

N. 2/2015

ISSN 2281-0927

AIVPA JOURNAL

Italian Journal
of Companion Animal Practice

AIVPA

ASSOCIAZIONE
ITALIANA
VETERINARI
PICCOLI
ANIMALI

 **Grafostil**
EDITRICE



in caso di...

Relazione presentata alla LIV AIVPA Annual Conference – TERAPIA VETERINARIA, Bentivoglio (BO), 11-12 aprile 2015, nella giornata dedicata alla Gastroenterologia, organizzata in collaborazione con i Gruppi di Studio in Gastroenterologia e Odontostomatologia.

Nuove evidenze sulla linfangectasia del cane

Cerquetella Matteo, Rossi Giacomo.

Scuola di Bioscienze e Medicina Veterinaria, Università degli Studi di Camerino, Via Circonvallazione 93/95, 62024 - Matelica (MC).

La linfangectasia intestinale è una condizione caratterizzata dalla dilatazione dei vasi linfatici; nella maggioranza dei casi la dilatazione interessa solamente i linfatici del distretto chilifero, ma anche più in profondità, nel contesto della parete intestinale (tonache sottomucosa, muscolare e sierosa) tali vasi possono ugualmente risultare dilatati.^(2,5) La condizione può essere primaria (infrequente),⁽⁶⁾ idiopatica o congenita,⁽²⁾ e razze quali Norwegian Lundehund, Yorkshire terriers, Basenji, Rottweilers, Maltese, ed altre ancora sembrano essere più comunemente coinvolte.^(2,9) Più frequentemente il disordine è secondario e può associarsi a quelle condizioni che possono rallentare o impedire il deflusso della linfa, come ad esempio: malattie infiammatorie intestinali, alcune neoplasie intestinali ma anche insufficienza cardiaca congestizia, versamento pericardico, etc.^(6,9) La flogosi, rilevabile all'esame istopatologico e presente localmente nei pazienti affetti dalla patologia, può essere primaria o secondaria alla fuoriuscita di contenuto luminale nell'interstizio, con possibile coinvolgimento ed amplificazione nel processo infiammatorio⁽⁶⁾. L'abbondanza in sostanze lipidiche e frammenti polipeptidici presenti all'interno della linfa, risulta mimare la composizione biochimica di miscele fortemente immunostimolanti quali l'adiuvante completo di Freund o la miscela antigenica rilasciata da certi batteri quali i micobatteri. L'infiltrazione linfatica dei tessuti perichiliferi quindi appare potenzialmente in grado di stimolare la formazione di granulomi intorno a linfatici e nel mesentere (c.d. lipogranulomi),⁽²⁾ o in entrambe le sedi,⁽⁹⁾ rendendo difficile la differenziazione tra le due forme (primaria e secondaria).⁽²⁾ Tuttavia è interessante notare che in medicina umana è stato messo in evidenza uno squilibrio nelle molecole che regolano la linfoangiogenesi in pazienti affetti da linfangectasia intestinale proteino-disperdente idiopatica.⁽⁴⁾

I segni clinici generalmente associati alla condizione sono diarrea, anoressia, perdita di peso, letargia, etc.⁽⁷⁾ ai quali vanno aggiunti i segni relativi alla eventuale (ma generalmente frequente) patologia primaria⁽⁶⁾ ed altri sintomi correlati (es. tremori muscolari da ipocalcemia); anche il vomito può essere presente.^(8,10,12) L'entità del malassorbimento è generalmente funzione della gravità della malattia⁽⁹⁾; la linfangectasia può associarsi a ipoalbuminemia e/o pan-ipoproteinemica (enteropatia proteinodisperdente)⁽⁶⁾ che possono giustificare altri segni quali edema, ascite, etc. Da un punto di vista laboratoristico sono rinvenibili anche linfopenia, ipocolesterolemia, ipocalcemia, ipocobalaminemia, ipovitaminosi D, etc.^(6,8,12)

Controverso appare il parametro della leucocitosi: in alcuni casi alla leucocitosi sistemica secondaria alla flogosi enterica, si associa la linfopenia per perdita linfocitaria attraverso la linforragia trans-chilifera. La linfocitosi ematica quindi quando presente, non è un valore reale o assoluto ma relativo, al quale andrebbe aggiunta la quota linfocitaria perduta per via

enterica che sicuramente aggraverebbe il dato laboratoristico. La linfangectasia può essere ipotizzata sulla base dei segni clinici e degli esami di laboratorio, ma la diagnostica strumentale è sicuramente in grado di fornire dei dati importanti. L'esame ecografico, ad esempio, può mettere in evidenza striature mucosali iperecogene compatibili con la dilatazione dei linfatici,⁽¹³⁾ mentre l'esame endoscopico consente la visualizzazione diretta della mucosa e permette l'esecuzione

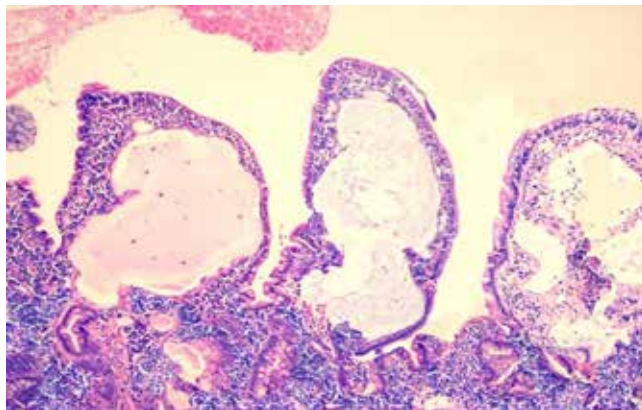


Fig. 1: Classico aspetto della mucosa duodenale in cane affetto da linfangectasia; si noti la forte dilatazione dei villi con la altrettanto marcata riduzione del corion mucosale per sfiancamento del vaso chilifero centrale. È inoltre evidente la presenza di materiale sieroproteinoaceo contenuto in area endolinfatica. (H&E; 10X).

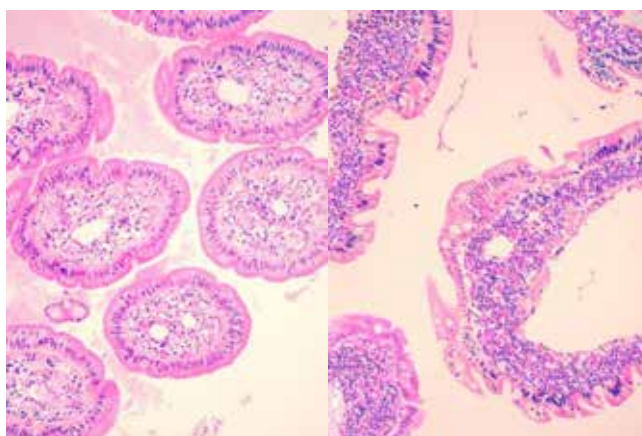


Fig.2: Confronto, in sezione coronale, di alcuni villi ileali normali e altrettanti villi di un'area affetta da linfangectasia. Occorre notare la abnorme dilatazione del vaso chilifero centrale e la forte flogosi cronica-attiva che ne circonda la parete endoteliale, responsabile dell'ulteriore incremento del diametro del villo. (H&E; 10X).

dei campionamenti biotici. Peraltro l'aspetto endoscopico della mucosa intestinale può essere fortemente suggestivo di linfangectasia; la condizione viene fortemente sospettata quando si ha l'evidenziazione di foci biancastri sulla mucosa (c.d. foci "chilosì"), associabili (ma non esclusivamente attribuibili)⁽⁶⁾ ai linfatici ectasici.⁽³⁾ Da un recente studio di *García-Sancho et al.* condotto in un gruppo di 50 cani affetti da enterite linfoplasmacellulare a differente grado di severità, si evidenziava che il rinvenimento di foci biancastri o "chilosì" presente in 22 dei soggetti inclusi nello studio, era significativamente correlato con una condizione di ipoproteinemia mentre lo score CIBDAI era sorprendentemente più basso (dato statisticamente significativo) e lo score istologico per la dilatazione dei linfatici era significativamente più alto, oltretutto essere correlato con la densità degli stessi foci biancastri osservabili endoscopicamente.⁽³⁾ È interessante notare che, in un studio di poco più recente, l'apparenza endoscopica della mucosa duodenale valutata utilizzando specifici criteri (es. numero di foci biancastri, loro eventuale associazione con irregolarità mucosali), mostrava una sensibilità ed una specificità nel predire la linfangectasia rispettivamente del 68% e del 42%, sebbene in soggetti presentanti ipoalbuminemia, ipocolesterolemia e linfopenia la sensibilità dell'esame endoscopico salisse all'80%.⁽⁶⁾ Sarebbe interessante effettuare studi simili utilizzando lo score endoscopico di attività recentemente suggerito da *Slovak et al.*, dove la dilatazione dei linfatici viene ampiamente considerata.⁽¹¹⁾

La diagnosi definitiva della condizione va comunque effettuata grazie all'esame istopatologico su campione biotico. A tal proposito, negli ultimi anni, il gruppo di standardizzazione delle patologie gastrointestinali della WSAVA (*World Small Animal Veterinary Association*) ha sviluppato e suggerito delle linee guida per la valutazione istologica dei campioni in corso di patologie gastroenteriche, includendo anche la linfangectasia.

⁽¹⁾ In relazione a quest'ultimo aspetto, è stato suggerito che una mucosa si possa considerare normale quando i vasi

chiliferi occupano non più del 25% della superficie della lamina propria del villo in sezione longitudinale, mentre la dilatazione può essere classificata come lieve, moderata o severa quando raggiunge approssimativamente il 50%, 75% e 100%, dell'intera larghezza della lamina propria del villo.⁽¹⁾ Rispetto alla diagnosi istologica di linfangectasia, un recente studio effettuato in cani affetti da IBD (enterite linfoplasmacellulare) e disordini gastroenterici differenti, ha comparato la larghezza e l'altezza dei villi e dei vasi linfatici a parametri quali ad es. CIBDAI, albumina e colesterolo.⁽⁹⁾ I risultati hanno messo in evidenza che, anche se non tutti pazienti affetti da IBD presentavano ipoalbuminemia e ipocolesterolemia, tutti mostravano un certo grado di dilatazione dei linfatici, rispetto al 36% di quelli inclusi nel secondo gruppo di studio (gruppo - non IBD), e che i valori di albumina e colesterolo erano comunque significativamente differenti tra i due gruppi. Inoltre, comparando i valori di albumina con l'altezza sia dei villi che dei relativi vasi chiliferi, è stata evidenziata una correlazione inversa, presente anche nei confronti della larghezza dei linfatici medesimi. Infine, il rapporto altezza/larghezza sia dei villi (a) che dei vasi linfatici (b) era inversamente correlato alla concentrazione di albumina, mentre con la concentrazione di colesterolo risultava correlato solo il secondo rapporto (b).⁽⁹⁾ Per quanto riguarda, in ultimo, il trattamento della linfangectasia va ricordato in estrema sintesi che questo è fortemente dipendente dalla causa primaria e spesso sintomatico (in aggiunta a eventuale terapia di supporto e gestione delle complicazioni); tuttavia, diete altamente digeribili e a basso contenuto in grassi (i quali svolgono un ruolo cruciale nel mantenimento e nell'autoaggravamento della patologia) sono consigliabili.⁽⁶⁾ Può essere preso in considerazione anche l'utilizzo di farmaci immunosoppressori per gestire l'eventuale causa primaria (es. IBD), se presente, o in caso di granulomatosi della parete enterica o del mesentere, per lo sviluppo di granulomi perilinfatici.⁽²⁾

BIBLIOGRAFIA

- Day M.J., Bilzer T. Mansell J., et al.: Histopathological Standards for the Diagnosis of Gastrointestinal Inflammation in Endoscopic Biopsy Samples from the Dog and Cat: A Report from the World Small Animal Veterinary Association Gastrointestinal Standardization Group. *Journal of Comparative Pathology*, 2008, 138, S1eS43.
- Dossin O., Lavoué R.: Protein-losing enteropathies in dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 2011, 41, 399-418. doi: 10.1016/j.cvsm.2011.02.002.
- García-Sancho M., Sainz Á., Villaescusa A., et al.: White spots on the mucosal surface of the duodenum in dogs with lymphocytic plasmacytic enteritis. *Journal of Veterinary Science*, 2011, 12, 165-169.
- Hokari R., Kitagawa N., Watanabe C., et al.: Changes in regulatory molecules for lymphangiogenesis in intestinal lymphangiectasia with enteric protein loss. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2008, 23, e88-e95.
- Ingle S.B., Hinge (Ingle) C.R.: Primary intestinal lymphangiectasia: Minireview. *World Journal of Clinical Cases*, 2014, 2, 528-533.
- Larson R.N., Ginn J.A., Bell C.M., et al.: Duodenal Endoscopic Findings and Histopathologic Confirmation of Intestinal Lymphangiectasia in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2012, 26, 1087-1092.
- Lecoindre P., Chevallier M., Guerret S.: Protein-losing enteropathy of non neoplastic origin in the dog: a retrospective study of 34 cases. *Schweiz Arch Tierheilkd*, 2010, 152, 141-1466. doi: 10.1024/0036-7281/a000033.
- Okanishi H., Yoshioka R., Kagawa Y., et al.: The Clinical Efficacy of Dietary Fat Restriction in Treatment of Dogs with Intestinal Lymphangiectasia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2014, 28, 809-817.
- Rossi G., Cerquetella M, Antonelli E, et al.: The importance of histologic parameters of lacteal involvement in cases of canine lymphoplasmacytic enteritis. *Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench*, 2015, 8, 33-41.
- Simmerson S.M., Armstrong P.J., Wünschmann A., et al.: Clinical Features, Intestinal Histopathology, and Outcome in Protein-Losing Enteropathy in Yorkshire Terrier Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2014, 28, 331-337.
- Slovak J.E., Wang C., Sun Y., et al.: Development and validation of an endoscopic activity score for canine inflammatory bowel disease. *The Veterinary Journal*, 2015, doi: 10.1016/j.tvjl.2014.12.030.
- Soto S., Majó N., Lloret A., et al.: Pathology in practice. Intestinal lymphangiectasia. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2010, 237, 1377-1379. doi: 10.2460/javma.237.12.1377.
- Sutherland-Smith J., Penninck D.G., Keating J.H., et al.: Ultrasonographic intestinal hyperechoic mucosal striations in dogs are associated with lacteal dilation. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 2007, 48, 51-57.