

ENTEROPATIA CRONICA IDIOPATICA: DALLA DIAGNOSI ALLA TERAPIA. COSA C'E' DI NUOVO DA SAPERE?

Paola Gianella, DVM, PhD, Dipl. ACVIM (SAIM)
Università degli Studi di Torino - Dip. di Patologia Animale
Clinica Veterinaria Malpensa - Samarate (Va)
paolagianella@yahoo.it

Il termine di malattia infiammatoria intestinale idiopatica (IBD) si riferisce ad un gruppo di disordini caratterizzati da una sintomatologia gastrointestinale ricorrente o persistente e dalla presenza istologica di un infiltrato infiammatorio di origine sconosciuta, generalmente linfociti e plasmacellule. La presenza di notevoli variazioni nel quadro clinico, istologico e nella risposta terapeutica sembra infatti suggerire che non si tratti di una singola entità patologica, ma piuttosto di una sindrome che raggruppa un insieme di disordini simili per i quali il termine di enteropatia cronica è stato recentemente proposto. Inoltre, la suddivisione della maggior parte delle enteropatie croniche in base alla risposta a differenti regimi terapeutici ha raccolto ampio consenso e ha permesso di identificare tre gruppi di soggetti: quelli che rispondono ad una dieta ad eliminazione, quelli che rispondono ad un trattamento antibiotico e quelli che rispondono a dosaggi immunosoppressivi di corticosteroidi. Solo in quest'ultimo caso si può parlare di enteropatia cronica idiopatica o IBD idiopatica. Sebbene alcuni dati relativi all'origine dell'infiltrato infiammatorio siano discordanti e molti gap siano ancora da colmare, un concetto universalmente accettato sembra essere quello della "perdita della tolleranza" causata da una rottura della barriera intestinale, da una disfunzione del sistema immunitario intestinale o da una combinazione di entrambi i processi. Qualunque sia il meccanismo scatenante, il risultato finale è lo sviluppo di un'inappropriata risposta immunitaria e di un'infiammazione incontrollata che causano modificazioni funzionali e strutturali con conseguente sintomatologia più o meno grave a seconda dell'estensione del processo e del settore interessato^{1,2}.

Numerosi studi hanno utilizzato tecniche di istochimica ed immunoistochimica nel tentativo di chiarire l'eziopatogenesi dell'IBD idiopatica e di quantificare le popolazioni cellulari del sistema immunitario intestinale con risultati purtroppo ancora troppo variabili^{3,4}, e mostrando talvolta una diminuzione di IgG e di linfociti T totali, talvolta un aumento di IgG, di linfociti T $\alpha\beta$, TCD4, macrofagi e granulociti. Risultati inconsistenti si sono anche ottenuti con studi condotti sull'espressione genetica delle citochine mucosali⁵. La confusione aumenta se confrontiamo poi questi risultati con quelli dell'IBD felina, dove, nonostante le similitudini istopatologiche con l'IBD canina, la sola differenza riportata da Waly et al (2004) sembra essere l'aumento di cellule che esprimono il complesso di istocompatibilità maggiore di tipo II.

Fattori genetici e dietetici giocano probabilmente un ruolo altrettanto importante nell'eziopatogenesi; si pensi ad alcune forme di IBD che si manifestano prevalentemente in alcune razze (l'enteropatia immunoproliferativa del Basenji, la colite ulcerativa del boxer, la linfagectasia intestinale dei Lundehund) o al beneficio clinico di una dieta ad eliminazione nei pazienti con IBD.

Un'eziologia infettiva è stata invece a lungo ipotizzata senza poter essere dimostrata chiaramente. Al momento attuale solo la colite istiocitaria è associata alla colonizzazione selettiva intramucosale di ceppi invasivi e aderenti di *E. coli* in soggetti geneticamente predisposti⁶.

Per la diagnosi di IBD è necessario un work up esteso e metodico che accanto ad una combinazione di test di laboratorio e diagnostica per immagini volti ad escludere malattie con presentazione clinica simile, preveda l'analisi del materiale biptico secondo criteri istologici di recente standardizzati dalla WSAVA⁷. Tuttavia, la sola presenza di un infiltrato infiammatorio non è diagnostica per l'IBD idiopatica, poiché riscontrata anche in altre enteropatie; di qui la necessità di condurre trials terapeutici sequenziali che prevedano l'utilizzo di antibiotici e diete ad eliminazione durante il percorso diagnostico, al fine di identificare correttamente i pazienti affetti da IBD idiopatica e di utilizzare le terapie immunosoppressive solo nei casi strettamente necessari.

Definire oggettivamente la gravità della sintomatologia è difficile ed estremamente dipendente dalla percezione soggettiva del proprietario e del clinico. Allenspach et al.⁸ hanno proposto il sistema CCECAI (canine chronic enteropathy clinical activity index) che prevede l'assegnazione di un punteggio da 0 a 3 ad alcune variabili cliniche quali attitudine, appetito, vomito, consistenza delle feci, frequenza della defecazione, perdita di peso, prurito, ascite/edema periferico e al livello sierico di albumina. Questo sistema si è mostrato accurato anche nel fornire indicazioni prognostiche e può essere utilizzato in tutti i casi di enteropatia cronica (esclusi i parassiti e i patogeni) senza però dimenticare che valori elevati non confermano una diagnosi di IBD idiopatica ma solo una maggior gravità del quadro clinico.

Accanto agli accertamenti diagnostici classici (esame parassitologico, emocromo, biochimico, TLI ed esame delle urine) non vanno dimenticati la misurazione del rapporto PU:CU, del T4, l'esecuzione del test di stimolazione con ACTH in alcuni casi selezionati, e soprattutto la misurazione dei livelli sierici di cobalamina e PLI. In uno studio di Kathrani et al. (atti ACVIM 2007), sembra infatti che i cani con pancreatite associata ad IBD abbiano una prognosi peggiore rispetto a quelli con sola IBD, analogamente a quanto avviene

nell'uomo. La presenza poi di livelli subottimali di cobalamina è associata alla refrattarietà della terapia sia nel cane⁸ che nel gatto⁹ con IBD.

Ricerche recenti si sono anche concentrate sullo studio di numerosi markers sierologici (proteine di fase acuta, glicoproteina-P, pANCA) nella speranza di individuare un "pannello" per classificare più facilmente le varie sottopopolazioni di pazienti con enteropatia cronica o per monitorarne la risposta terapeutica. In alcuni casi tali markers si sono rivelati promettenti; si pensi ad esempio alla proteina C reattiva che diminuisce nei cani con IBD che rispondono alla terapia, o ai pANCA espressi in maggiore percentuale nei cani con allergia alimentare rispetto ai cani con IBD idiopatica¹⁰. Al momento attuale, tuttavia, nessuno di questi markers può e deve essere utilizzato da solo per formulare una diagnosi sostituendosi ai test classici, ai trial terapeutici o alle biopsie intestinali.

Un errore frequente è quello di pensare che il lavoro del clinico sia terminato dopo aver condotto le indagini diagnostiche; al contrario, è necessario impostare un piano terapeutico corretto che consenta di confermare o escludere il sospetto iniziale. Se l'animale non è debilitato è consigliabile istituire singoli regimi terapeutici in maniera sequenziale, iniziando da un antiparassitario/antelmintico, seguito da una modificazione dietetica (dieta a proteine idrolizzate o con una singola fonte proteica per 3-4 settimane), da un trial antibiotico (tilosina o metronidazolo per 3-4 settimane) e dai farmaci immunosoppressivi.

Il trial dietetico dovrebbe essere condotto con la stessa convinzione con cui si persegue una IBD intrattabile, magari utilizzando diete diverse, considerato che non esiste una dieta universale che funzioni per tutti i pazienti, che molti animali non rispondono alle proteine idrolizzate e che comunque anche i pazienti con altri tipi di enteropatia beneficiano di una corretta gestione alimentare. E' inoltre interessante notare come i gatti affetti da allergia alimentare con sintomatologia esclusivamente gastrointestinale rispondano al trial dietetico molto più velocemente (3-4 settimane, alcuni solo 3-7 giorni) dei gatti con la contemporanea presenza di una sintomatologia cutanea¹¹. Prednisone e prednisolone vengono consigliati al dosaggio iniziale di 1 mg/kg q12h da soli o in associazione con l'azatioprina (2mg/kg q24h PO) nel cane o il clorambucile nel gatto (2-6 mg/m² q24h PO). Studi preliminari sull'utilizzo della budesonide in corso di IBD hanno mostrato un'apparente efficacia, ma le informazioni disponibili sono ancora limitate e mancano dati relativi ai dosaggi ottimali. Un recente studio ha invece mostrato che la ciclosporina (5mg/kg q24h PO) può essere efficace nei casi di IBD refrattari alla terapia steroidea¹². Qualunque sia il farmaco o l'associazione di farmaci utilizzati, se l'animale risponde positivamente è importante scalare molto lentamente i dosaggi, a partire dai glucocorticoidi, con l'obiettivo di ottenere un regime di somministrazione q48h. Uno studio recentemente condotto da Spichiger et al. nel 2006 ha suggerito che nonostante il quadro clinico dell'IBD migliori notevolmente nel corso di una terapia efficace, né la permeabilità mucosale né l'istopatologia si modificano in maniera significativa. Tali risultati rafforzano quindi ulteriormente la supposizione che molto ci sia ancora da scoprire sull'IBD idiopatica e che al momento attuale la condizione possa soltanto venire controllata e non curata.

1. German AJ: Inflammatory bowel disease, Kirk's - Current veterinary therapy XIV, Bonagura JD and Twedt DC, Saunders Elsevier, 501-506, 2009
2. Steiner JM: Small Animal Gastroenterology Schlütersche ed., 2008
3. German AJ, Hall EJ, Day N: Chronic intestinal inflammation and intestinal disease in dogs, *J Vet Intern Med* 17:8, 2003
4. Fogle JE, Bisset SA: Mucosal immunity and chronic idiopathic enteropathies in dogs, *Compend Contin Educ Vet* 29(5):290, 2007 *J Vet Intern Med* 17:8, 2003
5. Peters IR, et al: Cytokine mRNA quantification in duodenal mucosa from dogs with chronic enteropathies by real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction, *J Vet Intern Med* 19:644, 2005
6. Simpson KW et al: Adherent and invasive *Escherichia coli* is associated with granulomatous colitis of boxer dogs, *Infect Immun* 74:4778, 2006
7. Wsava
8. Allenspach K, Wieland B, Groene A, Gaschen F: Chronic enteropathies in dogs: evaluation of risk factors for negative outcome, *J Vet Intern Med* 21:700, 2007
9. Ruau CG, Steiner JM, Williams DA: Early biochemical and clinical responses to cobalamin supplementation in cats with signs of gastrointestinal disease and severe hypcobalaminemia, *J Vet Intern Med* 19:155, 2005
10. Luckschander N et al: Perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody and response to treatment in diarrheic dogs with food responsive disease or inflammatory bowel disease, *J Vet Intern Med* 20:221, 2006
11. Guilford WG et al: Food sensitivity in cats with chronic idiopathic gastrointestinal problems, *J Vet Intern Med* 15:7, 2001
12. Allenspach K. et al: Pharmacokinetics and clinical efficacy of cyclosporin treatment of dogs with steroid-refractory inflammatory bowel disease, *J Vet Intern Med* 20:239, 2006