

Ottimizzazione della diagnosi e terapia delle enteropatie infiammatorie del cane e del gatto

Stanley L. Marks, BVSc, PhD, DACVIM (Internal Medicine, Oncology), DACVN
University of California, Davis, School of Veterinary Medicine
One Shields Avenue, Davis, California, 95616, USA

La malattia infiammatoria intestinale (IBD) è la più comune causa di vomito e diarrea *cronici* nel cane e nel gatto e comprende un gruppo di enteropatie poco comprese caratterizzate dall'infiltrazione della mucosa gastroenterica da parte di cellule infiammatorie.¹ L'infiltrato cellulare è formato da popolazioni variabili di linfociti, plasmacellule, eosinofili, macrofagi, neutrofili o combinazioni di questi elementi. Modificazioni dell'architettura mucosale caratterizzate da atrofia o fusione dei villi, fibrosi e dilatazione dei vasi chiliferi accompagnano frequentemente gli infiltrati cellulari.

Benché l'eziologia dell'IBD canina sia poco compresa, le evidenze provenienti dalle osservazioni cliniche e dai modelli animali incriminano i normali batteri endoluminali o i prodotti batterici quali fattori iniziatori e perpetuanti l'IBD canina e felina.

L'evidenza del ruolo della microflora enterica nella patogenesi dell'IBD dell'uomo è supportata dalla risposta clinica alla deviazione del flusso fecale nei pazienti affetti da morbo di Crohn (CD)² e alla terapia antibiotica nei pazienti affetti da CD e colite ulcerativa (UC).³ Inoltre, nei pazienti umani affetti da IBD è presente un aumento della risposta umorale e dei linfociti T circolanti ed endoluminali alla microflora enterica. Ancora, mutazioni genetiche di NOD2/CARD15⁴ e TLR-4 (Toll-like-receptor-4) nei pazienti affetti da IBD determinano una riduzione della capacità di identificazione delle componenti batteriche, con conseguente risposta deficitaria alla microflora enterica.⁵ Lo studio della composizione della microflora intestinale è da sempre una sfida nella ricerca medica, tuttavia, un lavoro recente si è concentrato sui batteri associati al rivestimento mucoso. Lo studio dei batteri adesi alla mucosa nei pazienti affetti da IBD ha concluso che *Bacteroides fragilis* costituisce più del 60% della massa del biofilm in questi soggetti.⁶ Sulla base della risposta clinica alla dieta a eliminazione o "ipoallergenica" osservabile in molti soggetti, anche i fattori dietetici sembrano giocare un ruolo nell'eziopatogenesi dell'IBD canina e felina.

DIAGNOSI DI IBD

La diagnosi di malattia infiammatoria intestinale si basa sull'esclusione delle cause conosciute di diarrea, vomito e dimagrimento seguita dalla conferma istologica dell'infiltrazione della mucosa gastroenterica da parte delle cellule infiammatorie e delle modificazioni dell'architettura mucosale. L'iter diagnostico standard per un cane o gatto con sospetta IBD dovrebbe includere un'anamnesi dettagliata, compresa l'anamnesi alimentare, l'esame clinico approfondito seguito da un database minimo costituito da esame delle feci per centrifugazione-flottazione ed esame diretto a fresco, esame emocromocitometrico, profilo biochimico e analisi delle urine. L'ecografia addominale è uno strumento diagnostico utile per valutare le alterazioni dello spessore o della stratificazione (soprattutto dello strato mucoso e muscolare) della parete gastrica e

intestinale, le modificazioni delle dimensioni e dell'aspetto ecografico dei linfonodi mesenterici e l'aspetto ecografico di fegato, pancreas e surreni. La determinazione della TLI sierica è indicata negli animali con sospetta insufficienza pancreatica esocrina.

La determinazione della vitamina B12 (cobalamina) e dei folati sierici si effettua comunemente per valutare la capacità di assorbimento rispettivamente dell'ileo e del digiuno e per identificare le modificazioni della microflora intestinale. Le limitazioni diagnostiche della determinazione dei folati e della cobalamina sierici per la diagnosi della SIBO (proliferazione batterica del piccolo intestino) sono state documentata da German et al.⁷. Ulteriori indagini diagnostiche che dovrebbero essere effettuate in base ai singoli casi includono la determinazione della tiroxina sierica, la sierologia per FeLV e FIV, la coltura fecale o la PCR per *Tritrichomonas foetus*, il test di immunofluorescenza diretto (DFA) o ELISA per *Giardia* e/o *Cryptosporidium* spp. nelle feci e un pannello fecale enterico (coltura) per i batteri enteropatogeni.

L'endoscopia è una procedura valida per la diagnosi delle patologie della mucosa intestinale come l'IBD, associate cioè ad alterazioni morfologiche; tuttavia, questa indagine è limitata dalla lunghezza dell'endoscopio che preclude l'esame del digiuno. Indipendentemente dal metodo utilizzato per il prelievo delle biopsie intestinali (endoscopia, laparotomia, laparoscopia) le variazioni tra osservatori nelle valutazioni istopatologiche dei campioni biopsici intestinali del cane e del gatto sono inaccettabilmente elevate.⁸ Le biopsie endoscopiche dovrebbero essere ottenute perpendicolarmente alla mucosa intestinale e posizionate accuratamente su un supporto per facilitare il sezionamento appropriato da parte del patologo. Con il sostegno della WSAVA, il *Gastrointestinal Standardization Group* ha proposto un sistema di valutazione istologica standardizzato da applicare ai cani e ai gatti affetti da IBD.

TRATTAMENTO DELL'IBD

PRINCIPI DI TRATTAMENTO NUTRIZIONALE

Dieta a eliminazione o con fonte proteica nuova

Poiché in molti casi di IBD sono incriminati i determinanti antigenici delle proteine, la somministrazione di una dieta contenente una fonte proteica selezionata singola, nuova e altamente digeribile può essere di beneficio nel trattamento dei cani e gatti affetti da IBD.⁹

Diete ipoallergeniche

La capacità di indurre una risposta di ipersensibilità mediata dagli anticorpi sembra dipendere dalle dimensioni e dalla struttura delle proteine. Gli allergeni delle proteine dei semi di soia, per esempio, hanno dimensioni comprese tra 20 e 78 kilodalton, e si può ritenere che le proteine dei semi di soia con un peso molecolare inferiore a questa soglia possano verosimilmente avere minore probabilità di sollecitare una risposta immunomediata. Le diete ipoallergeniche sono, come quelle a eliminazione, particolarmente utili per la diagnosi e il trattamento dell'ipersensibilità

alimentare o nei pazienti allergici a più allergeni o quando un'anamnesi alimentare complicata ostacola l'identificazione di una proteina "nuova" o ancora quando il paziente è affetto da IBD grave.¹⁰

Fibre alimentari

Le proprietà gelificanti e leganti degli acidi grassi e degli acidi biliari deconiugati delle fibre solubili possono essere di beneficio in alcune patologie gastrointestinali. L'utilizzo di fibre solubili (fermentabili) rispetto a quelle insolubili (non-fermentabili) è generalmente consigliato perché la maggior parte delle fibre solubili genera butirrato, la principale fonte energetica dei colociti, oltre ad altri acidi grassi a catena corta. Gli acidi grassi a catena corta possono abbassare il pH endoluminale del colon, ostacolando la crescita dei patogeni.¹¹ I benefici derivanti dall'integrazione alimentare di prebiotici sono stati documentati nell'uomo e, nel cane, la somministrazione di oligofruttosio ha mostrato di ridurre la concentrazione dell'ammoniaca e delle amine fecali e di aumentare il numero di bifidobatteri nelle feci.¹²

Acidi grassi polinsaturi

E' stato descritto un beneficio della somministrazione dell'olio di pesce nei pazienti affetti da colite ulcerativa o morbo di Crohn,¹³ tuttavia i risultati sono controversi. Solo alcuni studi riscontrato una diminuzione significativa della concentrazione di LTB₄ rettale, mentre gli altri hanno segnalato semplicemente un miglioramento clinico. Ad oggi, non vi sono studi pubblicati in letteratura veterinaria che dimostrino l'efficacia dell'integrazione di acidi grassi n-3 nel trattamento dell'IBD canina e felina.

Grassi

Evitare l'eccessiva somministrazione di grassi può essere utile nel trattamento di numerose patologie gastroenteriche, dato che i grassi ritardano lo svuotamento gastrico nel cane e gli alimenti ricchi di grassi possono contribuire alla diarrea osmotica. Gli acidi grassi non assorbiti vengono idrossilati dai batteri intestinali e stimolano la secrezione di acqua nel colon, esacerbando la diarrea così come la perdita gastroenterica di proteine e fluidi.¹⁴

Vitamine e minerali

Spesso, la perdita di fluidi associata alla diarrea determina una deplezione di vitamine idrosolubili e nei soggetti con steatorrea può essere significativa la perdita di vitamine liposolubili. La carenza di magnesio è stata documentata nello Yorkshire affetto da IBD grave e linfangectasia.¹⁵ I gatti con IBD grave spesso hanno anche concentrazioni subnormali di cobalamina sierica.

Spesso i pazienti affetti da IBD lieve-moderata possono essere trattati efficacemente con le modificazioni dietetiche e la terapia antibiotica (tilosina o metronidazolo). I cani e gatti che non rispondono a una terapia più conservativa o i pazienti con IBD definita grave sulla base degli indici di attività o del quadro istologico, dovrebbero essere trattati con una terapia immunomodulatoria.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

La maggior parte dei cani e gatti affetti da IBD da moderata a grave necessitano di una terapia farmacologica adiuvante in associazione al trattamento nutrizionale. È importante sottolineare che la terapia dell'IBD deve essere adattata in base alla risposta di ciascun paziente.

Corticosteroidi orali

I corticosteroidi rimangono la pietra miliare della terapia medica dell'IBD, nonostante la mancanza di studi clinici controllati che ne documentino i benefici nel cane. L'effetto dei corticosteroidi è correlato alle loro proprietà antinfiammatorie e immunosoppressive ma essi aumentano anche l'assorbimento di sodio e acqua nel piccolo e grosso intestino e regolano il trasporto basale degli elettroliti nel colon. Il dosaggio e la durata della terapia dipendono dalla gravità e dalla durata dei segni clinici, dalla gravità e dal tipo di flogosi presente, dalla risposta clinica e della tolleranza al farmaco. Il dosaggio iniziale del prednisone per la terapia dell'IBD nel cane è di 1-2 mg/kg q12 ore, senza superare la dose totale di 40 mg/cane q 12 ore. Una volta ottenuta la remissione clinica, il dosaggio del farmaco viene gradualmente ridotto in un periodo di 6-10 settimane. Si effettua una terapia combinata basata su trattamento nutrizionale, azatioprina o metronidazolo con l'obiettivo di ridurre la dose del prednisone. La somministrazione parenterale dei corticosteroidi è riservata ai soggetti che vomitano o ai pazienti con malattia grave non responsiva.

Il budesonide, un corticosteroide orale strutturalmente correlato al 16-idrossiprednisolone, possiede un'elevata attività antinfiammatoria topica e una bassa attività sistemica, grazie alla sua elevata affinità al recettore per gli steroidi e alla rapida conversione epatica in metaboliti con attività steroidea minima o nulla. Il farmaco viene somministrato al dosaggio di 1 mg al giorno nelle razze toy e nel gatto e fino a 2 mg BID nei cani di taglia grossa o gigante.

Azatioprina

L'azatioprina è un antimetabolita che viene convertito a 6-mercaptopurina nel fegato e poi ad acido tiinosinico. Quest'ultimo composto ostacola la biosintesi delle purine e tale reazione biochimica inibisce la proliferazione cellulare e riduce la citotossicità delle cellule natural killer.¹⁶ L'esordio degli effetti immunologici è lento e l'efficacia massima può essere raggiunta dopo alcuni mesi. Il farmaco è utile soprattutto nel cane come terapia aggiuntiva nei casi gravi o refrattari di IBD. L'azatioprina può essere utilizzata anche per il suo effetto di risparmio degli steroidi quando gli effetti collaterali del prednisone sono inaccettabilmente elevati. Si somministra al dosaggio di 50 mg/m² o 1-2 mg/kg una volta al giorno per due settimane, in seguito a giorni alterni. Gli effetti collaterali nel cane includono anoressia, pancreatite e disfunzione epatica.

Clorambucile

L'agente alchilante clorambucile è di beneficio nel trattamento dei casi refrattari di IBD, soprattutto nel gatto. È necessario un monitoraggio ematologico ogni 3-4

settimane per identificare l'eventuale neutropenia. Il clorambucile può essere somministrato nel gatto al dosaggio di 15 mg/m² PO una volta al giorno per 4 giorni consecutivi e ripetuto ogni 3 settimane (in associazione al prednisone) oppure al dosaggio di 2 mg/gatto ogni 4 giorni indefinitamente. Nel cane si somministra al dosaggio di 1,5 mg/m² a giorni alterni.

Ciclosporina

La ciclosporina ha dimostrato di essere efficace nei cani con IBD refrattaria a dosi immunosoppressive di prednisone.¹⁷ La dose utilizzata era di 5 mg/kg q 24 ore e il farmaco era ben tollerato.

Sulfasalazina

Questo farmaco è formato da sulfapiridina legata a mesalamina (precedentemente denominata acido 5-aminosalicilico) mediante un legame azotato che viene scisso dai batteri del *colon* con successivo rilascio della parte attiva del farmaco, la mesalamina. La sulfapiridina viene quasi completamente assorbita nel colon, metabolizzata nel fegato ed escreta nelle urine. La mesalamina viene assorbita localmente e inibisce la formazione e degradazione dei mediatori infiammatori, quali leucotrieni, prostaglandine, trombossano, fattore di attivazione delle piastrine, istamina e numerose citochine. La sulfasalazina non trova utilità nel trattamento dell'infiammazione del piccolo intestino perché è necessario il metabolismo dei batteri del colon affinché venga rilasciata la parte attiva. La dose iniziale abituale nel cane è di 20-40 mg/kg q 8 ore per 3 settimane, seguita da 20-40 mg/kg q 12 ore per 3 settimane e 10-20 mg/kg q 12 ore per 3 settimane. Gli effetti collaterali più frequenti della sulfasalazina sono anoressia, vomito, ittero colestatico, dermatite allergica e cheratocongiuntivite secca (KCS).

Antibiotici

Il **metronidazolo**, un inibitore dell'immunità cellulo-mediata,¹⁸ è stato usato di frequente come terapia aggiuntiva per il trattamento dell'IBD. Il dosaggio del metronidazolo è di 10-15 mg/kg q 8-12 ore. Le compresse di metronidazolo hanno un sapore pungente, metallico e sgradevole quando spezzate, che può causare forte salivazione. Gli effetti collaterali sono rari benché sia stato associato a una neuropatia periferica sia nell'uomo sia negli animali. Effetti collaterali meno comuni includono inappetenza, nausea, vomito, convulsioni e neutropenia reversibile. La **tilosina** è un antibiotico macrolidico che è stato descritto come efficace e sicuro nel trattamento dell'IBD e della diarrea antibiotico-responsiva (ARD) del cane.¹⁹ Benché il suo meccanismo d'azione sia sconosciuto, il farmaco sembra essere efficace in alcuni cani refrattari ad altre forme di terapia. Il dosaggio varia da 10 a 15 mg/kg q 24 ore.

Probiotici

La somministrazione di probiotici nei cani e gatti con IBD rappresenta una nuova modalità terapeutica alternativa che merita ulteriori approfondimenti. È stato dimostrato che la colite, sia nell'uomo sia nel topo, è associata a un aumento di citochine quali TNF- α , IL-6, IL-12p70 e IL-23.^{20,21} Quindi, è cruciale scegliere appropriatamente i ceppi probiotici per il trattamento dell'IBD, basandosi sulla stima della loro capacità di indurre

quadri citochinici antinfiammatori (IL-10^{high}, TGF- β ^{high}, IL-12p70^{low}, IL-23^{low}, TNF- α ^{low}). Oltre agli effetti immunomodulatori, i probiotici hanno un effetto protettivo sulla microflora normale dell'intestino umano, grazie alla loro attività antimicrobica verso i patogeni intestinali.²²

I probiotici sono stati utilizzati anche per favorire l'eradicazione dei parassiti intestinali. Uno studio recente ha documentato la capacità dell'organismo probiotico *Enterococcus faecium* SF68 (FortiFlora, Nestle-Purina, St. Louis, MO) di antagonizzare le infezioni da *Giardia intestinalis* nel topo.²³ La somministrazione orale di *E. faecium* ceppo SF68 iniziata 7 giorni prima dell'inoculazione dei trofozoiti di *Giardia* aumentava significativamente la produzione di IgA intestinali e IgG ematiche specifiche anti-*Giardia*. Questa risposta umorale corrispondeva, a livello cellulare, a un aumento percentuale dei linfociti T CD4(+) nelle placche di Peyer e nella milza dei topi nutriti con SF68. Il miglioramento della risposta immunitaria specifica nei topi nutriti con probiotici era associato a una diminuzione del numero di trofozoiti attivi nel piccolo intestino e a una ridotta eliminazione fecale di antigeni di *Giardia* (proteina GSA65).

È importante sottolineare che l'IBD è una patologia da tenere sotto controllo e che sono possibili recidive in base alla gravità della malattia. È quindi importante informare il proprietario per evitarne la frustrazione e ottimizzare la compliance alimentare e medica.

Bibliografia

1. Guilford WG: Idiopathic inflammatory bowel diseases, in Guilford WG, Center SA, Strombeck DR, Williams DA, Meyer DJ (eds): *Strombeck's Small Animal Gastroenterology*. Third Ed., 1996, pp 451-486.
2. Winslet MC, et al. Fecal diversion for Crohn's colitis: a model to study the role of the fecal stream in the inflammatory process *Gut* 1994;35:236-242.
3. Gionchetti P, et al. Antibiotics and probiotics in treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006;12:3306-3313.
4. Hugot JP, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:599-603.
5. Franchimont D, et al. Deficient host-bacteria interactions in inflammatory bowel disease? The toll-like receptor (TLR)-4 Asp299gly polymorphism is associated with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut* 2004;53:987-992.
6. Swidsinski A, et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122: 44-54.
7. German AJ, et al. Comparison of direct and indirect tests for small intestinal bacterial overgrowth and antibiotic-responsive diarrhea in dogs. *J Vet Intern Med* 2003;17(1):33-43.
8. Willard MD, et al. Interobserver variation among histopathologic evaluations of intestinal tissues from dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 2002;15;220(8):1177-82.
9. Guilford WG, et al. Food sensitivity in cats with chronic idiopathic gastrointestinal problems. *J Vet Int Med* 2001;15:7-13.

10. Marks SL, et al. Dietary trial using a commercial hypoallergenic diet containing hydrolyzed protein for dogs with inflammatory bowel disease *Vet Therapeutics* 2002;3:109-118.
11. Brockett M, Tannock GW. Dietary influence on microbial activities in the cecum of mice. *Can J Microbiol* 1982;28:493-499.
12. Hussein HS, et al. Petfood applications of inulin and oligofructose. *J Nutr* 1999;129(7 Suppl):1454S-6S
13. Seidner DL, et al. An oral supplement enriched with fish oil, soluble fiber, and antioxidants for corticosteroid sparing in ulcerative colitis: a randomized, controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 Apr;3(4):358-69.
14. Cummings JH, et al: Influence of diets high and low in animal fat on bowel habit, gastrointestinal transit time, fecal microflora, bile acid, and fat excretion. *J Clin Invest* 1978;61:953-963.
15. Kimmel SE, et al. Hypomagnesemia and hypocalcemia associated with protein-losing enteropathy in Yorkshire terriers: five cases (1992-1998). *J Am Vet Med Assoc* 2000;1;217(5):703-6.
16. Brogan M, et al: The effect of 6-mercaptopurine on natural killer-cell activities in Crohn's disease. *J Clin Immunol* 1985;5:204-211.
17. Allenspach K, et al. Pharmacokinetics and clinical efficacy of cyclosporine treatment of dogs with steroid-refractory inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med* 2006;20(2):239-44.
18. Grove DI. Suppression of cell-mediated immunity by metronidazole. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1977;54(5):422-7.
19. Westermarck E, et al. Tylosin-responsive chronic diarrhea in dogs. *J Vet Intern Med* 2005;19(2):177-86.
20. Becker C., Dornhoff H., Neufert C. et al. Cutting edge: IL-23 cross-regulates IL-12 production in T cell-dependent experimental colitis. *J. Immunol* 2006;177, 2760–2764.
21. Fuss I.J., Becker C., Yang Z. et al. Both IL-12p70 and IL-23 are synthesized during active Crohn's disease and are down-regulated by treatment with anti-IL-12 p40 monoclonal antibody. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12, 9–15.
22. Rath H.C. The role of endogenous bacterial flora: bystander or the necessary prerequisite? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15, 615–620.
23. Benyacoub J, et al. *Enterococcus faecium* SF68 enhances the immune response to *Giardia intestinalis* in mice. *J Nutr* 2005;135(5):1171-6.