeni.¹⁷

Nei pazienti umani affetti dalla condizione risultano alterate le citochine - prodotti proteici degli immunociti attivati che influenzano attività, differenziazione o velocità di proliferazione di altre cellule -.^{17,18} Normalmente, esiste un equilibrio fra citochine (ad es. interleukina [IL]-12, interferone [IFN]- γ) che favoriscono lo sviluppo delle cellule Th1 e la conseguente immunità cellulomediata e citochine (ad es. IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) che promuovono lo sviluppo delle cellule Th2 e la conseguente immunità umorale. Tuttavia, nei soggetti affetti da infiammazione intestinale, i ricercatori hanno individuato uno squilibrio nel normale profilo citochinico e ritengono che questo possa contribuire al quadro patologico dell'affezione. Nell'ambito di colture allestite con linfociti proliferanti della lamina propria prelevata in pazienti umani con IBD, è stato dimostrato un aumento di IL-12 e IFN- γ .¹⁷ I macrofagi secernono il fattore di necrosi tumorale (TNF), un'ulteriore citochina che svolge un ruolo nell'infiammazione. Il fattore TNF- α agisce specificamente in corso di enteropatia accrescendo la permeabilità intestinale attraverso l'indebolimento delle *tight junction* epiteliali.¹⁸ Sono state individuate quantità elevate di TNF- α a livello di mucosa intestinale in bambini con IBD rispetto a soggetti di controllo e pazienti in cui la malattia era in fase di remissione.¹⁸

Le modificazioni della mucosa possono contribuire a generare la risposta immunitaria aberrante associata a infiammazione intestinale e i fattori genetici sono in grado di alterare la composizione della mucosa stessa. Geni aberranti possono codificare un prodotto immuno-regolatore che contribuisce a generare le alterazioni strutturali del tratto gastrointestinale. Questi prodotti accrescono la sensibilità del tratto gastrointestinale alle aggressioni da parte di agenti infettivi, tossine o reazioni immunitarie.⁷ I pa-

zienti umani con antigeni del complesso di istocompatibilità HLA-A2 e HLA-B27 sono esposti rispettivamente a maggiore rischio di sviluppo di morbo di Crohn e colite ulcerativa.¹⁹ Nel cane, sono probabili le alterazioni genetiche in presenza di predisposizione di razza verso patologie quali enterite linfoplasmocitaria (Basenji, pastore tedesco) e gastroenterite eosinofila (boxer, Doberman).⁷

Disturbi di motilità associati a infiammazione intestinale

La motilità intestinale viene alterata in corso di patologie infiammatorie. Le citochine rilasciate dagli immunociti possono modificare la funzione nervosa intestinale o quella della muscolatura liscia con conseguente anomalia dell'attività motoria.²⁰ Benché non si conoscano precisamente gli immunociti e le citochine coinvolti nella disfunzione nervosa o muscolare, nei pazienti umani affetti da malattia di Crohn e colite ulcerativa sono state dimostrate accresciuta sintesi del fattore attivante piastrinico e alterazioni della motilità intestinale.²¹ Nei cani con colite acuta e ileite si verificava una diminuzione del numero di complessi motori migranti e un aumento del numero di contrazioni migranti giganti (GMCs, *giant migrating contractions*).^{20,22} I complessi motori migranti agiscono mescolando il contenuto intestinale e regolandone la lenta propulsione distale.^{20,22} Le contrazioni migranti giganti sono contrazioni potenti, che occludono il lume e spingono rapidamente il contenuto intestinale verso il colon.²⁰ In condizioni normali, queste ultime si verificano soltanto una o due volte al giorno. È probabile che l'aumento del numero di contrazioni giganti sia responsabile delle manifestazioni colitiche (ad es. tenesmo, stimoli di defecazione e presenza di muco e sangue nelle feci) osservate in alcuni soggetti.^{20,22} È possibile che questi complessi giganti intensifichino e prolunghino la risposta infiammatoria e la lesione mucosa sottoponendo la parete intestinale a contrazioni frequenti e potenti.²⁰

SEGNALAMENTO

L'infiammazione intestinale felina non riconosce alcuna predisposizione di sesso, età o razza.^{1,7,8} La maggior parte dei soggetti colpiti dalla condizione è di età media o avanzata, tuttavia possono esserne affetti anche gatti giovani.^{3-5,23-25} Benché in generale non sia stata notata alcuna chiara predisposizione di razza, in tre studi^{23,24,26} si è discusso circa una maggiore incidenza dell'affezione nei soggetti di pura razza rispetto ai meticci.

SEGNI CLINICI

I segni clinici più comuni di IBD felina sono rappresentati da diarrea, vomito, perdita di peso e anoressia.^{1,3,5,7,23-26} Nella maggior parte dei soggetti, l'affezione presenta andamento altalenante. Spesso, i gatti colpiti vengono portati alla visita soltanto dopo che gli episodi abbiano assunto carattere frequente o grave.^{1,3} L'anamnesi riferisce l'iniziale comparsa di vomito che raramente è accompagnato da diarrea.³ La gravità istologica della ma-

lattia è spesso correlata a quella dei segni clinici. La presenza di sangue nel materiale vomitato o nelle feci diarroiche (spesso associato a infiltrazione eosinofila) e la perdita di peso indicano un processo di maggiore gravità. Alcuni gatti non manifestano alcun segno gastrointestinale specifico e vengono portati alla visita unicamente per la perdita di peso.³

La sede del processo patologico viene localizzata esaminando i segni clinici.^{7,8,23} Manifestazioni quali vomito, perdita di peso e diarrea acquosa spesso vengono attribuite a patologie del tratto gastrointestinale superiore, mentre disturbi quali ematochezia, feci mucoidi, tenesmo e aumentata frequenza delle defecazioni spesso vengono imputati a patologie del tratto gastrointestinale inferiore. Tuttavia, i segni clinici non sono sempre specifici per la sede coinvolta.^{3,7} È possibile che il vomito consegua a disturbi del piccolo o del grosso intestino piuttosto che gastrici. Solitamente, i segni a carico del grosso intestino indicano la presenza di un processo infiammatorio primario a carico del colon, benché l'infiammazione di questo tratto intestinale possa conseguire a un periodo prolungato di diarrea del piccolo intestino.⁷ Su cinque gatti con segni clinici di patologia del piccolo intestino attribuibili a gastroenterite linfoplasmocitaria, quattro (80%) presentavano uno stato infiammatorio a carico del colon.²⁶ Inoltre, è possibile che il processo colitico sia associato a gastroenterite in assenza di segni clinici a carico del grosso intestino.^{3,4,26} Su 27 gatti affetti da colite, vennero rilevati segni istologici di patologia del piccolo intestino in 16 soggetti (59%).³ Questi studi sottolineano l'importanza di concomitanti stati infiammatori del colon in gatti che manifestano segni di patologia del piccolo intestino. Questi reperti possono spiegare la limitata risposta terapeutica osservata in alcuni soggetti affetti da infiammazione intestinale quando la terapia sia rivolta unicamente allo stato infiammatorio di stomaco e piccolo intestino.³

ESAME CLINICO

Nella maggior parte dei gatti, l'esito dell'esame clinico rientra nella norma. Le anomalie più comuni comprendono anse intestinali ispessite o ripiene di liquido e dimagrimento generale.^{1,3,4,24-26} In caso di vomito o diarrea persistenti, è possibile rilevare uno stato di disidratazione.¹ Talvolta, si riscontra la presenza di dolore addominale oppure di alopecia inguinale.^{1,24}

DIAGNOSI

La diagnosi di infiammazione intestinale viene formulata per esclusione poiché sono parecchi i disordini in grado di indurre uno stato di infiammazione gastrointestinale. Altre patologie che occorre prendere in considerazione comprendono infezioni intestinali sostenute da *Giardia*, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Helicobacter*, infezioni virali (sostenute dal virus della leucemia felina o da quello dell'immunodeficienza felina), infezioni da *Trichomonas*, intolleranza o allergia alimentare e neoplasie.^{1,5-7,23,27} Inoltre, è necessario escludere la presenza di disordini metabolici che provocano vomito e diarrea.⁸

È possibile che siano completamente assenti anomalie di laboratorio e che quelle presenti non siano specifiche per l'affezione. Sono state notate variazioni nei livelli di proteine, enzimi epatici, colesterolo e potassio a carico dei profili biochimici di gatti compresi in diversi studi retrospettivi.^{3-5,7,8,23,24,26}

In gatti con infiammazione intestinale è stata rilevata la presenza di iperproteinemia e di ipoproteinemia. La prima è stata attribuita a condizioni di disidratazione e infiammazione cronica. In presenza di disidratazione, l'aumento di albumine e globuline può essere all'origine di iperproteinemia. È possibile che lo stato di iperglobulinemia sia provocato da infiammazione cronica in seguito ad attivazione aspecifica dei linfociti B.^{1,4,23} La comparsa di ipoproteinemia è molto meno frequente nel gatto rispetto al cane.³ La condizione è stata segnalata in 6 gatti su 26 (23%)²³ e in 3 gatti su 60 (5%)⁴. Le cause di ipoproteinemia e ipoalbuminemia comprendono diminuita assunzione di proteine in seguito a anoressia, ridotto assorbimento e perdita eccessiva di proteine attraverso la superficie mucosa intestinale infiammata e perdita di sangue dalle ulcere gastrointestinali.^{3,4,7,8,23}

Nei gatti colpiti dalla condizione non è raro rilevare innalzamenti dei livelli sierici degli enzimi epatici (ad es. alanina-aminotransferasi [ALT], fosfatasi alcalina [ALP]), la cui origine spesso deriva dalla coesistenza di colangioepatite. In una segnalazione retrospettiva,²⁸ sette dei 18 gatti (39%) con colangioepatite erano colpiti anche da infiammazione intestinale e pancreatite. I danni subiti dalla mucosa in corso di IBD consentono l'ingresso di batteri nella circolazione portale e l'accesso diretto degli stessi al fegato. Inoltre, gli agenti patogeni possono risalire il sistema biliare per raggiungere fegato e pancreas e indurvi un processo infiammatorio.^{3,5,23,28} Data la frequente assenza di batteri nelle colture allestite con campioni di tessuto epatico, è possibile che l'attivazione del sistema immunitario a seguito di una precedente lesione a carico degli epatociti possa protrarre il danno in tale sede dopo l'eliminazione dei microrganismi.²⁸ Tuttavia, non è necessariamente costante l'esistenza di alterazioni istologiche a livello epatico. Patologie a carico del piccolo intestino non accompagnate da segni di epatopatia sono comunque in grado di provocare moderati innalzamenti dei livelli di ALT e ALP.^{3,4} In corso di pancreatite, è probabile che i livelli degli enzimi pancreatici siano normali poiché nel gatto, gli innalzamenti di amilasi e lipasi sono scarsamente correlati ai processi infiammatori pancreatici; tuttavia, è possibile che l'amilase aumenti in corso di patologia gastrointestinale primitiva.²⁹ Nel gatto, anche il test di immunoreattività tripsinosa, una misurazione sierica di tripsina e tripsinogeno, può non essere in correlazione costante con i processi di infiammazione pancreatica. In uno studio recente,³⁰ sono stati riscontrati valori sierici di immunoreattività tripsinosa superiori all'intervallo di riferimento in 3 dei 10 gatti (30%) con pancreas normale dal punto di vista istologico. Inoltre, due di questi tre soggetti erano colpiti da grave enterite linfocitaria o linfoplasmocitaria.³⁰

In una raccolta di casi relativa a 33 gatti, l'ipercolesterolemia è risultata essere l'anomalia biochimica più comune.⁵ L'abbassamento dei livelli di colesterolo venne attribuito a malassorbimento.⁵ Venne segnalata anche la presenza di ipokalemia, probabilmente secondaria a perdita di potassio nelle feci diarroiche.²⁶

In corso di infiammazione intestinale, anche le anomalie a carico dell'emogramma risultano aspecifiche. È stata notata la presenza di leucocitosi, neutrofilia (associata o meno a spostamento a sinistra), linfopenia, eosinofilia e basofilia.^{3-5,7,8, 23,24,26} La comparsa di eosinofilia si può riscontrare in corso di gastroenterocolite eosinofila⁸ e potrebbe rappresentare un segno peculiare di sindrome ipereosinofila felina, condizione che provoca una grave infiltrazione eosinofila a carico di fegato, milza, intestino e midollo osseo.⁷ Lo stato di emoconcentrazione viene rilevato anche attraverso l'innalzamento di valore ematocrito e proteine plasmatiche.

Nell'ambito di qualsiasi indagine diagnostica rivolta al tratto gastrointestinale, rivestono importanza l'esame radiografico in bianco e l'esame ecografico per escludere l'esistenza di patologie ostruttive e masse intraddominali. Tuttavia, l'indagine radiografica in bianco non è di alcuna utilità nella diagnosi di infiammazione intestinale. Le immagini radiografiche vengono esaminate per valutare contenuto, dimensioni e masse del piccolo intestino. In 16 dei 26 gatti con IBD (62%) venne osservata distensione delle anse intestinali da parte di liquido o di gas.²³ In uno studio più recente,⁵ le immagini radiografiche in bianco eseguite in 9 gatti con infiammazione intestinale rientravano tutte nei limiti normali. L'esame contrastografico del tratto gastrointestinale è insoddisfacente ai fini della infiammazione intestinale ed è improbabile che rivesta utilità diagnostica quando le immagini in bianco rientrano nella normalità.³¹ Nelle immagini contrastografiche si rilevano sporadicamente irregolarità della mucosa e ispessimenti della parete del tenue.⁵

L'esame ecografico dell'addome è utile nella diagnosi di infiammazione intestinale felina. È possibile rilevare modificazioni dell'ecogenicità rispetto al quadro normale iperecogeno degli strati sottomucoso e sieroso e ipoecogeno degli strati mucoso e muscolare. In casi di sospetta infiammazione intestinale è possibile riscontrare ispessimento della parete intestinale superiore a 3 mm dalla mucosa alla sierosa, scarsa definizione degli strati costituenti la parete e modificazioni di ecogenicità e dimensione dei linfonodi mesenterici.⁵ Su 17 gatti affetti dalla condizione e sottoposti a valutazione ecografica dell'addome, 10 (59%) presentavano anomalie a carico della parete del piccolo intestino e altri 5 (29%) anomalie a carico dei linfonodi mesenterici.⁵ In tre di questi ultimi 5 soggetti (60%), i linfonodi mesenterici erano aumentati di volume.⁵ Complessivamente, sulla base dell'esame ecografico addominale, 13 di questi 17 gatti (76%) presentavano anomalie a carico del tratto gastrointestinale e/o dei linfonodi mesenterici.⁵ Inoltre, i reperti dell'indagine ecografica erano correlati al grado istologico dell'affezione.⁵ L'esame ecografico consente poi di valutare il fegato e il pancreas e rilevarne l'eventuale coinvolgimento.

Dopo avere escluso altre patologie, nei gatti con sospetto di infiammazione intestinale solitamente si esegue l'esame endoscopico. Tuttavia, se l'ecografia addominale rivela altri disturbi (ad es. notevole innalzamento degli enzimi epatici nel profilo biochimico, ittero, aumento di volume dei linfonodi mesenterici o anomalie a carico di fegato o pancreas [masse, aumento di volume o alterata ecogenicità]), è necessario eseguire una laparotomia esplorativa. In entrambe le situazioni, è opportuno prelevare campioni biotipici intestinali. Le biopsie del colon, se necessarie, vengono quasi

sempre eseguite per via endoscopica. Quest'ultima offre alcuni vantaggi rispetto alla via chirurgica; infatti è meno invasiva, consente di visualizzare direttamente la superficie mucosa e costituisce una guida per il prelievo di campioni biotici quando vengano individuate irregolarità o ulcere a carico della mucosa. Talvolta, le lesioni provocate da infiammazione intestinale non vengono rilevate per via endoscopica.⁸ Le limitazioni di questa tecnica risiedono nella possibilità di eseguire biopsie unicamente nello strato mucoso (mentre il processo patologico potrebbe avere sede più profonda) e nell'impossibilità di raggiungere digiuno e ileo. A carico della mucosa vengono ricercati segni di iperemia, edema, granularità, friabilità ed erosioni.^{5,23,28} Su 18 gatti con infiammazione intestinale, cinque (28%) e nove (50%) presentavano anomalie rilevate per via endoscopica rispettivamente a carico di stomaco e duodeno.⁵ In molti casi, l'aspetto endoscopico è normale.^{3,5,8} Il grado istologico spesso non coincide perfettamente con l'aspetto endoscopico della mucosa⁵ ed è quindi consigliabile prelevare campioni biotici del tratto gastrointestinale nonostante l'apparente normalità del tessuto.

Dal punto di vista istologico, è possibile osservare uno dei quattro tipi di infiammazione intestinale (linfoplasmocitaria, eosinofila, suppurativa e granulomatosa).^{1,7,32} Sono tipicamente presenti tutte le linee cellulari e l'IBD viene denominata in base al tipo di cellula predominante.

- La forma linfoplasmocitaria è il tipo più prevalente di infiammazione intestinale, seguita da quella eosinofila.³²
- La forma eosinofila della condizione può essere un componente della sindrome eosinofila felina.⁶
- Le forme suppurative sono rare e indicano un'etiologia infettiva che deve essere ricercata.³²
- La gastroenterite granulomatosa transparietale (regionale) è rara e si manifesta tipicamente con segmenti intestinali ispessiti e parzialmente ostruiti.³² Questa forma di infiammazione intestinale deve essere differenziata dall'infiammazione granulomatosa indotta da patologie micotiche, parassiti intestinali, peritonite infettiva, infezioni virali, corpi estranei, toxoplasmosi e neoplasie.^{6,7,32}

Nelle biopsie gastrointestinali, il reperto istologico tipico è rappresentato da aumento numerico delle cellule infiammatorie nella lamina propria, incremento dei linfociti intraepiteliali e alterazioni della struttura mucosa, quali fusione o atrofia dei villi, edema, fibrosi e dilatazione dei vasi chiliferi (Fig. 1).^{1,3,32} Raramente la sottomucosa viene coinvolta dalla infiammazione intestinale, eccetto che nelle forme aggressive (ad es. enterite transparietale eosinofila e granulomatosa).³² Nella sottomucosa, le cellule sono disposte in ordine sparso, tranne che a livello delle placche di Peyer.³²

Il patologo inoltre fornisce una descrizione soggettiva del grado istologico o misura di gravità delle alterazioni infiammatorie; pertanto è consigliabile contattare colui che ha eseguito l'esame per chiarire quali siano i criteri applicati ai vari gradi di infiammazione gastrointestinale.

- Per infiammazione intestinale lieve solitamente si intende un aumento degli infiltrati infiammatori non accompagnato da distorsioni strutturali.^{5,23}

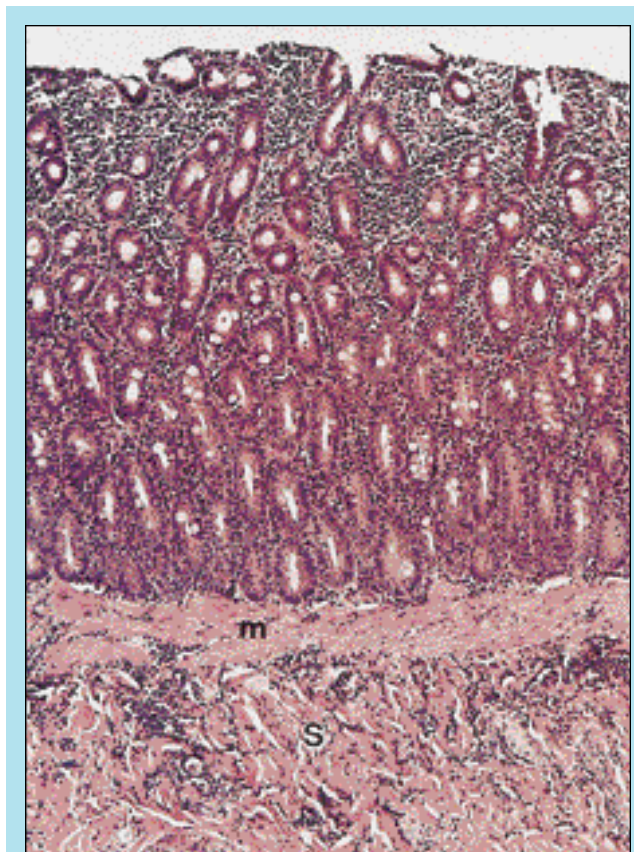


FIGURA 1 - Immagine microfotografica di sezione a pieno spessore del piccolo intestino prelevata per via chirurgica in un gatto affetto da infiammazione intestinale in forma grave. A carico di lamina propria e sottomucosa (S) si nota uno stato di ipercellularità. Sono presenti fenomeni di marcato smussamento dei villi e separazione fra le ghiandole. Colorazione H&E; ingrandimento originale 10x; m = muscolaris mucosae. (Per gentile concessione di Dr. Sharon Black, Diagnostic Laboratory and Field Services, Mississippi State University.)

- La forma moderata è riferita ad aumento degli infiltrati infiammatori con separazione e deformazione di ghiandole o cripte e leggero smussamento dei villi.^{5,23}
- La forma grave si riferisce a un quadro comprendente aumento degli infiltrati infiammatori con necrosi epiteliale multifocale, notevole separazione fra ghiandole o cripte, fibrosi e marcato smussamento e fusione dei villi.^{5,23}

Non è facile distinguere fra gastroenterite linfoplasmocitaria grave e linfosarcoma in stadio precoce. È stata ipotizzato che forme gravi di IBD possano trasformarsi in linfosarcoma.^{4,7,32,33} Gli istopatologi possono identificare accuratamente il linfosarcoma in presenza di una significativa infiltrazione linfocitaria monomorfa e di cellule mitotiche, ma quando queste alterazioni non sono altrettanto evidenti la diagnosi è più difficile.³ La diffusione di un infiltrato dalla lamina propria all'epitelio attraverso la lamina basale o alla sottomucosa attraverso la muscolaris mucosa è indicativa di linfosarcoma.³² In condizioni normali, i linfociti infiltrano la sottomucosa con distribuzione disseminata, tranne che in prossimità delle placche di Peyer.³² Nel gatto, è stato identificato recentemente un caso inusuale di linfosarcoma gastrointestinale epiteliotropo (Fig. 2).³⁴ Nell'epitelio della mucosa del tratto gastrointestinale erano presenti abbondanti linfociti neoplastici. Era difficile distinguere questa manifestazione di linfosarcoma da



FIGURA 2 - Immagine microfotografica di sezione a pieno spessore del piccolo intestino prelevata alla necropsia in un gatto con linfosarcoma gastrointestinale epiteliotropo. È presente un notevole smussamento focale dei villi intestinali (freccette) associato a infiltrazione di linfociti neoplastici a carico di epitelio e lamina propria. Sottomucosa (*) e tunica muscolare (M) appaiono istologicamente normali. Alcune aree di mucosa con infiltrati meno evidenti possono essere erroneamente interpretate come infiammazione intestinale in forma grave. Colorazione H&E; ingrandimento originale 4 x. (Per gentile concessione di Dr. Sharon Black, Diagnostic Laboratory and Field Services, Mississippi State University.)

una forma grave di infiammazione intestinale. I linfociti maligni non invadevano la sottomucosa e non tutte le zone erano interessate in misura equivalente.³⁴ Quale ulteriore complicazione, un gatto con linfosarcoma gastrointestinale, diagnosticato sulla base di due serie di biopsie eseguite per via endoscopica, non ha manifestato alcuna risposta al prednisone, mentre ha risposto a una dieta contenente proteine mai assunte in precedenza, suggerendo che la diagnosi istologica era stata fuorviante.³⁵ In caso di diagnosi dubbia, è consigliabile prelevare un campione biotico a tutto spessore.⁴

Nelle forme gravi di infiammazione intestinale, l'evoluzione in linfosarcoma è diventata una possibilità preoccupante. In due dei 97 gatti (2%) con diagnosi di linfosarcoma era stata diagnosticata un'enterite linfoplasmocitaria rispettivamente 3 e 15 mesi prima.⁴ Se il gatto non risponde al trattamento, è possibile che si tratti di un soggetto affetto da infiammazione intestinale refrattario alla terapia oppure che sia stata formulata una diagnosi errata. Mentre nel gatto mancano prove sostanziali circa la possibile trasformazione dell'affezione, la dimostrazione di questo evento è stata oggetto di ricerca in ambito umano. Un fenomeno riconosciuto è il maggiore rischio di sviluppo di linfosarcoma intestinale nei pazienti con morbo celiaco grave.³³ In quattro casi di celiachia complicata non venne rilevata alcuna lesione istologica riferibile a linfosarcoma. In questi soggetti è stata effettuata la valutazione dei recettori dei linfociti T, confrontandoli con quelli di individui colpiti da morbo celiaco non complicato. Nei 4 casi complicati venne rilevata la ricombinazione monoclonale dei recettori T, mentre nei casi non complicati venne identificata la ricombinazione policlonale degli stessi.³³ In tre dei 4 casi complicati (75%) si verificò un'evoluzione in linfosarcoma istologicamente evidente entro un periodo compreso fra 4 e 31 mesi. Tale studio suggerisce che nei pazienti umani con morbo celiaco è possibile la presenza di linfosarcoma criptico dei linfociti T di basso grado e che la

valutazione delle combinazioni geniche dei recettori T possa essere utile per individuare i soggetti maggiormente esposti al rischio di sviluppo del linfosarcoma.³³ L'analisi delle ricombinazioni geniche dei recettori T è un metodo per differenziare un intenso infiltrato infiammatorio reattivo da un linfosarcoma delle cellule T quando non sia possibile formulare una diagnosi mediante esami istologici o test immunohistochimici.³⁶ Benché la maggior parte dei linfosarcomi gastrointestinali felini prenda origine dai linfociti B, uno studio recente³⁷ ha rilevato che 10 gatti su 13 (77%) erano colpiti da linfosarcoma originante dai linfociti T. In futuro sarà possibile applicare queste nozioni nei gatti affetti da infiammazione intestinale.

Bibliografia

1. Jergens AE: Feline idiopathic inflammatory bowel disease. *Compend Contin Educ Pract Vet* 14(4):509-520, 1992.
2. Baumgart DC, McVay LD, Carding SR: Mechanisms of immune cell-mediated tissue injury in inflammatory bowel disease [review]. *Int J Mol Med* 1:315-332, 1998.
3. Lecoindre P, Chevallier M: Contribution to the study of feline inflammatory bowel disease: 51 cases (1991-1994). *Rev Med Vet* 148(11):893-902, 1997.
4. Hart JR, Shaker E, Patnaik AK, et al: Lymphocytic-plasmacytic enterocolitis in cats: 60 cases (1988-1990). *JAAHA* 30:505-514, 1994.
5. Baez JL, Hendrick MJ, Walker LM, et al: Radiographic, ultrasonographic, and endoscopic findings in cats with inflammatory bowel disease of the stomach and small intestine: 33 cases (1990-1997). *JAVMA* 215(3):349-354, 1999.
6. Hall JA: Diseases of the stomach, in Ettinger SJ, Feldman EC (eds): *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Philadelphia, WB Saunders Co, 2000, pp 1154-1182.
7. 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 1182-1238.
8. Dimski D: Therapy of inflammatory bowel disease, in Bonagura JD (ed): *Kirks Current Veterinary Therapy XII: Small Animal Practice*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1995, pp 723-728.
9. Elwood CM, Garden OA: Gastrointestinal immunity in health and disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 29(2):471-500, 1999.
10. Ke Y, Pearce K, Lake JP, et al: T lymphocytes regulate the induction and maintenance of oral tolerance. *J Immunol* 158:3610-3618, 1997.
11. 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. *J Vet Immunol Immunopathol* 77:103-119, 2000.
12. Rocchianica P, Woo JC, Moore PF: Characterization of the diffuse mucosal associated lymphoid tissue of feline small intestine. *J Vet Immunol Immunopathol* 75:27-42, 2000.
13. Shull MM, Ormsby I, Kier AB, et al: Targeted disruption of the mouse transforming growth factor- β gene results in multifocal inflammatory disease. *Nature* 359:693-699, 1992.
14. Strobel S, Mowat AM: Immune responses to dietary antigens: Oral tolerance. *Immunol Today* 19:173-181, 1998.
15. Williams N: T cells on the mucosal frontline. *Science* 280:198-200, 1998.
16. Fujihashi K, Taguchi T, McGhee JR, et al: Regulatory function for murine intraepithelial lymphocytes. *J Immunol* 145:2010-2019, 1990.
17. Duchmann R, Kaiser I, Hermann E, et al: Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease (IBD). *Clin Exp Immunol* 102:448-455, 1995.
18. Breese EJ, Michie CA, Nicholls SW, et al: Tumor necrosis factor-producing cells in the intestinal mucosa of children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 106:1455-1466, 1994.
19. Biemond I, Burnham WR, D'Amato J, et al: HLA-A and -B antigens in inflammatory bowel disease. *Gut* 27:934-941, 1986.
20. Jouët P, Sarna SK, Singaram C, et al: Immuneocytes and abnormal gastrointestinal motor activity during ileitis in dogs. *Am J Physiol* 269 (Gastrointest Liver Physiol 32):G913-G924, 1995.
21. Jouët P, Sarna SK: Platelet-activating factor (PAF) stimulates giant migrating contractions during ileal inflammation. *J Pharm Exp Ther* 279:207-213, 1996.
22. Sethi AK, Sarna SK: Colonic motor activity in acute colitis in conscious dogs. *Gastroenterology* 100:954-963, 1991.

23. Jergens AE, Moore FM, Haynes JS, et al: Idiopathic inflammatory bowel disease in dogs and cats: 84 cases (1987-1990). *JAVMA* 201(10):1603-1608, 1992.
24. Dennis JS, Kruger JM, Mullaney TP: Lymphocytic/plasmacytic gastroenteritis in cats: 14 cases (1985-1990). *JAVMA* 200(11): 1712-1718, 1992.
25. Nelson RW, Dimperio ME, Long GG: Lymphocytic/plasmacytic colitis in the cat. *JAVMA* 184(9):1133-1135, 1984.
26. Dennis JS, Kruger JM, Mullaney TP: Lymphocytic/plasmacytic colitis in cats: 14 cases (1985-1990). *JAVMA* 202(2):313-318, 1993.
27. Gookin JL, Breitschwerdt EB, Levy MG, et al: Diarrhea associated with trichomonosis in cats. *JAVMA* 215(10):1450-1454, 1999.
28. Weiss DJ, Gagne JM, Armstrong PJ: Relationship between inflammatory hepatic disease and inflammatory bowel disease pancreatitis, and nephritis in cats. *JAVMA* 209(6):1114-1116, 1996.
29. Williams DA: Exocrine pancreatic disease, in Ettinger SJ, Feldman EC (eds): *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Philadelphia, WB Saunders Co, 2000, pp 1345-1367.
30. Swift NC, Marks SL, MacLachlan NJ, et al: Evaluation of serum feline trypsin-like immunoreactivity for the diagnosis of pancreatitis in cats. *JAVMA* 217(1):37-42, 2000.
31. Weichselbaum RC, Feeney DA, Hayden DW: Comparison of upper gastrointestinal radiographic findings to histopathologic observations: A retrospective study of 41 dogs and cats with suspected small bowel infiltrative disease (1985-1990). *Vet Radiol* 35(6):418-426, 1994.
32. Wilcock B: Endoscopic biopsy interpretation in canine or feline enterocolitis. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 7(2):162-171, 1992.
33. Carbonnel F, Grollet-Bioul L, Brouet JC, et al: Are complicated forms of celiac disease cryptic T-cell lymphomas? *Blood* 92(10):3879-3886, 1998.
34. Krecic MR, Black SS: Epitheliotropic T-cell gastrointestinal tract lymphosarcoma with metastases to lung and skeletal muscle in a cat. *JAVMA* 216(4):524-529, 2000.
35. Wasmer ML, Willard MS, Helman RG, et al: Food intolerance mimicking alimentary lymphosarcoma. *JMHA* 31:463-466, 1995.
36. Schmitt-Graff A, Daum S, Hummel M, et al: Presence of clonal T-cell receptor gene rearrangements provides evidence of widespread intramucosal intestinal T-cell lymphoma. *Z Gastroenterol* 34:680-685, 1996.
37. Zwahlen CH, Lucroy MD, Kraegel SA, et al: Results of chemotherapy for cats with alimentary malignant lymphoma: 21 cases (1993-1997). *JAVMA* 213(8):1144-1149, 1998.