



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PISA

FACOLTÀ DI MEDICINA VETERINARIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina Veterinaria

Tesi di laurea

**Modificazioni ematologiche nelle
gastroenteriti croniche del cane e del
gatto**

Candidato:
Marina Scarpa

Relatore:
Dott.ssa Veronica Marchetti

Correlatore:
Prof. George Lubas

Anno accademico 2004-2005

*Da bambino volevo guarire i ciliegi
quando rossi di frutti li credevo feriti
la salute per me li aveva lasciati
coi fiori di neve che avevan perduti.*

*Un sogno, fu un sogno ma non durò poco
per questo giurai che avrei fatto il dottore
e non per un dio ma nemmeno per gioco:
perché i ciliegi tornassero in fiore.*

(Fabrizio De Andrè - Un medico)

INDICE

<i>Riassunto, Summary</i>	6
Introduzione	7
Capitolo 1: Approccio clinico alle gastroenteriti croniche	9
Introduzione	9
La visita clinica	9
L'anamnesi	9
L'esame fisico	12
Approccio clinico al vomito cronico e alla diarrea cronica	14
Il vomito cronico	14
Diagnosi differenziali in caso di vomito cronico	16
La diarrea cronica	17
Diagnosi differenziali in caso di diarrea cronica	19
Capitolo 2: Gastriti croniche	23
Le gastriti croniche	23
Gastrite cronica aspecifica	25
Gastrite eosinofila	30
Gastrite granulomatosa	31
Gastrite cronica e batteri spiraliformi (GHLO - gastric helicobacter like organisms)	31
Gastrite dovuta ad una miscellanea di microrganismi	34
Gastriti parassitarie	34
Gastriti indotte da farmaci	37
Gastriti allergiche.....	37
Ritardato svuotamento gastrico	37
Sindrome dell'ipertrofia dell'antro pilorico (stenosi pilorica).....	39
Ulcera gastroduodenale.....	42
Capitolo 3: Enteriti croniche	46
La flogosi cronica intestinale.....	46
Definizione e classificazione delle IBD idiopatiche.....	49
Eziologia ed immunopatologia delle ibd idiopatiche nel cane e nel gatto.....	53
Introduzione.....	53
Immunopatologia delle IBD idiopatiche	53
Influenze genetiche.....	61
Influenze ambientali	62
Terapie farmacologiche	62
Influenze dietetiche	63
Microrganismi patogeni e normale flora batterica nelle IBD idiopatiche.....	66
Parassiti.....	67
Alterazioni della permeabilità	68
Ischemia.....	69
Cause biochimiche.....	69
Cause psicologiche	69
Fisiopatologia clinica.....	70
Enterite linfoplasmocitaria.....	71
Colite cronica idiopatica (colite linfoplasmocitaria)	72
Gastroenterite, enterite ed enterocolite eosinofila	72
Colite eosinofila	74

Granuloma eosinofilo gastrointestinale	74
Sindrome ipereosinofila	76
Colite istiocitaria	77
Patologie infiammatorie granulomatose dell'intestino	79
Colite, enterite ed enterocolite granulomatose	79
Enterocolite granulomatosa trasmurale (enterite regionale).....	79
Colite cronica suppurativa	80
Enteropatia immunoproliferativa del basenji.....	80
Capitolo 4: Malassorbimento, sovracrescita batterica del piccolo intestino, enteropatie proteino-disperdenti, enteropatia da sensibilità al glutine	82
Introduzione	82
Deficienze della funzione premucosale (malassorbimento intraluminale).....	86
Insufficiente attività degli enzimi pancreatici	86
Insufficienza dei sali biliari	87
Sovracrescita batterica del piccolo intestino e diarrea antibiotico-responsiva	89
Deficienza delle funzioni mucosali (malassorbimento mucosale)	94
Enteropatia proteino-disperdente	97
Enteropatia proteino-disperdente e nefropatia proteino-disperdente del <i>Soft Coated Wheaten Terrier</i>	100
Enteropatia da sensibilità al glutine nel Setter Irlandese	100
Capitolo 5: Diagnostica per immagini nelle gastroenteriti croniche.....	102
Introduzione	102
Radiologia ed ecografia gastrointestinale	102
Stomaco	102
Intestino	104
Endoscopia gastrointestinale.....	105
Gastroduodenoscopia	106
Colonscopia	107
Ileoscopia.....	108
Capitolo 6: diagnostica di laboratorio nelle gastroenteriti croniche.....	110
Introduzione	110
Minimum database.....	110
Esame delle feci	111
Esame macroscopico	111
Esame microscopico a fresco	111
Arricchimento per flottazione.....	112
Test immunologici fecali	113
Coltura fecale.....	113
Sangue fecale.....	113
Citologia fecale e rettale	114
Emogramma e valutazione morfologica degli elementi corpuscolati del sangue.....	114
Impilamento eritrocitario.....	114
Policromasia e reticolocitosi.....	115
Anisocitosi	116
Ipocromia ed ipocromasia	117
Poichilocitosi	117
Echinociti.....	118
Cheratociti	119

Schistociti	119
Corpi di Howell - Jolly	120
Alterazioni morfologiche leucocitarie rilevabili in corso di flogosi cronica gastrointestinale	121
Alterazioni del piastrinogramma e della morfologia piastrinica rilevabili in corso di flogosi cronica gastrointestinale	124
Profilo biochimico sierico di base	126
Proteine totali, albumina e globuline	127
Sodio, potassio e calcio	129
Enzimi epatici	129
Urea	129
Colesterolo	130
Trigliceridi	131
Test per l'infiammazione gastrica	131
Test per la maldigestione, il malassorbimento e per la sovracrescita batterica	131
Test per la permeabilità intestinale	136
Test per la perdita di proteine	137
Capitolo 7: Manifestazioni extraintestinali delle gastroenteriti croniche.....	139
Introduzione	139
Manifestazioni extraintestinali delle IBD idiopatiche nell'uomo	139
Manifestazioni extraintestinali delle gastroenteriti croniche nel cane e nel gatto	142
L'anemia nelle gastroenteriti croniche	144
Il ferro e la flogosi cronica gastrointestinale	144
Anemia da carenza di ferro	146
Anemia da malattia infiammatoria cronica	147
Altre anemie associate alle gastroenteriti croniche nell'uomo	153
Alterazioni del leucogramma associate alle gastroenteriti croniche	154
Leucocitosi	154
Leucopenia	156
Le piastrine e le gastroenteriti croniche	156
Le piastrine e l'infiammazione	156
Trombocitopenia	157
Trombocitosi reattiva	158
Capitolo 8: Parte sperimentale	160
Introduzione	160
Materiali e metodi	161
Risultati	164
Segnalamento	164
Sintomatologia:	166
Diagnosi	167
Reperti di laboratorio	169
Discussione	178
Conclusioni	185
Bibliografia	186
Ringraziamenti.....	198

Riassunto

Le manifestazioni extraintestinali di IBD (*Inflammatory Bowel Disease*), ed in particolare quelle ematologiche, sono comunemente osservate nell'uomo, ma scarsamente documentate negli animali da compagnia. Nel cane e nel gatto, le alterazioni ematologiche riportate in corso di IBD comprendono l'anemia da carenza di ferro, l'anemia da malattia infiammatoria cronica, la trombocitosi, la trombocitopenia, la leucocitosi e la leucopenia. Nel presente studio, effettuato su 60 soggetti con gastroenteriti croniche (52 cani ed 8 gatti), l'interpretazione dell'emogramma è stata performata in associazione alla valutazione morfologica degli elementi corpuscolati del sangue, confermando quanto affermato in letteratura ed evidenziando ulteriori spunti di approfondimento.

Parole chiave:

IBD, gastroenteriti croniche, ematologia, cane, gatto.

Summary

Extraintestinal manifestations of IBD (*Inflammatory Bowel Disease*) are commonly observed in humans, but are poorly documented in companions animals. In dogs and cats, hematological abnormalities reported in association with IBD include iron-deficiency anemia, anemia of chronic disease, thrombocytosis, thrombocytopenia, leucocytosis and leucopenia. In this study, performed on 60 subjects with chronic gastroenteritis (52 dogs and 8 cats), the interpretation of hemogram was performed in association with morphologic evaluation of blood cells, confirming the literature's reports and giving suggestions for further investigation.

Keywords:

IBD, chronic gastroenteritis, hematology, dog, cat.

INTRODUZIONE

Il canale digerente di un cane o di un gatto contiene un numero di cellule immunitarie (immunociti) superiore a qualsiasi altro apparato (Day, 2005). Questo fatto non stupisce, se si considera che l'apparato digerente è costantemente esposto ad una vasta gamma di antigeni, inclusi quelli derivati dal cibo, i componenti della flora microbica endogena e gli organismi patogeni. In un individuo sano la natura dello stimolo antigenico determina il tipo di risposta che l'organismo mette in atto: essa sarà di tipo difensivo nel caso si tratti di patogeni, mentre nei confronti delle sostanze innocue verrà preservato uno stato di tolleranza (Day, 2005; Guilford 1996). Questo fenomeno, reso possibile da una fine regolazione immunitaria, è denominato tolleranza orale, o mucosale (*Oral or Mucosal Tolerance*) (Day, 2005; Guilford (c), 1996). Nel momento in cui tale delicato equilibrio viene in qualche modo compromesso, può instaurarsi uno stato di flogosi cronica (Guilford (c), 1996).

I meccanismi patogenetici che possono portare all'infiammazione cronica gastrointestinale sono fondamentalmente tre: la distruzione della barriera mucosale, un difetto nella regolazione della risposta immunitaria e un cambiamento della flora microbica intestinale (German et al., 2003). Le cause di infiammazione cronica gastrointestinale sono numerosissime (batteriche, micotiche, parassitarie, da farmaci, da corpo estraneo ecc.) anche se le forme più comuni di gastroenteriti croniche sono rappresentate da quelle legate alla sensibilità alimentare e da quelle idiopatiche (*idiopathic-IBDs - Idiopathic Inflammatory Bowel Diseases*) (Guilford (c), 1996), che consistono in un gruppo di disordini senza cause evidenti caratterizzati da segni gastrointestinali cronici (persistenti da più di due settimane) ed aspecifici, associati all'evidenza istologica di infiltrazione infiammatoria a carico della lamina propria del piccolo e/o del grosso intestino (German, 2005; Krecic, 2002; German et al., 2003; Craven et al., 2004).

In medicina umana sono state riportate ed ampiamente documentate numerose manifestazioni extraintestinali che si verificano in corso di IBD idiopatiche (colite ulcerativa e morbo di Crohn): esse vanno da reperti incidentali a disordini che mettono a rischio la vita del malato e possono coinvolgere numerosi e diversi organi, apparati e tessuti, incluso il sangue (Oldenburg B. et al., 2001). Le manifestazioni extraintestinali di IBD più frequentemente segnalate nell'uomo includono artrite, uveite, irite, episclerite, *fatty liver*, colelitiasi, colangite, colangioepatite, eritema nodoso, piodermite gangrenosa ed urolitiasi (Kiron, 1999).

Le modificazioni ematologiche segnalate nelle IBD umane includono l'anemia da carenza di ferro, da malattia cronica, da carenza di cobalamina e/o di acido folico (Oldenburg B. et al., 2001; Cronin et al., 2001; Gasche et al., 2004; Fleming, 2005), nonché la trombocitopenia e la trombocitosi reattiva (Jinbo et al., 1992; Baudard, 1998; Kodaira, et al., 1999).

In medicina veterinaria la bibliografia in materia è purtroppo piuttosto scarsa: per quanto riguarda le IBD del gatto, le uniche associazioni riportate sono quella con l'anemia da carenza di ferro (Watson et al., 2000) e quella con la trombocitosi reattiva (Mandell, 2000), mentre nel cane sono state segnalate l'anemia da carenza di ferro (acuta o cronica) (Ristic, 2002; Watson et al., 2000; Furlanello et al., 1999), quella da malattia cronica (Furlanello et al., 1999), la trombocitopenia (Ridgway et al., 2001), la trombocitosi reattiva (Mandell, 2000), la leucocitosi e la leucopenia (Craven et al., 2004).

L'obiettivo di questa tesi è appunto quello di valutare nel cane e nel gatto le modificazioni che si verificano in corso di gastroenteriti croniche sia nell'emogramma, sia nella morfologia degli elementi corpuscolati del sangue.

CAPITOLO 1: APPROCCIO CLINICO ALLE GASTROENTERITI CRONICHE

INTRODUZIONE

In medicina veterinaria, come in medicina umana, l'approccio clinico ai pazienti con problemi gastroenterici segue comunemente uno schema sistematico, il cosiddetto POA (*Problem Oriented Approach*). Tale schema si organizza nei seguenti punti:

- **Step 1**: Raccolta di informazioni (anamnesi, esame fisico ed esami di laboratorio)
- **Step 2**: Identificare i problemi del paziente ed eseguirne una lista
- **Step 3**: Formulare la lista dei problemi principali, associando quelli che si dimostrano collegati
- **Step 4**: Formulare un piano diagnostico differenziale per i problemi principali (confermare e localizzare il problema, poi indagarne la causa)
- **Step 5**: Formulare un piano terapeutico
- **Step 6**: Considerazioni prognostiche
- **Step 7**: Educazione del proprietario

LA VISITA CLINICA

L'anamnesi

L'anamnesi costituisce il più rapido e meno dispendioso progresso verso la diagnosi (Guilford (b), 1996). Raccogliere l'anamnesi è sempre stata considerata la

più difficile arte medica, ed abbinata all'esame fisico essa è fondamentale per la scelta delle procedure diagnostiche. L'anamnesi deve essere obbligatoriamente preceduta dal segnalamento, fondamentale per inquadrare il paziente e quindi le malattie a cui può essere soggetto (per le predisposizioni di razza delle gastroenteriti croniche si veda tabella 1.1).

PREDISPOSIZIONI DI RAZZA ALLE GASTROENTERITI CRONICHE	
<u>Razza</u>	<u>Predisposizione</u>
<u>Basenji</u>	enterite linfoplasmocitaria, gastrite ipertrofica, linfangectasia;
<u>Beagle</u>	deficienza di IgA;
<u>Boxer</u>	colite istiocitica;
<u>razze brachicefaliche</u>	stenosi pilorica;
<u>Springer Spaniel inglese</u>	fucosidosi;
<u>Pastore Tedesco</u>	insufficienza pancreatica esocrina, IBD idiopatiche, diarrea stress-indotta, SIBO;
<u>Setter Irlandese</u>	enteropatia da sensibilità al grano;
<u>Labrador</u>	intolleranze alimentari;
<u>Lhasa apso</u>	stenosi pilorica;
<u>Lundenhund</u>	enteropatia proteino-disperdente;
<u>Rottweiler</u>	granuloma eosinofilico gastrico;
<u>Sharpei</u>	deficienza di IgA, intolleranze alimentari, IBD idiopatiche;
<u>Shih tzu</u>	stenosi pilorica;
<u>razze di taglia piccola</u>	stenosi pilorica;
<u>Yorkshire terrier</u>	linfangectasia.

Tabella 1.1 Predisposizioni di razza alle gastroenteriti croniche (Guilford (b), 1996). IBD: *Inflammatory Bowel Disease* - patologie infiammatorie intestinali; SIBO: *Small Intestinal Bacterial Overgrowth* - sovracrescita batterica del piccolo intestino.

Un buon profilo anamnestico per un paziente di gastroenterologia comprende:

- età
- sesso
- razza
- dieta
- ambiente
- eventuali vaccinazioni e trattamenti antiparassitari
- eventuali patologie pregresse e/o in corso
- eventuali terapie in corso

E' di fondamentale importanza che il clinico ascolti con attenzione i sintomi riferiti dai proprietari, senza però farsi eccessivamente condizionare. Spesso ciò che essi lamentano può essere fuorviante, mentre i sintomi più gravi dal punto di vista medico possono passare inosservati.

I sintomi delle disfunzioni dell'apparato digerente possono essere classificati come primari o secondari, in base alla loro relazione fisiopatologica con la malattia (tabella 1.2). I segni primari sono infatti fortemente suggestivi di patologie gastroenteriche, mentre quelli secondari, pur essendo riscontrati comunemente in corso di tali affezioni, non ne sono sintomi specifici. L'identificazione di entrambi i tipi di sintomi, comunque, è necessaria per determinare la probabile localizzazione del problema e per accertare la gravità o meno delle condizioni dell'animale (Guilford (b), 1996).

Di ogni sintomo, inoltre, è importante determinare il momento di insorgenza, la frequenza, la durata, il decorso e l'intensità. La caratterizzazione del vomito e dei movimenti intestinali spesso fornisce informazioni utili nelle diagnosi differenziali, e la localizzazione che si può attribuire clinicamente alla lesione è di grande aiuto nel definire il piano diagnostico.

Al clinico si impone poi una valutazione della gravità dei sintomi, sia per fornire un'adeguata terapia di supporto, sia per indirizzare gli sforzi diagnostici (Guilford (b), 1996).

SEGNI CLINICI DI MALATTIA GASTROINTESTINALE	
<u>segni primari</u>	<u>segni secondari</u>
disfagia	anoressia
rigurgito	febbre
vomito	depressione
gonfiore	sintomi cardiovascolari
borborigmi anormali	ipersalivazione
diarrea	brividi
dischezia	cambiamenti nel comportamento
melena	prurito perineale
tenesmo	polifagia
dolore addominale	disidratazione
flatulenza	polidipsia
ittero	perdita di peso
ascite	

Tabella 1.2 Segni clinici di malattia gastrointestinale (Guilford (b), 1996).

L'esame fisico

L'obbiettivo dell'esame fisico è quello di riconoscere le macroscopiche anomalie nelle condizioni fisiche o nel comportamento del soggetto che lo discostano dallo standard di normalità per individui della stessa specie, razza, età e sesso. Il presente capitolo si soffermerà sull'esame particolare dell'apparato gastroenterico, ma il clinico non deve trascurare la valutazione di tutti gli altri apparati, che possono svelare preziose chiavi di lettura dei sintomi e fornire altre utili informazioni.

L'esame fisico dovrebbe cominciare dall'osservazione del paziente lasciato in libertà sul pavimento. Di esso bisognerà valutare la taglia, il peso, l'attività mentale, la postura, la frequenza respiratoria e il comportamento. A questo punto, posizionato il paziente sul tavolo da visita, si può procedere ad un esame più ravvicinato, che, per ciò che concerne l'apparato gastroenterico, dovrà essere

completo di esame dell'area orofaringea e cervicale, palpazione addominale, auscultazione addominale ed esplorazione rettale.

Alla palpazione addominale lo stomaco di cani e gatti sani è solitamente difficile da apprezzare se non è disteso dalle ingesta; l'intestino dovrebbe essere soffice, liscio e scivolare facilmente tra le dita del medico esaminatore; l'area ileo-ciecale del gatto può essere spesso apprezzata come una formazione dura e nodosa situata nella porzione medio-craniale dell'addome. Il colon è comunemente apprezzabile per il suo contenuto in feci, materiale che dovrebbe essere facilmente frammentabile mediante una pressione trasmurale effettuata con le dita. Per quanto concerne il fegato, esso non dovrebbe essere facilmente palpabile in un cane sano, mentre lo è solitamente nel gatto. Mediante il ballottamento, infine, è possibile mettere in evidenza l'eventuale presenza di liquido di versamento in addome.

L'esame del tratto gastrointestinale non può prescindere da un'attenta auscultazione dell'addome. La maggior parte dei suoni che si odono all'interno della cavità addominale proviene dallo stomaco, a cui l'aria contenuta fa da cassa di risonanza. Il colon produce invece rumori di alta ampiezza, corta durata e bassa frequenza. I suoni che si generano nell'intestino sono causati dallo spostamento di gas (aria ingerita e gas fermentativi) e fluidi, i quali, quando si accumulano, deprimono la peristalsi intestinale: così, contrariamente a quanto si può pensare, un anomalo incremento dei borborigmi intestinali corrisponde ad una motilità diminuita anziché aumentata. È altresì vero, però, che una totale assenza di suoni è suggestiva di ileo, soprattutto quando la mancata auscultazione di borborigmi si protrae per più di due o tre minuti.

L'esame della cavità addominale non può considerarsi completo senza un'esplorazione digito-rettale, utile ad indagare eventuali anomalie di ano, ghiandole anali, retto, prostata, diaframma pelvico e pelvi, soprattutto in presenza di tenesmo, costipazione, diarrea e/o vomito (Guilford (b), 1996).

APPROCCIO CLINICO AL VOMITO CRONICO E ALLA DIARREA CRONICA

La diarrea ed il vomito rappresentano due tra i sintomi più comuni per cui cani e gatti vengono condotti dal veterinario. Una corretta raccolta dell'anamnesi, che permetta di caratterizzare con precisione tali sintomi, è fondamentale in gastroenterologia, soprattutto quando ci si trova di fronte ad una patologia cronica. Di seguito, oltre all'approccio clinico, verranno esposte le diagnosi differenziali in caso di vomito e diarrea cronici.

Il vomito cronico

Il vomito consiste nell'eiezione forzata riflessa del contenuto gastrico (Guilford (b), 1996) e viene considerato cronico qualora persista da un periodo superiore alle due settimane, con frequenza di conati variabile (Tilley et al., 2004). L'emesis si accompagna a pronunciate contrazioni del diaframma e della muscolatura addominale, e, al contrario di quanto avviene nel rigurgito, è sempre preceduta da segni di nausea, come irrequietezza, depressione, ipersalivazione, leccamento delle labbra, scialorrea e/o deglutizioni ripetute. La presenza di bile o l'acidità del pH del materiale emesso (misurabili mediante una striscia per l'esame delle urine) sono indicativi del fatto che si tratti di vomito, ma non ne danno la certezza. Il pH alcalino, infatti, non è prerogativa del solo rigurgito: anche il contenuto gastrico può essere basico, come accade in caso di ridotta secrezione acida gastrica, di reflusso gastroduodenale, di ingestione di grandi quantità di saliva, o come risultato dell'effetto tampone del cibo (Guilford (b), 1996).

Il segnalamento dei soggetti che presentano vomito cronico può essere d'aiuto nel determinarne la causa più probabile: nei cucciolo, per esempio, sarà più facile l'ingestione di corpi estranei o di tossici, mentre nei cani di piccola taglia e sovrappeso è piuttosto comune riscontrare pancreatiti croniche. Anche la conoscenza dell'ambiente in cui l'animale vive, della sua dieta e di eventuali terapie

in corso è fondamentale, infatti l'emesi può essere causata anche dall'ingestione di cibo, da fenomeni di intolleranza alimentare e da reazioni idiosincrasiche ai farmaci.

La frequenza, la cronicità e l'aspetto del vomito, nonché l'appetito e l'eventuale perdita di peso dell'animale, sono dati anamnestici utili per stabilire la gravità delle condizioni del paziente. I proprietari possono notare la presenza di sangue nel materiale emesso con l'emesi: esso può essere fresco (per rottura di capillari esofagei in seguito all'insulto cronico sulla parete), oppure digerito, di aspetto simile a granelli di caffè, in corso di emorragia gastrointestinale prossimale. Anche l'odore del vomito può rappresentare un indizio: quando esso è particolarmente maleodorante, infatti, si può sospettare una stasi del materiale intestinale (con associata sovacrescita batterica), una necrosi mucosale o la putrefazione del cibo. Quando invece l'emesi si mantiene persistente e abbondante nonostante una restrizione alimentare, ciò è altamente suggestivo di ostruzione pilorica o intestinale prossimale, mentre il vomito di cibo a distanza di più di 12 ore dal pasto è considerato patognomonico di ritardato svuotamento gastrico. Il cosiddetto vomito a proiettile, infine, è tradizionalmente ascritto all'ostruzione pilorica, ma si può verificare in tutte quelle patologie che sono potenzialmente in grado di causare vomito violento. Come già accennato, l'anamnesi, così come l'esame fisico, devono concludersi con la valutazione di cause sistemiche di vomito e l'eventuale individuazione di patologie intercorrenti.

L'esame fisico deve essere completo, e particolare attenzione deve essere prestata alla presenza di depressione, debolezza, disidratazione, iperpernea, mucose pallide o congeste, aumento del tempo di riempimento capillare, polso debole e rapido, febbre, melena, organomegalia addominale, dolore, masse, versamenti o soffusioni emorragiche (Guilford (b), 1996).

Diagnosi differenziali in caso di vomito cronico

Il vomito cronico è un sintomo che riconosce numerose cause (tabella 1.3), e che si verifica in corso di svariate patologie, sia gastroenteriche che extraintestinali. Una buona raccolta di dati anamnestici e un attento esame fisico possono aiutare nell'escludere svariate possibilità, ma per identificare l'eziologia precisa (ed impostare un'adeguata terapia) spesso occorrono ulteriori approfondimenti diagnostici, come vedremo in seguito.

CAUSE COMUNI DI VOMITO CRONICO	
<u>ostruzione gastroenterica</u>	ostruzione del deflusso gastrico (stenosi pilorica benigna, corpi estranei, ipertrofia della mucosa antrale, neoplasie, malattie infiltranti non neoplastiche come la ficomicosi, malposizionamento gastrico, parziale dilatazione/torsione dello stomaco) ostruzione intestinale (corpi estranei, neoplasie, cicatrici, torsione/volvolo, intussuscezione)
<u>infiammazioni gastroenteriche/addominali</u>	flogosi intestinali gastrite con o senza ulcere/erosioni peritonite pancreatite
<u>malattie sistemiche</u>	uremia insufficienza surrenalica ipercalcemia insufficienza/afezioni epatiche colecistite chetoacidosi diabetica
<u>varie</u>	piometra ipertiroidismo felino filariosi cardiopolmonare del gatto eccessiva ingestione di cibo ipomotiltà idiopatica malattie del SNC (epilessia limbica, tumori, meningiti, aumento della pressione endocranica) cause comportamentali

Tabella 1.3 Cause comuni di vomito cronico (Willard (a), 2002). SNC: Sistema Nervoso Centrale.

La diarrea cronica

La diarrea si definisce come un aumento della frequenza delle emissioni e/o del volume fecale, accompagnata o meno dalla diminuzione nella consistenza delle deiezioni. Essa viene considerata cronica quando persiste da più di due settimane o si manifesta in episodi ricorrenti, ed è generalmente accreditata come il sintomo più significativo di patologia intestinale del cane e del gatto (Guilford (b), 1996). L'anamnesi e l'esame fisico sono vitali per determinare se essa sia dovuta ad una malattia primaria del tubo digerente o se sia secondaria ad una patologia extraintestinale quale un'insufficienza renale o un ipertiroidismo. Nella specie felina la maggior parte delle diarree croniche originano dal piccolo intestino e le patologie caratterizzate dalla maldigestione sono piuttosto rare (Marks, 2000), mentre nel cane è più comune riscontrare affezioni intestinali che coinvolgono sia il piccolo che il grosso intestino, e le sindromi da malassorbimento sono decisamente frequenti (Guilford (b), 1996).

Il segnalamento riveste particolare importanza non solo per quanto concerne le predisposizioni di specie (vedi sopra) e di razza (vedi tabella 1.1), ma anche per quelle legate all'età: animali giovani, ad esempio, sono più soggetti a diarree di tipo nutrizionale, microbico e parassitario (Guilford (b), 1996).

Attraverso l'anamnesi si possono stabilire la localizzazione, la gravità e la probabile causa del processo patologico che determina la diarrea. Un importante obiettivo che ci si prefigge nell'effettuare l'indagine anamnestica consiste nel definire l'origine della diarrea distinguendo (ove possibile, a causa dell'alta incidenza delle forme miste) quella del piccolo da quella del grosso intestino (tabella 1.4); questa distinzione, infatti, avrà un effetto immediato nella formulazione del piano diagnostico e successivamente nell'approccio terapeutico. L'anamnesi accurata di un paziente con diarrea cronica deve segnalare la presenza di eventuali patologie extraintestinali (per cercare di stabilire se la diarrea sia primaria o secondaria) e identificare fattori predisponenti quali la dieta (e suoi eventuali cambiamenti), il tipo di ambiente, l'esposizione a parassiti o ad agenti

infettivi o tossici, le vaccinazioni, i trattamenti vermifughi e l'assunzione di farmaci (Jergens, 2005). Ad esempio, in un animale alimentato con una dieta poco digeribile per il suo alto contenuto in fibra lunga, le feci sono normalmente aumentate in volume. Se la diarrea cessa con la sospensione dell'alimentazione e si ripresenta con la ripresa della stessa, è probabile che si tratti di una diarrea osmotica (Guilford (b), 1996).

Nel formulare le domande al proprietario dell'animale, il clinico non deve dimenticare di indagare sulla durata, l'andamento (statico, ciclico, progressivo) e la frequenza della diarrea, sull'aspetto delle feci, sull'esistenza di altri sintomi (sia gastrointestinali che extraintestinali), sulla risposta ottenuta con eventuali precedenti tentativi terapeutici e sui fattori che aggravano o alleviano i sintomi (Jergens, 2005; Marks, 2000). Questi ultimi rivestono una particolare importanza nelle specie domestiche, che appaiono molto soggette alle reazioni avverse al cibo: chiedendo ai proprietari come il paziente risponde ad eventuali cambiamenti di dieta, infatti, si può riuscire ad identificare l'alimento incriminato già attraverso l'anamnesi. Non va dimenticato, poi, di chiedere ai proprietari se l'animale ha perso peso, e, in caso affermativo, quantificare tale perdita e confrontarla con l'apporto calorico della dieta del soggetto (Guilford (b), 1996).

Durante l'esame fisico, particolare attenzione deve essere prestata all'eventuale presenza di febbre, cachessia, disidratazione, debolezza o depressione, pallore delle mucose (anemia da perdita di sangue), versamenti o edemi (ipoalbuminemia) (Guilford (b), 1996). Tali elementi aiutano nella comprensione della gravità della patologia e nell'emissione della prognosi. Non va dimenticata, poi, la palpazione della tiroide, del fegato e dei reni, nonché, ovviamente, quella delle anse intestinali, in cui si possono identificare: masse, aumenti di spessore (infiltrazione neoplastica od infiammatoria), distensione, dolorabilità e un'eventuale linfadenopatia associata. Come già accennato l'esplorazione digito-rettale può consentire di valutare, oltre alle altre strutture pelviche, anche lo spessore della parete rettale, la presenza di masse, il tono dello sfintere anale ed il colore delle feci (Marks, 2000). La citologia esfoliativa del retto, infine, può svelare spore vegetative (clostridi),

potenziali responsabili di una diarrea di origine batterica, o può mettere in evidenza un aumento del numero dei leucociti fecali (neutrofili) o di cellule immunitarie suggestive di una diarrea immunomediata (Jergens, 2005).

Diagnosi differenziali in caso di diarrea cronica

La diarrea cronica è un sintomo che riconosce molte cause (tabelle 1.5 e 1.6), anche se le più frequenti sia nel cane che nel gatto sono rappresentate dalle IBD idiopatiche.

**DIFFERENZE TRA DIARREA CRONICA DELL'INTESTINO TENUE E DELL'INTESTINO CRASSO
IN BASE AI SEGNI CLINICI**

<u>segni clinici</u>	<u>diarrea del tenue</u>	<u>diarrea del crasso</u>
perdita di peso	comune	poco comune
polifagia	talvolta	poco comune
frequenza delle defecazioni	spesso quasi normale (da 2 a 4 volte al dì)	spesso molto aumentata (più di 6-10 volte al dì)
volume fecale in 24 ore	spesso aumentato	da normale ad aumentato (il volume per singola defecazione appare ridotto a causa dell'aumento della frequenza)
consistenza delle feci	solitamente acquose	da normale a poltacea
colore delle feci	da normale ad acoliche (ad es. da ostruzione del coledoco), giallo-grigiastre (steatorrea), gialle o verdastre (per un incompleto metabolismo della bilirubina a causa del transito accelerato nel lume intestinale), scure (per farmaci quali metronidazolo, bismuto e ferro), nere (melena)	da normali a gialle o verdastre (per un incompleto metabolismo della bilirubina a causa del transito accelerato nel lume intestinale)
sangue nelle feci	si può osservare melena (feci nere)	ematochezia (talvolta)
muco nelle feci	poco comune	talvolta
materiale alimentare indigesto nelle feci	spesso	raramente
tenesmo	poco comune (solo talvolta nelle fasi avanzate dei casi cronici)	talvolta
vomito	può essere presente	può essere presente
dischezia	assente	può essere presente
steatorrea	può essere presente	assente
incontinenza fecale	raramente	talvolta

Tabella 1.4 Differenze in base ai segni clinici tra diarrea cronica dell'intestino tenue e dell'intestino crasso (modificata da Willard, 2002; Jergens, 2005, Guilford (b), 1996).

CAUSE DI DIARREA CRONICA DEL PICCOLO INTESTINO

<u>dietetiche</u>	cibo avvelenato ingordigia improvviso cambio di dieta intolleranza enteropatia da sensibilità al grano allergia
<u>patologie gastriche</u>	iperacidità acloridria
<u>patologie del piccolo intestino</u>	enteriti infettive (batteriche e micotiche) parassitosi intestinali (criptosporidium, giardia, strongili, ascaridi, vermi uncinati) IBD idiopatiche neoplasie infiltrative (linfosarcoma, mastocitoma) altre patologie infiltrative (fucosidosi, amiloidosi) ostruzioni parziali (intra od extraluminali) difetti enzimatici dell'orletto a spazzola sovracrescita batterica ileo ipermotilità patologie ischemiche dell'intestino linfangectasia
<u>patologie pancreatiche</u>	atrofia giovanile pancreatite cronica neoplasia pancreatica ostruzione dei dotti pancreatici
<u>patologie epatiche</u>	insufficienza epatica colestasi intraepatica ostruzione del coledoco
<u>patologie renali</u>	uremia sindrome nefrosica
<u>miscellanea</u>	tossiemia setticemia (leptosirosi) insufficienza cardiaca congestizia immunodeficienze (deficienza di IgA) patologie autoimmuni (lupus eritematoso sistemico) ipoadrenocorticismo ipertiroidismo gastrinoma carcinoma tiroideo neoplasia metastatica acrodermatite vari tossici e farmaci

Tabella 1.5 Cause di diarrea cronica del piccolo intestino (modificata da Guilford (b), 1996). IBD: *Inflammatory Bowel Diseases* - patologie infiammatorie intestinali.

CAUSE DI DIARREA CRONICA DEL GROSSO INTESTINO	
<u>patologie infiammatorie del grosso intestino</u>	colite cronica (linfoplasmocitaria, eosinofilica, granulomatosa, istiocitaria, suppurativa) coliti infettive (FIP, FeLV, Istoplamosi, Clostridiosi, Campylobacteriosi)
<u>patologie ostruttive del grosso intestino</u>	
<u>patologie ischemiche del grosso intestino (?)</u>	
<u>patologie neoplastiche del grosso intestino</u>	adenocarcinoma polipi linfosarcoma plasmocitoma altri
<u>patologie non infiammatorie del grosso intestino</u>	malformazioni congenite diverticoli esposizione ad acidi biliari non coniugati e ad acidi grassi idrossilati disordini della motilità (sindrome dell'intestino irritabile)
<u>disordini sistemici</u>	tossiemia uremia neoplasia metastatica tossicosi
<u>cause dietetiche</u>	intolleranza o allergia corpi estranei
<u>miscellanea</u>	secondaria a diarrea cronica del piccolo intestino (acidi biliari malassorbiti ecc.)

Tabella 1.6 Cause di diarrea cronica del grosso intestino (modificata da Guilford (b), 1996).

CAPITOLO 2: GASTRITI CRONICHE

LE GASTRITI CRONICHE

Le gastriti croniche sono patologie a carattere infiammatorio a carico dello stomaco, caratterizzate da sintomi persistenti da due settimane o più e sono comunemente classificate in base all'eziologia e al quadro istologico (tabella 2.1) (Simpson (c), 2005; De Novo, 2003; Guilford et al.(b), 1996). Esse interessano il 35% dei cani con vomito cronico ed il 26-48% dei soggetti asintomatici (Simpson (b), 2005).

Poiché nella maggior parte dei casi non si arriva mai a determinare una causa specifica, la classificazione istologica riveste per il clinico un'importanza fondamentale (De Novo, 2003; Guilford et al.(b), 1996). I fattori considerati dai patologi nel classificare le differenti affezioni gastriche idiopatiche includono il tipo di infiltrato cellulare (neutrofilico, linfoplasmocitario, eosinofilico, granulomatoso), l'area di mucosa colpita (superficiale e/o profonda, focale o generalizzata), il grado di severità dell'infiammazione, lo spessore della mucosa (normale, atrofica o ipertrofica) e la localizzazione topografica della lesione (antro pilorico, corpo gastrico ecc.) (Simpson (c), 2005; Simpson (b), 2005; Hall, 2002; Guilford et al.(b), 1996). Si noti che questa classificazione rappresenta un sistema arbitrario, in merito a cui, tanto in medicina umana quanto in veterinaria, esiste un notevole disaccordo: è parere di molti, infatti, che il solo criterio istologico non sia sufficiente, mentre sarebbe preferibile integrarlo quantomeno con i reperti clinici ed endoscopici (Rubin, 1992; Guilford et al.(b), 1996).

CLASSIFICAZIONI DELLE GASTRITI CRONICHE

<u>classificazione eziologica</u>	gastrite allergica gastrite da farmaci (FANS, corticosteroidi) gastrite da corpo estraneo gastriti micotiche (<i>Histoplasma Capsulatum</i> , <i>Pythium insidiosus</i>) gastriti parassitarie (<i>Physaloptera spp.</i> , <i>Ollulanus tricuspis</i>) gastriti tossiche (avvelenamento da metalli pesanti) gastrite uremica gastriti idiopatiche
<u>classificazione istologica</u>	gastrite eosinofila possibili cause: idiopatica risposta immunitaria agli antigeni dietetici (sensibilità agli alimenti), ai parassiti e ai corpi estranei gastrite granulomatosa possibili cause: idiopatica istoplasmosi ficomicosi tubercolosi parassiti (es <i>Ollulanus Tricuspis</i>) risposta immunitaria a corpi estranei terapia prolungata con FANS gastrite linfoplasmocitaria (aspecifica): possibili cause: idiopatica sensibilità agli alimenti

Tabella 2.1 Classificazione delle gastriti croniche (modificata da Guilford et al.(b), 1996; De Novo 2003). FANS (Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei)

Il trattamento delle gastriti croniche è spesso empirico, ma può essere utile stabilire il meccanismo eziopatogenetico della patologia, classificandola come dietetico-responsiva, antibiotico-responsiva, steroido-responsiva o parassitaria (sovente per parassitismo occulto) (Simpson (b), 2005).

La forma di gastrite cronica più comune nel cane e nel gatto è rappresentata dalla gastrite superficiale linfoplasmacellulare di grado moderato associata ad iperplasia dei follicoli linfoidi (Simpson (b), 2005).

GASTRITE CRONICA ASPECIFICA

Eziopatogenesi e fisiopatologia

L'eziologia e la patogenesi della gastrite cronica aspecifica (con o senza ulcerazione della mucosa) del cane e del gatto sono essenzialmente sconosciute, benché studi sperimentali su animali ed osservazioni cliniche sull'uomo suggeriscano fortemente l'implicazione di processi immunomediati e/o autoimmuni. Come evidenziato da svariate prove sperimentali, deficienze di qualsiasi origine a carico della barriera mucosale permettono al contenuto gastrico di essere assorbito e di stimolare il sistema immunitario, così come una rottura della tolleranza agli antigeni propri dell'individuo (*self-tolerance*) può risultare in una vera e propria gastrite autoimmune. I modelli sperimentali hanno permesso di valutare l'andamento istologico e clinico della patologia, ed hanno evidenziato come i cambiamenti morfologici che essa induce siano reversibili mediante la rimozione dello stimolo allergenico (Guilford et al.(b), 1996).

Dagli studi più recenti è emersa l'esistenza di complesse interazioni tra la flora microbica gastrointestinale, l'epitelio, le cellule immunitarie effettrici come i linfociti ed i macrofagi, e mediatori solubili quali le citochine. Nei soggetti sani, questo sistema evita l'instaurarsi di una flogosi attiva mediante l'esclusione dell'antigene e l'induzione della tolleranza orale (vedi capitolo 3). Lo sviluppo di infiammazione gastrointestinale in topi da laboratorio privati delle citochine IL-10, TGFβ o IL-2 indica poi l'importanza centrale di tali molecole nel controllo del meccanismo flogistico. In molti di questi modelli murini, la gastroenterite si sviluppa solo in presenza della flora microbica indigena dell'intestino, il che suggerisce che l'infiammazione mucosale spontanea possa essere il risultato della perdita di tolleranza nei confronti di tali microrganismi. Nel cane e nel gatto il ruolo della flora gastroenterica non è stato ancora chiarito, ma l'ipotesi della perdita della tolleranza verso antigeni microbici od alimentari resta la più probabile (Simpson (b), 2005).

È stato osservato un fenomeno molto interessante che riguarda l'epitelio gastrico ed il suo ruolo nella risposta infiammatoria. Sembra, infatti, che le cellule epiteliali siano in grado di instaurare risposte diverse a seconda dello stimolo antigenico: la presenza di batteri gram negativi o di batteri patogeni, ad esempio, induce la produzione di citochine proinfiammatorie come l'IL-8 e l'IL-1 β , mentre specie commensali come *S. fecium* o *Lactobacillus* spp. stimolano la produzione di citochine immunomodulatrici, quali il TGF o l'IL-10. Quest'ultimo fenomeno è a sua volta regolato dalla produzione di IL-10 effettuata dai macrofagi, oltre che dalle cellule epiteliali stesse. In questo contesto, i cani con gastrite linfoplasmocitaria idiopatica mostrano una correlazione tra l'espressione della citochina immunomodulatrice IL-10 e quella di citochine proinfiammatorie (IFN γ , IL-1 β , IL-8). La simultanea espressione di IL-10 e di IFN γ è stata osservata anche nella lamina propria e nell'epitelio intestinali di cani con sovracrescita batterica intestinale (vedi capitolo 4). Per ulteriori considerazioni sul ruolo della flora microbica gastrica nello sviluppo dell'infiammazione cronica si veda quanto detto oltre, in merito ai batteri spiraliformi.

L'infiammazione gastrica compromette tutte le principali funzioni dello stomaco ed in particolare la sua motilità, risultando nel vomito e in un ritardato o accelerato svuotamento gastrico. Un'infiammazione diffusa della mucosa interferisce altresì con le funzioni secretorie ed, in qualche caso, può risultare in una proliferazione della mucosa tale da ostacolare lo svuotamento del viscere. Attraverso la mucosa infiammata, e più precisamente attraverso le giunzioni serrate tra le cellule epiteliali, si ha inoltre la perdita di proteine plasmatiche, fenomeno che viene esacerbato in presenza di erosioni ed ulcere (Guilford et al.(b), 1996).

La gastrite cronica aspecifica può essere a sua volta classificata in:

GASTRITE CRONICA SUPERFICIALE. Le lesioni macroscopiche della gastrite superficiale comprendono arrossamento della mucosa, eccesso di muco, edema e talvolta piccole erosioni simil-aftose (Hall, 2002; Guilford et al.(b), 1996). Tuttavia spesso le lesioni risultano evidenti solo microscopicamente, con la presenza di

cellule di altezza variabile ed occasionali microerosioni. Le cellule mucipare del colpetto ghiandolare sovente si presentano degenerate, mentre quelle situate più in profondità risultano morfologicamente inalterate (Guilford et al.(b), 1996). Il tessuto interstiziale che circonda le ghiandole è infiltrato di cellule infiammatorie, rappresentate quasi esclusivamente da linfociti e plasmacellule (Hall, 2002; Guilford et al.(b), 1996). Con il tempo, la superficie epiteliale può essere distrutta e rimpiazzata da tessuto fibroso, che lascia però la mucosa sottostante relativamente normale. Tanto le lesioni macroscopiche quanto quelle microscopiche risultano spesso irregolari e diseguali tra loro, fatto che sottolinea l'esigenza di prelevare campioni bioptici multipli per ottenere una diagnosi affidabile (Guilford et al.(b), 1996). Gli infiltrati linfoplasmocitari gastrici del gatto, inoltre, sono spesso accompagnati da un'analogo flogosi intestinale (Hall, 2002).

Nonostante dagli studi sperimentali fosse emersa l'ipotesi che la gastrite superficiale cronica potesse rappresentare il primo stadio di una gastrite cronica diffusa, nella pratica clinica molto spesso ciò non accade e ciò induce a pensare che la flogosi superficiale dello stomaco possa essere considerata una transitoria reazione ad un qualsiasi agente patogeno (Hall, 2002; Guilford et al.(b), 1996; Van der Gaag et al., 1989).

GASTRITE CRONICA SEMPLICE DIFFUSA. Le lesioni macroscopiche della gastrite cronica semplice diffusa sono assimilabili a quelle della gastrite cronica superficiale. Anche i cambiamenti istologici sono simili, ma l'infiltrazione linfoplasmocitaria si estende a tutti gli strati della mucosa, che comunque conserva inalterato il proprio spessore (Hall, 2002; Guilford et al.(b), 1996; Van der Gaag et al., 1989).

GASTRITE ATROFICA. La mucosa gastrica dei cani colpiti da gastrite atrofica appare scolorita e sottile e lascia intravedere la vascolarizzazione submucosale. I cambiamenti istologici sono simili a quelli descritti per la gastrite superficiale, ma molto più estesi e severi (Hall, 2002; Guilford et al.(b), 1996): il parenchima mucosale gastrico è ridotto, l'epitelio è generalmente appiattito e risulta costituito da cellule allungate e con nucleo ovalare, e nei resti della mucosa possono spesso essere

ritrovate cellule infiammatorie che occasionalmente si approfondano nella sottomucosa, mentre è frequente ma non necessariamente costante il reperto di cellule metaplastiche simili agli enterociti del piccolo intestino. L'infiltrato linfoplasmocitario può arrivare a spingersi in profondità fino alla sottomucosa, i dotti delle ghiandole gastriche appaiono corti e tortuosi, e specifiche colorazioni svelano la presenza di un muco anormale. La riduzione dello spessore della mucosa è proprio il risultato della perdita delle suddette ghiandole, mentre le poche residue sono ectasiche e costituite da cellule colpite da degenerazione vacuolare (Guilford et al. (b), 1996). Sorprendentemente, tanto gli studi sperimentali sui cani quanto la clinica (Hall, 2002; Guilford et al. (b), 1996; Van der Gaag et al., 1989) hanno evidenziato come la maggior parte di questi cambiamenti istologici (inclusa la fibrosi) possano risolversi completamente con un ritorno alla normalità una volta rimossa la causa scatenante la gastrite.

Dal punto di vista fisiopatologico, l'atrofia ghiandolare comporta una deficiente secrezione di acido cloridrico e di pepsina, che, anche se non strettamente indispensabili alla digestione dei macronutrienti, sono fondamentali per il controllo della crescita batterica nel piccolo intestino (Hall, 2002; Guilford et al. (b), 1996).

GASTRITE IPERTROFICA. La gastrite ipertrofica è caratterizzata macroscopicamente da proliferazioni mucosali diffuse o, più comunemente focali (Hall, 2002; Guilford et al. (b), 1996). Nella forma focale della patologia, la lesione può apparire con una o più masse polipoidi (soprattutto a livello dell'antro pilorico, ma frequentemente segnalate a livello del corpo gastrico in cani di razza Basenji) o come un'area delimitata dalla superficie rugosa. In qualche caso l'ipertrofia è associata ad ulcere gastriche. Istologicamente sono evidenti l'ipertrofia e l'iperplasia della mucosa, il cui epitelio ghiandolare si presenta iperplastico e talvolta metaplastico. Tutto ciò porta ad un incremento dello spessore e della superficie mucosale che si solleva in pliche, talvolta in concomitanza con ritenzioni cistiche di muco (Guilford e Strombeck (b), 1996). Nonostante queste siano le modificazioni istologiche predominanti, spesso sono presenti anche quantità

variabili di tessuto fibrotico e di cellule infiammatorie quali linfociti, plasmacellule e, in minor numero, eosinofili e neutrofilo (Hall, 2002; Guilford et al. (b), 1996).

La gastrite ipertrofica è più comune nel Basenji e in razze di piccola taglia quali Lhasa-apso, Shih-tzu, Maltese e Barboncino nano, colpisce prevalentemente cani anziani e con maggior frequenza i soggetti di sesso maschile (Hall, 2002; Guilford et al. (b), 1996; Bellenger et al., 1990).

I meccanismi eziopatogenetici dell'ipertrofia sono tuttora sconosciuti, ma grazie ai modelli sperimentali e all'osservazione di una spiccata predisposizione in determinate razze, è stato possibile dimostrare il coinvolgimento di fattori ereditari ed immunomediati (Hall, 2002; Guilford et al. (b), 1996). La gastrite ipertrofica può derivare anche da una infiammazione mucosale cronica o forse da un'azione trofica dell'istamina e della gastrina sulla mucosa stessa (Hall, 2002). Tenendo conto di ciò, l'ipertrofia può essere anche secondaria a: somministrazione prolungata di salicilati o di omeprazolo, gastrinomi, mastocitomi viscerali, infestione da *Ollulanus tricuspis*, infezione da germi *Campylobacter*-simili, iperplasia idiopatica delle cellule G della mucosa antrale, ritenzione gastrica (il ristagno del materiale nel viscere stimola la produzione di gastrina) (Hall, 2002; Guilford et al. (b), 1996). Non bisogna però dimenticare che le contrazioni della *muscularis mucosae*, unite a quelle della muscolatura gastrica, possono sollevare la mucosa in pliche, simulandone così un'apparente ipertrofia (Guilford et al. (b), 1996).

Reperti clinici

I segni clinici negli animali affetti da gastrite cronica aspecifica includono vomito, perdita di peso (perlopiù lieve), anoressia e depressione. Il vomito rappresenta il segno clinico preponderante, ma può accadere che esso sia addirittura assente. Generalmente si tratta di un vomito intermittente che può essere costituito da cibo e/o succhi gastrici e biliari, e la sua comparsa è spesso legata all'assunzione di cibo, ma nei soggetti con ritardato svuotamento gastrico può presentarsi anche dopo alcune ore dal pasto. Ematemesi e melena sono sintomi poco frequenti, a

meno che alla gastrite cronica non sia associata la presenza di significative erosioni od ulcerazioni della mucosa. La diarrea, seppur rara nei soggetti affetti da gastrite cronica aspecifica, è però molto frequente nei casi complicati da concomitante infiltrazione linfoplasmocitaria dell'intestino. Tuttavia tanto una gastrite atrofica in stadio avanzato quanto una gastrite ipertrofica possono occasionalmente determinare diarrea come risultato, rispettivamente, di una sovracrescita batterica del piccolo intestino o dell'inattivazione degli enzimi pancreatici.

Nella maggior parte dei casi, i segni clinici della gastrite cronica aspecifica sono inizialmente lievi, tanto che spesso l'animale viene condotto alla visita quando la malattia ha ormai raggiunto uno stadio avanzato, in cui la perdita di peso può essere diventata consistente, le condizioni del mantello peggiorate e non di rado può comparire un certo grado di anemia (Guilford et al. (b), 1996).

GASTRITE EOSINOFILICA

I segni clinici della gastrite eosinofila e i suoi criteri diagnostici sono gli stessi della più comune gastrite cronica aspecifica. Molti animali colpiti dalla forma eosinofila (ma non tutti) manifestano un' eosinofilia periferica. E' per questo che il reperto di eosinofilia in un soggetto che vomita può essere indicativo di questa patologia, eventualmente associata ad un coinvolgimento intestinale. Devono inoltre essere prese in considerazione anche eventuali parassitosi intestinali ed altre cause incidentali di eosinofilia, come ad esempio la dermatite allergica da pulci oppure una neoplasia (ipereosinofilia paraneoplastica, es. nei soggetti affetto da mastocitoma).

La peculiarità della gastrite eosinofila consiste nell'infiltrazione di cellule infiammatorie nella mucosa gastrica, con una netta preponderanza di granulociti eosinofili ed una variabile presenza di tessuto di granulazione (Hall, 2002; Guilford et al. (b), 1996). Nel cane questo tipo di infiltrazione coinvolge spesso anche l'intestino, mentre nel gatto la gastrite eosinofila è sovente soltanto una delle

componenti di un'ancor più generalizzata patologia definita come sindrome ipereosinofilica (vedi capitolo 3) (Hall, 2002; Guilford et al. (b), 1996).

Occasionalmente l'infiltrazione eosinofilica può assumere carattere granulomatoso e può essere associata a necrosi, edema e fibrosi. Le lesioni granulomatose possono essere singole o multiple o ancora diffuse a tutta la mucosa gastrica, e possono talora coinvolgere anche gli strati sottostanti della parete. A volte la mucosa è risparmiata e risultano colpiti solo la sottomucosa e gli strati muscolari. La parete dello stomaco può raggiungere uno spessore tale da assomigliare ad una neoplasia gastrica (Guilford et al. (b), 1996).

L'eziopatogenesi della gastrite eosinofilica è sconosciuta, ma l'ipersensibilità ad antigeni alimentari o ai parassiti sembra essere una causa probabile (De Novo, 2003; Hall, 2002; Guilford et al. (b), 1996).

GASTRITE GRANULOMATOSA

La gastrite granulomatosa cronica è caratterizzata clinicamente dai sintomi della gastrite cronica ed istologicamente dall'infiltrazione granulomatosa, tipo di flogosi che riconosce numerose cause (vedi tabella 2.1). L'infiammazione può formare una massa granulomatosa localizzata (spesso con una componente eosinofilica come descritto in precedenza), od essere diffusa a tutto lo stomaco (Hall, 2002; Guilford et al. (b), 1996).

GASTRITE CRONICA E BATTERI SPIRALIFORMI (GHLO - GASTRIC HELICOBACTER LIKE ORGANISMS)

La scoperta dell'associazione tra *Helicobacter pylori* e gastrite, ulcere peptiche e neoplasie gastriche ha apportato cambiamenti fondamentali nella comprensione delle patologie gastriche umane. La ricerca svolta per svelare eventuali relazioni tra affezioni dello stomaco ed infezione da *Helicobacter* in altre specie ha dato come risultato la scoperta di *H. mustelae* in furetti con gastrite ed ulcera peptica, di *H.*

acinonyx in ghepardi con grave gastrite, e di *H. heilmannii* (prima chiamato *Gastrospirillum hominis*) in maiali con ulcera gastrica (Lee et al., 1992).

I batteri spiraliformi fanno parte della normale flora microbica della mucosa del fondo gastrico di cani e gatti (con una prevalenza rispettivamente del 67%-100% nel cane e del 40-100% nel gatto (Simpson (b), 2005; Simpson (c), 2005)), ma possono arrivare a colonizzare tutte le altre porzioni dello stomaco (più frequentemente l'antro nel gatto e il corpo gastrico nel cane), fino a spingersi addirittura alla mucosa duodenale e a quella di tratti intestinali ancor più distali. Questi batteri risiedono nel muco superficiale, nel lume delle ghiandole e più difficilmente nei canalicoli intracellulari delle cellule parietali. I GHLO gastrici del cane e del gatto sono morfologicamente indistinguibili al microscopio ottico, a cui appaiono come spirali lunghe 5-12 μm ; essi sono stati classificati come appartenenti al genere *Helicobacter* in base al corredo genetico ed al loro aspetto al microscopio elettronico. Così facendo sono state identificate numerose specie: nel gatto le più importanti sono rappresentate da *H. bizzozeronii*, *H. felis* ed *H. heilmannii*, nel cane da *H. bizzozeronii* e *H. salomonis* (Simpson (c), 2005; Lee et al., 1992). La via di trasmissione di questi batteri non è ancora del tutto chiara, ma si suppone che essi si trasmettano con relativa facilità da un soggetto all'altro, probabilmente per via orale od oro-animale (Guilford et al. (b), 1996). La scoperta di gatti infetti da *H. pylori* (Handt et al., 1994) e di esseri umani colpiti da *H. heilmannii*, inoltre, ha fatto ipotizzare anche una trasmissione dei batteri dai carnivori domestici all'uomo (e viceversa) (Simpson (c), 2005; Lecoindre P., et al., 2000). Studi più recenti, però, hanno dimostrato che l'infezione da *H. pylori* nel gatto è circoscritta a poche colonie delimitate e ad animali di laboratorio, e che gli *H. heilmannii* riscontrati nell'uomo appartengono solo per il 15% a tipi presenti in cani e gatti (tipi 2 e 4), mentre la restante parte consiste in *H. heilmannii* di tipo 1, che è il batterio gastrico predominante nel maiale (Simpson (c), 2005).

La patogenesi della gastrite indotta da *H. pylori* nell'uomo dev'essere ancora del tutto compresa. È stato dimostrato che questo batterio è dotato di attività mucolitica, secerne una particolare citotossina ed una fosfolipasi (dirette contro la

mucosa gastrica) e produce, a partire dall'urea, grandi quantità di ammoniaca (Guilford et al. (b), 1996), anche se è opinione corrente che non sia tanto il batterio, quanto la risposta immunitaria e flogistica dell'ospite a giocare un ruolo essenziale nello sviluppo della gastrite o delle forme neoplastiche (Simpson (c), 2005).

La presenza di organismi simili ad *Helicobacter* (Gastric Helicobacter-like organisms, GHLO) nello stomaco di cane e gatto è nota da numerosi anni, ma la relazione di tali batteri con le patologie gastriche è tuttora da chiarire. L'esistenza di numerose diverse specie di organismi, poi, ha complicato l'indagine sulla loro patogenicità. L'elemento decisamente "stonato" in merito alla patogenicità dei batteri spiralati gastrici nei piccoli animali è l'inaspettatamente alta percentuale di casi in cui essi sono stati rinvenuti nella mucosa di soggetti asintomatici ed istologicamente senza segni di flogosi (Simpson (c), 2005; Lee et al., 1992). D'altra parte, il reperto di lesioni istologiche significative nei prelievi bioptici effettuati sullo stomaco di moltissimi animali con GHLO, ha fatto a lungo sospettare che tali microrganismi non rappresentassero dei semplici saprofiti. Nella maggior parte dei casi sintomatici ed in molti tra gli asintomatici, infatti, la presenza dei batteri spiralati si accompagna a (Simpson (b), 2005; Simpson (c), 2005):

- Degenerazione delle ghiandole gastriche, con vacuolizzazione, picnosi e necrosi delle cellule parietali
- Infiltrazione di mononucleati di grado da leggero a moderato
- Iperplasia linfoide gastrica
- Risposta sistemica caratterizzata da un incremento delle IgG anti-*Helicobacter* circolanti

Attualmente è stato stabilito che nel cane e nel gatto non sussiste associazione tra ulcere gastrointestinali, neoplasie gastriche, alterazioni della secrezione acida e della gastrina sierica ed infezione da *Helicobacter* spp (Simpson (c), 2005). Nonostante ciò, secondo Simpson (Simpson (b), 2005; Simpson (c), 2005) gli animali che presentano gastrite e concomitante presenza di GHLO mostrano remissione o miglioramento della sintomatologia in seguito a trattamenti antibiotici (ed in

particolar modo all'associazione di metronidazolo, amoxiciclina e famotidina) nel 90% dei casi.

Molto deve essere ancora compreso in merito ai GHLO, tra cui un interrogativo fondamentale, cioè se essi (o alcuni di essi) possano essere patogeni, o se la flogosi e la sintomatologia ad essi associata siano semplicemente il risultato di una perdita di tolleranza nei confronti di una flora commensale (Simpson (b), 2005).

GASTRITE DOVUTA AD UNA MISCELLANEA DI MICROORGANISMI

Chlamydia è stata identificata sia nello stomaco di cani e gatti che mostravano segni di gastrite cronica, sia in soggetti clinicamente asintomatici. L'importanza del microorganismo come patogeno gastrico è tuttora sconosciuta.

Un micete sicuramente in grado di determinare gastrite (ed enterite) cronica è *Histoplasma Capsulatum*, un saprofito presente nel terreno delle regioni a clima tropicale e subtropicale. L'infezione, che colpisce con incidenza rilevante solo i soggetti immunodepressi, avviene mediante ingestione od inalazione di microconidi dall'ambiente. Il cane sviluppa in genere una forma subclinica della malattia, ma sono anche possibili forme polmonari o disseminate, mentre nel gatto è quest'ultima forma ad essere la più frequente. In tali soggetti la flogosi gastroenterica è soltanto un riflesso di un ben più ampio e grave coinvolgimento sistemico (Rappin, 1998).

GASTRITI PARASSITARIE

OLLULANUS TRICUSPIS. *Ollulanus tricuspis* è un nematode gastrico del gatto diffuso su scala mondiale, segnalato raramente anche nel cane (Simpson (b), 2005; Simpson (c), 2005; Guilford et al. (b), 1996). La prevalenza di questo parassita è stata riportata con un range tra il 4% e il 40% dei gatti nelle diverse aree geografiche (Guilford et al. (b), 1996). L'infestazione può essere subclinica, ma talvolta è accompagnata da anoressia, vomito ed istologicamente da gastrite ipertrofica, da

erosioni gastriche e/o da gastrite cronica ipertrofica sclerosante, lesioni che macroscopicamente possono non essere rilevabili, salvo l'occasionale reperto di piccoli noduli del diametro di 2-3 mm (Simpson (c), 2005; Hall, 2002; Guilford et al. (b), 1996).

L'infestione sostenuta da questo parassita resta spesso indagnosticata, perché la routine parassitologia, endoscopica e necroscopica falliscono nella sua ricerca. Le sue dimensioni estremamente piccole e il suo insolito ciclo vitale ne precludono una facile individuazione. Né le larve né gli adulti di *Ollulanus* infatti passano nelle feci: essi raggiungono l'ambiente esterno veicolati dal vomito del gatto infetto e contagiano qualsiasi altro soggetto che se ne cibi. L'esame microscopico del vomito rappresenta, quindi, l'unico mezzo utile per ottenere una diagnosi ante-mortem (Simpson (b), 2005; Simpson (c), 2005; De Novo, 2003; Hall, 2002; Guilford et al. (b), 1996). Dove necessario, qualora un gatto si sospetti affetto da questa parassitosi, il vomito può essere indotto mediante l'utilizzo di agenti emetici (ad es. xilazina 0.2 mg/kg IV o SC oppure cristalli di carbonato di sodio 40 mg/kg PO). Gli animali infetti possono inoltre essere identificati tramite esame istologico di materiale biotico della mucosa gastrica, ma questa tecnica ha notevoli limitazioni: è stato dimostrato che più del 50% dei gatti infetti non mostra il nematode neppure dopo il terzo esame istologico (Guilford et al. (b), 1996).

PHYSALOPTERA SPECIES. *Physaloptera* è un piccolo nematode a diffusione pressoché mondiale e sono molte le specie appartenenti a questo genere riconosciute come causa di vomito intermittente nel cane e nel gatto. La prevalenza di queste infestioni nei carnivori domestici è considerata bassa dalla maggior parte degli Autori (Simpson (c), 2005; Hall, 2002; Guilford et al. (b), 1996). La frequenza della patologia subclinica è tuttora oggetto di dibattito, ma c'è consenso nel considerare questo parassita una causa poco frequente di gastrite cronica. La diagnosi viene comunemente effettuata mediante flottazione, anche se le metodiche routinarie di questo tipo di esame difficilmente svelano le uova del parassita in questione (Simpson (b), 2005; Hall, 2002; Guilford et al. (b), 1996). L'endoscopia metterà facilmente in evidenza i nematodi bianchi lunghi da 1 a 4 cm localizzati nel

fondo gastrico e nell'antro pilorico e le lesioni erosive provocate dai parassiti nel loro sito d'ancoraggio alla mucosa; tali lesioni possono essere accompagnate, istologicamente, da una flogosi linfoplasmocitaria od eosinofila (De Novo, 2003; Hall, 2002; Guilford et al. (b), 1996). La prevenzione è difficile e dovrebbe essere rivolta contro gli ospiti intermedi ed i vettori del nematode come scarafaggi, grilli, coleotteri e topi) (Guilford et al. (b), 1996).

GNATHOSTOMA SPECIES. L'infestazione da nematodi appartenenti al genere *Gnathostoma* è stata descritta in gatti di tutto il mondo, ma particolarmente in quelli del sud-est asiatico e dell'Australia. Questo organismo determina la formazione di una massa granulomata a carico della parete dello stomaco che può dare o meno sintomatologia clinica e solo occasionalmente provocare la morte dell'animale per perforazione gastrica. La diagnosi si effettua mediante l'osservazione delle uova in corso di esame coprologico (Simpson (b), 2005; Hall, 2002; Guilford et al. (b), 1996).

SPIROCERCA LUPI. *Spirocerca lupi* può occasionalmente parassitare lo stomaco di cani e gatti. Il nodulo gastrico risultante può essere associato a vomito e la sua resezione chirurgica rappresenta una valida terapia (Simpson (b), 2005; Hall, 2002; Guilford et al. (b), 1996).

AONCHOTHECA PUTORII. *A. putorii* è un nematode parassita dello stomaco e del piccolo intestino di molti mammiferi selvatici, inclusi ricci e mustelidi, ma che è stato ritrovato anche nei gatti in Nord America ed in Europa. L'infestazione da questo parassita può non avere conseguenze od essere causa di una gastrite cronica iperplastica di tipo nodulare, talvolta con perforazione gastrica. E' possibile emettere diagnosi dopo l'osservazione al microscopio di uova allungate e doppiamente opercolate (simili a quelle di *Capillaria aerofila*) rinvenute con l'esame delle feci (Simpson (b), 2005; Guilford et al. (b), 1996).

PSEUDOMIASI. La pseudomiasi può verificarsi negli animali che ingeriscano rifiuti contenenti larve di mosca. L'identificazione delle larve rende possibile diagnosticare questa condizione, e la rimozione dell'immondizia, quale fonte della parassitosi, previene le recidive (Hall, 2002).

GASTRITI INDOTTE DA FARMACI

La prolungata somministrazione di certi farmaci può determinare, secondo svariate modalità, a seconda del farmaco, l'alterazione dei normali meccanismi protettivi della mucosa dello stomaco, ed essere quindi causa di gastrite cronica. Come descritto più approfonditamente più avanti in questo capitolo, i FANS sono in grado di provocare ulcere gastroduodenali a decorso acuto o cronico (vedi oltre). Anche i glicocorticoidi possono determinare un danno mucosale cronico a livello gastrico: essi inibiscono la secrezione del muco e ne alterano la viscosità, riducono la sintesi di prostaglandine citoprotettive e deprimono il turnover cellulare (Hall, 2002; Guilford et al. (b), 1996).

GASTRITI ALLERGICHE

L'allergia alimentare è considerata una causa probabile di gastrite acuta, e forse anche cronica (Guilford et al. (b), 1996). Essa rappresenta una reazione anomala ad antigeni alimentari ed il termine "allergia" implica che tale risposta avvenga su appurate basi immunomediate (Guilford (a), 1996). Il reperto istologico di infiltrazione flogistica eosinofila è suggestivo ma non patognomonico di allergia alimentare, poiché essa si può manifestare anche sotto forma di flogosi aspecifica (Guilford (a), 1996).

RITARDATO SVUOTAMENTO GASTRICO

Un'anormale ritenzione di ingesta nello stomaco può essere dovuta ad ostruzioni al deflusso gastrico, a disordini della motilità o ad una combinazione di entrambe le componenti. Molte di queste malattie sono acute o subacute, ma una disfunzione cronica dello svuotamento gastrico può verificarsi anche in corso di patologie gastroenteriche croniche, incluse infiammazioni croniche come le gastriti (non ultima quella ulcerativa). Anche diete eccessivamente ricche di grasso e il

malassorbimento intestinale dei nutrienti sono causa di ritenzione gastrica, probabilmente dovuta alla stimolazione di recettori ileali (fenomeno cosiddetto dell'”*ileal brake*”). Lo stesso meccanismo, probabilmente, è alla base del ritardato svuotamento gastrico riscontrabile in soggetti colpiti da enteriti croniche (Guilford et al. (b), 1996).

Il vomito di grandi volumi di cibo anche 12 ore e oltre dopo il pasto è patognomonico di ritardato svuotamento gastrico e dovrebbe indurre il clinico ad indagare tra le varie possibili cause, molte delle quali tra l'altro non rispondono al routinario approccio terapeutico antiemetico (Guilford et al. (b), 1996).

Segni clinici

Il sintomo prevalente del ritardato svuotamento gastrico è il vomito, che, come precedentemente accennato, possiede la peculiare caratteristica di comparire numerose ore dopo il pasto (non infrequentemente addirittura il giorno successivo), quando lo stomaco di un animale sano dovrebbe essere nuovamente vuoto. In alcuni casi, invece, questo sintomo si manifesta come il cosiddetto vomito a proiettile, cioè con l'emissione improvvisa di grandi quantità di cibo fluidificato non preceduta dai consueti segni prodromici della nausea. Il materiale vomitato si presenta solitamente digerito, ma ciò può non verificarsi nel caso una ridotta motilità gastrica abbia determinato una mancata triturazione del cibo. In quest'ultima circostanza sarà comunque cura del clinico verificare se si tratti realmente di vomito o piuttosto di rigurgito. Occasionalmente il materiale emesso con il vomito può avere odore fecaloide, evento suggestivo di ostruzione intestinale.

Gli animali affetti da ritardato svuotamento gastrico possono manifestare un certo disagio addominale ed una distensione dovuta alla dilatazione dello stomaco. Quando la causa sottostante è di origine infiammatoria o neoplastica o quando la dilatazione gastrica persiste da molto tempo possono inoltre comparire anoressia e depressione, sintomi che altrimenti sono solitamente assenti. La perdita di peso è un

reperto incostante, ematemesi e melena possono essere riscontrate in cani affetti da adenocarcinoma (Guilford et al. (b), 1996).

SINDROME DELL'IPERTROFIA DELL'ANTRO PILORICO (STENOSI PILORICA)

La stenosi pilorica è una delle cause più comuni di ostruzione gastrica (Hall et al. (b), 1990) e può essere causata dall'ipertrofia della muscolatura circolare del piloro, dall'iperplasia della mucosa antropilorica o da una combinazione di entrambe le componenti. L'evenienza che vede come unica causa ostruttiva l'aumento di spessore della muscolatura rappresenta la forma meno comune della malattia ed è usualmente riscontrata come lesione di natura congenita in soggetti di giovane età appartenenti alle razze boxer e Boston terrier. La maggior parte dei cani adulti che manifestano la sindrome della stenosi pilorica, infatti, è colpita o da un'ipertrofia selettiva della mucosa o da un'ipertrofia che coinvolge tanto la mucosa quanto lo strato muscolare. L'ipertrofia della mucosa, inoltre, può essere focale (manifestandosi come un singolo polipo o l'ispessimento di una sola plica), multifocale (polipi multipli o più pliche ispessite) o generalizzata (cioè estesa all'intero antro pilorico) (Hall, 2002; Guilford et al. (b), 1996; Wallter et al., 1993).

La sindrome può essere congenita od acquisita, e quella che colpisce l'adulto è stata definita con una gran varietà di nomi tra cui: ipertrofia acquisita dell'antro pilorico, gastropatia pilorica cronica ipertrofica, stenosi pilorica acquisita e gastrite ipertrofica (Hall, 2002; Guilford et al. (b), 1996).

Nella forma acquisita, questa patologia colpisce i cani anziani, prevalentemente di sesso maschile (Hall, 2002). Per quanto riguarda la predisposizione di razza, oltre alle già citate boxer e Boston terrier (in cui la prevalenza della malattia è di 10 volte superiore alla media), sembra siano colpite più di frequente dalla forma acquisita le razze di piccola taglia, quali Lhasa-apso, Maltese, Pechinese e Shih-tzu (Hall, 2002; Guilford et al. (b), 1996). L'ipertrofia pilorica è segnalata molto più raramente nel gatto, animale che sembra, tra l'altro, essere più frequentemente colpito da una

disfunzione funzionale del piloro piuttosto che da una sua alterazione anatomica (vedi oltre) (Guilford et al. (b), 1996; Peeters, 1991).

Eziopatogenesi

La causa della sindrome dell'ipertrofia dell'antro pilorico (APHS) è tuttora sconosciuta, sebbene sia stata ipotizzata un'eziologia neuroendocrina (ipergastrinemia) o da stress (Hall, 2002; Guilford et al. (b), 1996). La gastrina, infatti, è un ormone dotato di spiccata azione trofica sia per la mucosa del corpo gastrico, sia per la muscolatura liscia del viscere (Guilford et al. (b), 1996).

Nonostante quanto detto sia supportato da concordi studi sperimentali, tanto in medicina veterinaria quanto in umana questa sindrome, nella sua forma congenita, è stata diagnosticata (seppur raramente) in soggetti che non presentavano un aumento dello spessore pilorico. Questo fatto ha suggerito che a provocare l'ostruzione possa essere non solo l'alterata anatomia dello sfintere, ma anche una sua deficiente funzionalità nervosa (Hall, 2002; Guilford et al. (b), 1996).

Non è noto se la patogenesi della forma adulta sia differente da quella congenita, ma è possibile che qualche cane, affetto dalla nascita da una forma subclinica di stenosi pilorica, divenga sintomatico e sia quindi portato all'attenzione del veterinario solo in età adulta. Una leggera stenosi pilorica congenita od una disfunzione dello sfintere può portare ad una ritenzione gastrica, che a sua volta stimola un'ipergastrinemia cronica (figura 2.1) (Hall, 2002; Guilford et al. (b), 1996).

Gli effetti trofici di questo ormone possono esacerbare la malattia, incoraggiando un'ipertrofia della muscolatura pilorica (Hall, 2002; Guilford et al. (b), 1996). È comunque improbabile che l'ipergastrinemia giustifichi l'ipertrofia della mucosa antrale caratteristica della forma acquisita, poiché tale ormone manifesta la sua azione trofica spiccatamente nei confronti della mucosa del corpo gastrico, più che verso quella dell'antro (Guilford et al. (b), 1996; Walsh, 1987). È possibile, in ogni caso, che l'iperplasia della mucosa antrale sia semplicemente il risultato dell'irritazione dovuta alla ritenzione cronica di materiale indigeribile che non può

essere allontanato dallo stomaco mediante la via naturale rappresentata dal piloro (Hall, 2002; Guilford et al. (b), 1996).

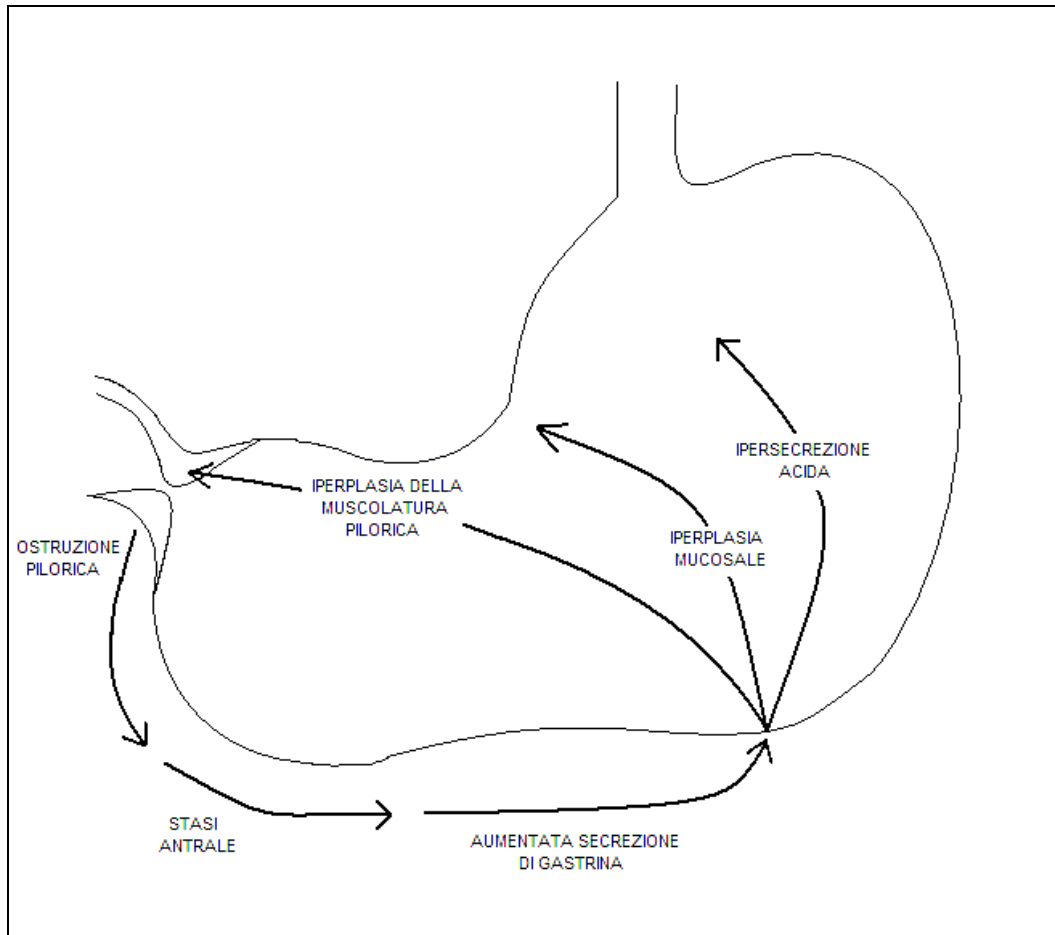


Figura 2.1 Rappresentazione schematica degli effetti sullo stomaco di un'anormale ritenzione gastrica (Guilford et al. (b), 1996). La cronica distensione dell'antro stimola il rilascio di gastrina, che ha effetto trofico sulla muscolatura pilorica e sulla mucosa gastrica, oltre a stimolare la secrezione acida. Questi eventi possono portare all'ostruzione del deflusso gastrico.

I segni clinici dell'APHS sono quelli del ritardato svuotamento gastrico (vedi sopra): vomito, anoressia e perdita di peso sono i sintomi più comunemente riscontrati. Il vomito si verifica spesso dopo diverse ore dal pasto, contiene solitamente del cibo e può essere del tipo "a proiettile" (nel 25% dei casi secondo (Guilford et al. (b), 1996; Peeters, 1991). È importante notare, comunque, che il vomito a proiettile non è patognomonicamente della sindrome della stenosi pilorica (Hall, 2002;

Guilford et al. (b), 1996). Talvolta è possibile osservare anche rigurgito, causato da una concomitante esofagite (Hall, 2002).

ULCERA GASTRODUODENALE

Eziopatogenesi

Le erosioni sono difetti mucosali superficiali che non penetrano la lamina della *muscularis mucosae*, mentre le ulcere gastroduodenali (Gastroduodenal Ulceration - GU) consistono in difetti mucosali che espongono la sottomucosa (o strati ancor più profondi della parete) all'azione degli acidi gastrici (Hall, 2002; Guilford et al. (b), 1996). Esse possono essere provocate da qualsiasi condizione che comprometta il fisiologico meccanismo di difesa della mucosa gastrica, come un'aumentata secrezione di acido cloridrico, una riduzione della perfusione ematica della mucosa e/o un'alterazione della produzione di muco e di bicarbonato (Simpson (b), 2005; Guilford et al. (a), 1996).

Questa patologia, che può avere un decorso acuto o cronico, è estremamente rara nel gatto, mentre lo è meno nel cane. In quest'ultima specie le cause più comuni di ulcera gastroduodenale (tabella 2.2) sono rappresentate dalla somministrazione di FANS e/o glicocorticoidi, dalle patologie epatiche, dalle IBD idiopatiche e da forme neoplastiche; mentre per quanto concerne la specie felina, l'eziologia di quest'affezione resta ancora da chiarire (Simpson (b), 2005; Liptak et al., 2002).

I farmaci antinfiammatori non steroidei causano un danno diretto alla mucosa gastrica interferendo con la sintesi di prostaglandine, sia da soli che in associazione con i corticosteroidi. Questi ultimi, mediante un meccanismo d'azione ancora non del tutto chiarito, sono da soli in grado di determinare la formazione di erosioni gastriche, ma questo evento si verifica esclusivamente con dosaggi farmacologici elevati (Simpson (b), 2005).

CAUSE DI ULCERA GASTRODUODENALE NEL CANE E NEL GATTO

<u>patologie primariamente gastroduodenali</u>	sostanze tossiche gastriti croniche torsione/dilatazione gastrica Helicobacter spp.? IBD idiopatiche neoplasia (mastocitoma, gastrinoma) ostruzione pilorica
<u>iperacidità gastrica</u>	gastrinoma mastocitoma altri APUDomi
<u>farmaci</u>	FANS corticosteroidi
<u>miscellanea</u>	pancreatite acuta ematopoiesi ciclica coagulazione intravasale disseminata ipoadrenocorticismo insufficienza renale insufficienza epatica malattie neurologiche shock stress traumi

Tabella 2.2 Cause di ulcera gastroduodenale nel cane e nel gatto (modificata da Guilford et al. (b), 1996; Simpson (b), 2005).

Una volta che l'agente eziologico ha danneggiato la barriera gastrica, gli acidi gastrici, come già detto, attaccano la parete, innescando una cascata di cambiamenti patologici, danneggiando le cellule mucosali e distruggendo le strutture subepiteliali. Il primo evento che consegue all'insulto patogeno è la desquamazione delle cellule epiteliali, le quali però vengono prontamente rimpiazzate dall'organismo. La diffusione dell'acido cloridrico nella sottomucosa, poi, determina una stimolazione dei plessi nervosi autonomi, che a loro volta stimolano la muscolatura liscia gastrica, predisponendola a contrazioni spastiche. Le cellule principali e parietali rispondono all'eccitazione delle fibre nervose incrementando rispettivamente la produzione di pepsinogeno e di acido cloridrico. Quest'ultimo,

inoltre, assieme alla pepsina e forse alle lipasi, stimola direttamente i mastociti, le cellule endoteliali e i granulociti neutrofili a rilasciare istamina, leucotrieni, fattore piastrinico, enzimi proteolitici, sostanze ossidanti e numerosi altri mediatori. L'istamina, a sua volta, è un potente stimolatore delle cellule parietali e quindi della secrezione acida gastrica, mettendo in moto un circolo vizioso che ha come effetto un aumento della secrezione di acido cloridrico e di pepsinogeno.

L'istamina e gli altri mediatori rilasciati promuovono la vasodilatazione, la venocostrizione, l'aumento della permeabilità capillare, l'edema, la diapedesi dei globuli bianchi ed eventualmente anche fenomeni ischemici e necrotici a carico della mucosa. Attraverso la barriera mucosale danneggiata, si verifica, inoltre, una perdita di plasma (che fuoriesce inizialmente dalle giunzioni serrate, poi, con l'aggravarsi della lesione, anche dalle aree disepitelizzate). Esso passa così dal letto vascolare al lume dello stomaco, riducendo l'acidità gastrica e portando antiproteasi ed immunoglobuline a contatto con la superficie mucosale (Guilford et al. (a), 1996).

Per qualche ragione ancora sconosciuta, nell'ulcera gastroduodenale i meccanismi riparativi della mucosa sono compromessi, il che porta allo sviluppo di lesioni profonde ed indolenti. In una semplice erosione superficiale la guarigione è rapida: la lesione viene ricoperta da uno strato di muco, fibrina e detriti cellulari, che intrappola il plasma ed il bicarbonato. In questo modo si viene a creare un microambiente protetto, con un pH da 4 a 6, in cui le cellule mucosali superficiali possono slittare dai margini della lesione verso l'area disepitelizzata. A questo evento segue una proliferazione cellulare atta a reintegrare le strutture subepiteliali. La restitutio ad integrum è veloce (alcune ore), il che impedisce agli acidi gastrici di peggiorare la lesione, ma può essere rallentata o addirittura inibita in corso di terapie a base di FANS.

Le ulcere gastriche guariscono molto più lentamente delle erosioni, impiegando generalmente numerose settimane a risolversi. In esse si assiste ad un distacco della mucosa necrotica ed alla formazione di un tessuto di granulazione che riempie il letto dell'ulcera. La mucosa che circonda la lesione secreta attivamente bicarbonato e muco, proteggendo così dagli acidi gastrici il delicato tessuto di granulazione.

Quest'ultimo si organizza, sviluppando una predominanza di fibroblasti e di cellule endoteliali, mentre l'epitelio scivola sulla superficie del tessuto connettivo in maturazione. Tali cellule per la riepitelizzazione provengono dalle ghiandole gastriche presenti ai margini della lesione. La riduzione dell'acidità gastrica favorisce la guarigione delle ulcere: direttamente, diminuendo il danno tissutale da parte degli acidi gastrici, ed indirettamente, impedendo mediante l'innalzamento del pH la completa attivazione della pepsina.

Sembra che la riepitelizzazione gastrica proceda sotto il controllo dell'EGF (Epidermal Growth Factor), molecola che, attraverso un complesso meccanismo biochimico, promuove il rapido turnover cellulare e deprime la secrezione acida gastrica (Guilford et al. (b), 1996).

Reperti clinici

Per l'ulcera gastrica non sono state individuate predisposizioni né di età, né di sesso o razza, mentre attraverso l'indagine anamnestica spesso si riscontra la somministrazione di FANS. I segni clinici dell'ulcera gastrica sono di intensità molto variabile e non è raro che l'animale non presenti alcuna alterazione evidente del suo stato di salute. Il sintomo più comunemente osservato è il vomito, che può contenere sangue fresco o digerito (i cosiddetti "coffee grounds", ovvero dall'aspetto simile a caffè macinato). Occasionalmente il paziente può manifestare anoressia e dolore addominale epigastrico che diviene generalmente meno intenso in seguito all'assunzione del cibo, fatto imputabile alla capacità dell'alimento di tamponare l'acidità gastrica (Guilford et al. (b), 1996). Tanto nell'uomo quanto nel cane, l'ulcera gastrica può essere associata a ritardato svuotamento gastrico (Hall et al. (b), 1990). E' possibile inoltre il riscontro di melena e di segni riferibili ad anemia. Quando, come spesso capita, la causa dell'ulcera gastrica è rappresentata da un'insufficienza renale od epatica, i sintomi di queste patologie sono comunemente rilevabili. Se poi l'ulcera è perforata, l'esame clinico sarà indicativo di peritonite e shock settico (Hall, 2002; Guilford et al. (b), 1996).

CAPITOLO 3: ENTERITI CRONICHE

LA FLOGOSI CRONICA INTESTINALE

Nello stomaco e nell'intestino di un cane o di un gatto sono presenti più cellule del sistema immunitario che in tutto il resto dell'organismo (Day, 2005). Questo fatto non stupisce, se si considera che l'apparato digerente è costantemente esposto ad una vasta gamma di antigeni, inclusi quelli derivati dal cibo, i componenti della flora microbica endogena e gli organismi patogeni. In un individuo sano la natura dello stimolo antigenico determina il tipo di risposta che l'organismo mette in atto: essa sarà di tipo difensivo nel caso si tratti di patogeni, mentre nei confronti delle sostanze innocue verrà preservato uno stato di tolleranza (Day M.J., 2005; Guilford (c),1996), dove per tolleranza si intende una sensibilità locale associata ad un'iposensibilità sistemica ad un preciso stimolo (Hall et al., 2002). Questo fenomeno, reso possibile da una fine regolazione immunitaria, è denominato tolleranza orale, o mucosale (vedi oltre) (*Oral or Mucosal Tolerance*) (Day, 2005; Guilford (c),1996). Nel momento in cui questo delicato equilibrio viene in qualche modo compromesso, può instaurarsi uno stato di flogosi cronica (Guilford (c), 1996).

Molte delle conoscenze in merito ai processi infiammatori gastrointestinali sono state ottenute mediante lo studio di modelli sperimentali animali. Da tali modelli è emerso che diversi eventi patogeni (spontanei od indotti artificialmente) sono in grado di danneggiare il sistema immunitario mucosale, portando così all'infiammazione cronica. Questi studi sperimentali hanno dimostrato che una distruzione della barriera mucosale, un difetto nella regolazione della risposta immunitaria e un cambiamento della flora microbica intestinale rappresentano i tre

fondamentali meccanismi patogenetici attraverso cui si può instaurare la flogosi cronica (German et al., 2003).

DISTRUZIONE DELLA BARRIERA MUCOSALE. Attraverso l'utilizzo di topi chimerici N-caderina-dominante negativi, è stato dimostrato come l'integrità della barriera mucosale sia indispensabile affinché non si instauri uno stato di flogosi cronica. Questi topi, geneticamente definibili come chimere, esprimono in maniera variabile un particolare gene mutante, responsabile della produzione dell'E-caderina, una molecola che garantisce l'adesione tra le cellule epiteliali. È stato osservato che nelle aree in cui tale gene non viene espresso (e quindi l'epitelio non è integro) si sviluppa un'inflammatione cronica, mentre le aree che lo esprimono risultano prive di lesioni (German et al., 2003).

DISFUNZIONE DEL SISTEMA IMMUNITARIO. La maggior parte dei modelli sperimentali utilizzati al fine di indagare la correlazione tra disfunzioni immunitarie ed inflammatione cronica intestinale fa uso di animali in cui sono stati distrutti i geni codificanti per molecole immunologicamente attive come le citochine. La flogosi enterica si sviluppa in topi cui è stata operata una soppressione selettiva dei geni codificanti per l'IL-2, l'IL-10 o il TGF- β . Poiché queste citochine derivano principalmente dai linfociti T, la maggior parte di questi modelli ha dimostrato il ruolo critico di tali cellule (e particolarmente del sottoinsieme CD4⁺) nella patogenesi della malattia (German et al., 2003).

FLORA INTESTINALE. Il terzo ed ultimo fattore critico per lo sviluppo dell'inflammatione intestinale è rappresentato dalla flora microbica enterica. È stato osservato, infatti, che la flogosi non si sviluppa nei topi allevati in ambienti totalmente privi di germi, e questo dato sembrerebbe indicare che lo sviluppo di una risposta aberrante nei confronti della flora microbica endogena ricopre un ruolo chiave nella patogenesi dell'inflammatione intestinale cronica, idiopatica e non. Tanto nei topi quanto negli esseri umani, poi, è stato dimostrato che in corso di flogosi cronica si verifica effettivamente una rottura nella tolleranza mucosale nei confronti degli antigeni microbici. Al di là della causa scatenante l'inflammatione,

la flora enterica è risultata in grado di peggiorare lo stato di flogosi e di causare direttamente danni alla mucosa (German et al., 2003).

Le cause di infiammazione cronica intestinale sono numerosissime (tabella 2.1), anche se le forme più comuni sono rappresentate dalle forme legate alla sensibilità alimentare e da quelle in cui non si riesce ad identificare un'eziologia specifica (idiopatiche).

CAUSE SPECIFICHE DI FLOGOSI INTESTINALE CRONICA

infiammazione eosinofila

parassiti:
Trichuris
larva migrans viscerale
nematodi
disordini immunomediati:
allergia alimentare
ipersensibilità di tipo I
patologie mediate dal complemento
ipersensibilità di tipo IV
mastocitoma
cause varie di degranolazione mastocitaria
(neurogena?)
idiopatiche:
gastroenterite/enterite/enterocolite eosinofila
sindrome ipereosinofila
enterite granulomatosa

infiammazione granulomatosa

corpi estranei
FANS
trauma tissutale
infezioni croniche:
Salmonella
Campylobacter
cryptococcosi
FIP
istoplasmosi
leishmaniosi
micobatteri
ficomicosi
prototecosi
toxoplasmosi
granuloma parassitario
anchylostomi
disordini immunomediati:
patologie mediate dal complemento
ipersensibilità di tipo IV
idiopatiche:
colite istiocitica del Boxer
enterocolite granulomatosa

<u>infiammazione linfoplasmocitaria</u>	infezioni batteriche: <i>Campylobacter</i> sovracrescita batterica (talvolta) disordini parassitari: giardiasi (talvolta) criptococcosi enteropatia da sensibilità al grano neoplasie: linfosarcoma adenocarcinoma patologie immunomediate: sensibilità agli alimenti stimolazioni antigeniche croniche
<u>infiammazione suppurativa</u>	infezioni batteriche: Yersinia E. coli patogeni Salmonella assorbimento dei prodotti batterici danni ischemici: shock traumi: corpi estranei neoplasie: masse necrotizzanti patologie immunomediate: patologie mediate dal complemento patologie mediate da immunocomplessi

Tabella 2.1 Cause specifiche di flogosi intestinale cronica (modificata da Guilford (c),1996).

DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE DELLE IBID IDIOPATICHE

Con il termine di *idiopathic-IBD (Idiopathic Inflammatory Bowel Diseases)*, ci si riferisce ad un gruppo di disordini caratterizzati da segni gastrointestinali cronici (persistenti da più di due settimane) ed aspecifici, associati all'evidenza istologica di infiltrazione infiammatoria a carico della lamina propria del piccolo e/o del grosso intestino (German (a), 2005; Krecic, 2002; German et al., 2003; Craven et al., 2004). Poiché però l'accumulo di infiltrato flogistico rappresenta un evento legato a

numerosi stati patologici, la diagnosi di IBD idiopatica deve essere riservata ai soggetti in cui non sia possibile identificare un'etiologia precisa (ad esempio endoparassiti, sensibilità agli antigeni alimentari, diarrea antibiotico responsiva ecc.) e in cui si verifichi in maniera idiopatica un'infiltrazione infiammatoria associata a modificazioni strutturali dell'epitelio (German (a), 2005; Zoran, 2001).

Le IBD idiopatiche sono attualmente considerate la causa più comune di vomito e diarrea cronici tanto nella specie canina quanto in quella felina (Guilford (c), 1996; Tams, 2003), anche se la loro vera incidenza resta ad oggi ancora sconosciuta (Hall et al., 2005). Tali patologie possono colpire il piccolo intestino, il grosso intestino o entrambi: nel gatto esse interessano prevalentemente il piccolo intestino, mentre nel cane è più comune riscontrare un interessamento enterico più generalizzato (Guilford (c), 1996).

La classificazione di questo gruppo di patologie viene solitamente effettuata seguendo un duplice criterio istologico e topografico, identificando il tipo di flogosi presente ed il tratto intestinale che ne è maggiormente interessato. In base a queste considerazioni, le IBD del cane e del gatto vengono così suddivise: enterite/colite linfoplasmocitaria, gastrite/enterite/colite eosinofila, sindrome ipereosinofila, colite istiocitaria, colite suppurativa, colite granulomatosa, ed alcune forme particolari, come il granuloma eosinofilo, l'enterocolite transmurale granulomatosa, la sindrome diarroica del Basenji e del Lush (una razza canina norvegese) e l'enteropatia proteino-disperdente associata a nefropatia proteino-disperdente nel Soft Coated Wheaten Terriers (per la trattazione di quest'ultima patologia si veda il capitolo 4)(German et al., 2003; Tams 2003; Guilford (c), 1996). Questa classificazione ha lo svantaggio di risultare spesso arbitraria, a causa della mancanza di criteri standard nella valutazione dell'infiltrato da parte dei patologi (German (a), 2005; Willard et al., 2002).

Le principali forme di IBD idiopatiche che colpiscono l'uomo sono rappresentate dalla malattia di Crohn e dalla colite ulcerativa, entrambe caratterizzate da un decorso cronico (intermittente o continuo). Esiste una correlazione tra queste patologie ed alcune malattie canine: la colite cronica del

cane ha molteplici somiglianze con la colite ulcerativa umana, mentre l'enterite granulomatosa canina assomiglia all'umana malattia di Crohn. Negli anni ottanta, in medicina umana ha cominciato a farsi strada l'ipotesi che queste due patologie, la colite ulcerativa e la malattia di Crohn, possano rappresentare due aspetti diversi di uno stesso quadro di enterite cronica (Strober et al., 1986). A giustificazione di ciò è da notare che: nel 5-10% dei casi i sintomi sono sovrapponibili; spesso un paziente affetto da una delle due forme ha un parente colpito dall'altra; ed alla base di entrambe le malattie vi è un disordine immunologico (Guilford (c), 1996). Le teorie sulla patogenesi delle IBD idiopatiche umane sono molte ed includono: una risposta immunitaria anomala ad un antigene luminale o mucosale, una risposta anomala ad un batterio commensale, ed un'infezione da parte di un microrganismo patogeno che genera una flogosi cronica o restando nei tessuti, o inducendo un'alterazione nella risposta immunitaria che permane anche dopo la risoluzione dell'infezione (Craven et al., 2004). In tabella 2.2 sono riportate le principali caratteristiche delle IBD idiopatiche umane.

Sebbene l'eziopatogenesi delle IBD idiopatiche nei piccoli animali non sia stata ancora adeguatamente chiarita, non c'è dubbio che la fisiopatologia di queste malattie abbia una componente immunomediata (German et al., 2003; Guilford (c), 1996; Geller et al., 1990). Il meccanismo patologico che porta all'espressione di una forma infiammatoria piuttosto che di un'altra non è stato ancora sufficientemente definito (Guilford (c), 1996).

PRINCIPALI CARATTERISTICHE DELLE IBD IDIOPATICHE UMANE

<u>sito dell'infiammazione</u>	transmurale (malattia di Crohn) mucosale (colite ulcerativa) segmentale (talvolta)
<u>manifestazioni extraintestinali della malattia</u>	artriti, artralgie, malattie renali, piressia, lesioni mucocutanee, patologie epatobiliari, complicazioni oftalmologiche, osteopenia
<u>modalità di trattamento</u>	medico chirurgico
<u>complicazioni</u>	fistole intestinali, restringimenti della parete, fessurazioni anali, ascessi intramurali, ostruzione intestinale, perforazione intestinale
<u>trasformazione neoplastica</u>	linfoma mieloma adenocarcinoma intestinale
<u>percentuale di remissione</u>	la prima remissione si ottiene nel 75-85% dei casi
<u>percentuale di recidiva</u>	la prima recidiva si verifica nel 50-75% dei casi

Tabella 2.2 Principali caratteristiche delle IBD idiopatiche umane (modificata da Craven et al., 2004).

EZIOLOGIA ED IMMUNOPATOLOGIA DELLE IBD IDIOPATICHE NEL CANE E NEL GATTO

Introduzione

Le cause delle IBD idiopatiche restano sconosciute tanto nella specie umana quanto in quella canina e felina, a dispetto dell'intensiva ricerca svolta sull'eziopatogenesi della colite ulcerativa umana e su quella della malattia di Crohn. Le cause proposte includono una deficiente regolazione immunitaria del GALT (*Gut-Associated Lymphoid Tissue*); cause genetiche (Geller et al., 1990), ischemiche (Matthews, 1985), biochimiche (Podolsky et al., 1983) e psicosomatiche (Mayer et al., 1988); agenti infettivi (Chiodini, 1984) e parassitari; difetti nella permeabilità (Jewell et al., 1985); allergie alimentari e reazioni avverse ai farmaci (Strober et al., 1987).

Qualunque sia la causa delle IBD idiopatiche, c'è un generale consenso (confermato da studi sperimentali svolti sulla specie canina) nell'affermare che la patogenesi di questa sindrome coinvolge fenomeni di ipersensibilità in risposta ad antigeni presenti o nel lume intestinale o nella mucosa. Quale sia, però, il fattore scatenante l'ipersensibilità è argomento tuttora in discussione, e resta ancora da stabilire se essa sia il risultato di un disordine immunitario primario o se rappresenti un evento secondario ad un danno mucosale determinato da un'ancora sconosciuta causa primaria. La natura dell'agente scatenante e la ragione per cui si verifica una risposta immunitaria esasperata rappresentano interrogativi ancora insoluti (German (a), 2005; German et al., 2003; Guilford (c), 1996).

Immunopatologia delle IBD idiopatiche

IMMUNITÀ MUCOSALE NORMALE. L'intestino contiene un numero di cellule immunitarie (immunociti) superiore a qualsiasi altro apparato. Questi immunociti sono noti nell'insieme come tessuto linfoide associato all'intestino (*Gut-Associated*

Lymphoid Tissue - GALT) e possono o meno riunirsi in aggregati. Il tessuto linfoide aggregato comprende noduli linfoidi, placche di Peyer e linfonodi mesenterici, mentre il tessuto linfoide non aggregato comprende i linfociti presenti a livello di epitelio intestinale (linfociti intraepiteliali) e lamina propria (linfociti della lamina propria) (Hall et al., 2002; Krecic, 2002). È ormai opinione diffusa che anche gli stessi enterociti, situati direttamente a contatto con il lume, siano cellule immunologicamente attive (vedi oltre) (Hall et al., 2002; Day, 2005).

Negli animali normali, le placche del Peyer catturano gli antigeni luminali servendosi di cellule fagocitarie specializzate localizzate sull'epitelio che ricopre le placche, le cosiddette cellule M. Successivamente l'antigene viene trasferito dalle cellule M ai macrofagi subepiteliali, alle cellule dendritiche e ai linfociti del follicolo linfoide sottostante, con cui sono in intimo contatto. I macrofagi agiscono come cellule presentanti l'antigene (APC) mediante l'espressione dell'MHC di classe II (complesso maggiore di istocompatibilità di classe seconda), una glicoproteina in grado di presentare gli antigeni elaborati ai linfociti (Hall et al., 2002; Krecic, 2002).

Così come le cellule M, anche gli enterociti possono fagocitare gli antigeni luminali. Le macromolecole solubili sono probabilmente degradate a livello lisosomiale, mentre gli antigeni legati alla membrana sono introdotti nella cellula, da cui fuoriescono, verosimilmente modificati, attraverso la membrana basolaterale. Gli antigeni così "trattati" dall'intestino e che sono stati successivamente assorbiti nel siero possiedono sperimentalmente la capacità di indurre tolleranza. Poiché le macromolecole sembrano legarsi più rapidamente agli enterociti immaturi, questo meccanismo può rivestire una particolare importanza nei soggetti giovani. Gli enterociti possono produrre anche molecole MHC di classe II, proprio come fanno le APC nelle placche del Peyer, e sono in grado di presentare gli antigeni. Tuttavia l'importanza di questo potenziale è incerta, dal momento che la distribuzione delle molecole MHC di classe II su queste "APC non professionali" varia considerevolmente da specie a specie. Nel cane, la maggior parte degli MHC di classe II è prodotta dalle cellule delle cripte, ma in modo particolare della porzione

distale del tenue. La presentazione degli antigeni da parte di APC non professionali come gli enterociti può, in definitiva, essere molto importante nell'induzione di uno stato di tolleranza (Hall et al., 2002).

Normalmente, l'ingresso di un antigene può avvenire anche attraverso le giunzioni impermeabili, ma l'assunzione sembra essere aumentata quando la mucosa è danneggiata, specialmente se la permeabilità è incrementata da citochine, come l'interferone- γ (INF- γ), e dal passaggio di neutrofili. L'ingresso dell'antigene in questo modo anomalo e l'uscita dal normale meccanismo APC è una via potenziale con cui si possono sviluppare sensibilizzazione ed ipersensibilità (Hall et al., 2002).

Una volta entrati in contatto con l'antigene, i linfociti B e T vanno incontro ad espansione clonale. Le cellule B attivate proliferano stimulate dall'interleuchina 1 (IL-1) delle APC e dall'IL-2 delle cellule T e sono sottoposte ad un mutamento di classe per dar luogo a cellule B attive che secernono una specifica classe di immunoglobuline. Queste cellule migrano attraverso i linfonodi mesenterici, la cisterna del chilo ed il dotto toracico fino a raggiungere la circolazione sistemica, tramite la quale tornano, infine, nella lamina propria, dove, sotto l'influenza di interleuchine quali il TGF- β , maturano per lo più in plasmacellule IgA secernenti. Tali anticorpi si combinano con un recettore situato sulla membrana basolaterale degli enterociti, vengono inglobati dagli enterociti stessi, e, successivamente, vengono secreti sulla superficie luminale dove restano adesi allo strato mucoso protettivo. Le IgA, inoltre, vengono secrete in abbondante quantità dall'organismo anche attraverso la bile. Gli anticorpi arrivano così a rivestire l'intera superficie mucosale enterica (Hall et al., 2002).

Sebbene le IgA rappresentino un'importante barriera, l'intestino dispone di ulteriori meccanismi immunoprotettivi. Nella lamina propria, infatti, non si trovano solo plasmacellule IgA secernenti, ma, seppur in minor numero, anche IgM e IgG secernenti. Tali anticorpi, come le IgA, sono in grado di determinare la formazione di immunocomplessi che vengono trasportati dalla lamina propria alle cellule reticoloendoteliali del fegato. In corso di malattie infiammatorie si verifica un

aumento del numero delle plasmacellule IgM ed IgG secernenti. Le cellule che secernono IgE possono essere presenti in risposta a parassiti intestinali, ma il loro ruolo nell'ipersensibilità è chiaramente patologico. Altre cellule, quali neutrofili e macrofagi, migrano nella lamina propria in risposta allo stimolo chemiotattico di citochine proinfiammatorie e di particolari oligopeptidi batterici (Hall et al., 2002).

Il ruolo delle cellule T nella lamina propria è fondamentale per il mantenimento della tolleranza e per lo sviluppo di una risposta immunitaria adeguata nell'intestino. Una volta stimolata, la popolazione dei linfociti T si moltiplica dando luogo a due sottopopolazioni cellulari: i linfociti T CD8⁺ e quelli CD4⁺. Nella specie umana, canina e felina, la maggior parte dei linfociti T CD8⁺ e CD4⁺ ha sede rispettivamente nell'epitelio mucoso e nella lamina propria (Hall et al., 2002; Krecic, 2002). Nell'intestino normale, le cellule CD8⁺ possono essere stimulate dalla presentazione antigenica in associazione a molecole MHC di classe I, proliferano con l'aiuto di cellule T CD4⁺ secernenti IL-2, e possono ricoprire il ruolo di cellule citotossiche che rispondono principalmente agli antigeni espressi su cellule infettate da virus e neoplastiche. Tuttavia il ruolo dei linfociti intraepiteliali CD8⁺ è incerto.

Il concetto che al fattore CD4⁺ e CD8⁺ corrispondano rispettivamente le cellule "helper" e "suppressor" è ormai sorpassato. Particolarmente legati all'induzione ed al mantenimento della tolleranza orale sembrano i linfociti CD4⁺. La stimolazione e l'attivazione del fattore CD4⁺ delle cellule T richiede la presentazione dell'antigene unitamente ad un MHC di classe II sulle APC. La conseguente produzione di recettori IL-2 e di IL-2 da parte dei linfociti autoattiva le cellule, determinando un'espansione clonale con lo sviluppo di cellule "memoria" ed "effector" (Hall et al., 2002).

Al momento dell'induzione, l'effettore CD4⁺ delle cellule T può differenziarsi mutualmente in uno dei due sottogruppi: cellule *helper* Th1 o Th2. Ogni sottogruppo possiede le proprie caratteristiche citochine: le cellule Th1 esprimono IL-2, INF γ e il fattore di necrosi tumorale (TNF), mentre le cellule Th2 esprimono le IL 4,5,6,10 e 13. In ciascun sottogruppo Th, le citochine caratteristiche tendono ad auto-ampliare la differenziazione cellulare inibendo l'altro sottogruppo. In

generale, le cellule Th1 regolano l'immunità cellulomediata, mentre le cellule Th2 sono responsabili delle risposte umorali, sebbene questa divisione sia piuttosto semplicistica. Nonostante ciò, la differenziazione Th-1-simile tende ad essere iniziata dai macrofagi attivati, dalle cellule dendritiche e dalle cellule T attraverso la liberazione di IL-12. Al contrario la differenziazione Th-2-simile tende ad essere iniziata da fonti cellulari alternative attraverso la produzione di IL-4 (Hall et al., 2002).

Sebbene l'equilibrio fra i due sottogruppi di *helper* sia un meccanismo suggestivo per spiegare la tolleranza orale, la situazione reale è sicuramente più complessa. È infatti improbabile che un singolo meccanismo possa essere sufficiente a mantenere la tolleranza nei confronti di una tale gamma di antigeni (Hall et al., 2002).

TOLLERANZA ORALE. È stato suggerito che esistono due principali meccanismi di tolleranza: la soppressione attiva e la delezione clonale, o anergia (Strober et al., 2002). L'esposizione a basse dosi di antigene determina l'induzione delle cellule *suppressor* attive TGFβ secernenti, mentre l'esposizione ad alte dosi può causare anergia od apoptosi. Il microambiente della lamina propria e la natura delle APC, probabilmente, giocano un ruolo fondamentale nel decidere se determinare una risposta immunitaria attiva od una tolleranza all'antigene. La presentazione dell'antigene da parte delle APC non professionali può favorire l'induzione di tolleranza, mentre le APC professionali (cellule dendritiche) favoriscono la risposta immunitaria. La produzione di IL-10 e TGFβ, che induce anche un mutamento di classe per la secrezione di IgA, può determinare soppressione attiva o anergia o apoptosi delle risposte cellulomEDIATE e produzione di immunoglobuline di protezione (Hall et al., 2002).

IMMUNOPATOLOGIA MUCOSALE. L'immunopatologia delle IBD idiopatiche è stata ampiamente studiata in umana e si è raggiunto un consenso quasi unanime nell'affermare che le lesioni intestinali riscontrate in queste malattie contengono un numero di cellule infiammatorie aumentato da due a quattro volte rispetto

all'intestino di un soggetto sano, con una popolazione di linfociti B di poco superiore a quella dei linfociti T. All'interno della popolazione linfocitaria di tipo B predominano poi i cloni IgG-secerenti, mentre la produzione di IgA mucosali può risultare depressa a dispetto degli aumentati livelli sierici di tali anticorpi, il che suggerisce un'aumentata produzione di IgA monomeriche. La popolazione linfocitaria T, invece, mantiene una certa proporzione tra le sue linee cellulari. L'aumento delle cellule infiammatorie, comunque, non coinvolge solo i linfociti, ma anche macrofagi, neutrofili, mastociti, eosinofili, plasmacellule e linfociti intraepiteliali, in proporzioni diverse a seconda del tipo di patologia (Strober et al., 1986; Guilford (c), 1996).

Per quanto riguarda le IBD idiopatiche che colpiscono cane e gatto, l'immunopatologia mucosale è tuttora oggetto di studio. Una ricerca condotta nel 1991 su cani con enterite linfoplasmocitaria ha dimostrato un aumento del numero di plasmacellule contenenti IgA, IgG e IgM e situate nella lamina propria del piccolo intestino e nel cieco (Peterson et al., 1991). Nel 1996 Jergens ed altri Autori documentarono un aumento numerico delle plasmacellule IgG secernenti e dei linfociti T nel piccolo intestino di cani con IBD idiopatiche, e, con studi successivi, dimostrarono che tali aumenti si verificavano anche nel grosso intestino. Uno studio immunohistochimico più recente sull'enterite linfoplasmocellulare ha dimostrato che l'aumento numerico riguarda prevalentemente i linfociti T che esprimono il recettore $\alpha\beta$ ed il recettore CD4, nonché le plasmacellule IgG secernenti, i macrofagi ed i granulociti. Questi dati supportano il ruolo importante attribuito ai linfociti T *helper* CD4⁺ nella patogenesi delle IBD idiopatiche, nonché la presenza, in tali patologie, di uno stato di flogosi attiva. Per contro, in tale pubblicazione è stata documentata anche una diminuzione numerica dei mastociti, che contrasta con i risultati di un altro recente studio immunohistochimico, i quali attesterebbero un aumento numerico di mastociti mucosali e cellule IgE⁺ nei cani con IBD idiopatica. Questa discrepanza può essere spiegata dall'utilizzo di metodi diversi per svelare la presenza dei mastociti: il metodo usato nel primo studio, infatti, permette di valutare solo i mastociti intatti, mentre quello usato nel secondo consente di conteggiare

anche quelli degranulati. Concludendo, è molto probabile che in corso di IBD idiopatiche si assista effettivamente ad un incremento nella degranulazione mastocitaria, come è stato ampiamente dimostrato in medicina umana. Le tecniche immunoistochimiche, poi, si sono rese utili anche nel documentare un aumento della popolazione linfocitaria di tipo T CD3⁺ all'interno del compartimento intraepiteliale (German (a), 2005; German et al., 2003).

DIFETTI DELL'IMMUNOREGOLAZIONE NELLE IBD IDIOPATICHE. A differenza della maggior parte dei tessuti linfoidei, il GALT non può contare sull'eliminazione dell'antigene per terminare la risposta immunitaria ed ha quindi sviluppato un complesso sistema per sopprimere l'altrimenti interminabile reazione immunitaria nei confronti di antigeni famigliari, non replicanti ed enterici. Le componenti essenziali della tolleranza mucosale consistono in una barriera permeabile alle macromolecole, nel mantenimento di una risposta non flogistica con una predominanza di anticorpi IgA e in un'efficiente attività dei linfociti T-*suppressor* (Guilford (c), 1996).

Un interruzione nella funzione *suppressor* del GALT è considerata un'importante causa dell'ipersensibilità caratteristica delle IBD idiopatiche. È stato ipotizzato che un difetto in questo complesso sistema di regolazione possa provocare una "fuga" di un clone reattivo di linfociti che a sua volta scatenerrebbe una risposta immunitaria contro un antigene intestinale (potenzialmente rappresentato da un prodotto batterico, un antigene alimentare od un antigene proprio dell'organismo nel caso dell'autoimmunità). Tale risposta immunitaria indurrebbe una flogosi gastrointestinale, che a sua volta determinerebbe un aumento nella permeabilità enterica, provocando così una vera e propria inondazione della lamina propria da parte di numerosi e diversi tipi di antigeni (German et al, 2003; Guilford (c), 1996). La persistente interruzione dell'attività *suppressor* del GALT permetterebbe a questi antigeni di instaurare un circolo vizioso causa di un'ulteriore flogosi, un'ulteriore aumento della permeabilità e un conseguente danno tissutale (Guilford (c), 1996).

A supporto di questa ipotesi, in medicina umana è stato osservato, nei pazienti interessati da IBD idiopatiche, un difetto nella funzione *suppressor* dei linfociti T, tanto mucosali quanto circolanti. Poiché però questo difetto non è stato riscontrato in tutti i pazienti né in tutte le prove in vitro (Markowitz et al., 1991), la sua importanza resta ancora da stabilire. La questione si è complicata poi con la scoperta che ha messo in luce il ruolo delle cellule epiteliali intestinali nella risposta *suppressor* enterica. Tali cellule, come già visto, sembrano agire come APC (*antigen-presenting cells*) in grado di determinare un'attivazione selettiva dei T-*suppressor* e ciò spiegherebbe come un qualsiasi danno epiteliale possa compromettere l'attività immunosoppressiva del GALT (Hall et al., 2002; Guilford (c), 1996).

In corso di IBD idiopatiche, sia a carico del piccolo che del grosso intestino, è stata dimostrata un'alterazione nella produzione di interleuchine. Quando il piccolo intestino è colpito da tali patologie, infatti, si verifica un aumento nell'espressione dell'mRNA per i Th1 (IL-2, IL-12 e *interferon* [INF] γ), per i Th2 (IL-5) e per le citochine proinfiammatorie (TNF α) e quelle immunoregolatrici (TGF β). Analogamente, nel grosso intestino affetto da IBD idiopatiche si assiste all'incremento di IL-2, IL-12, TNF α e TGF β (Hall et al., 2005; German et al., 2003).

AUTOIMMUNITÀ NELLE IBD IDIOPATICHE. Una patologia autoimmune a carico dell'intestino può risultare da svariati meccanismi: la “fuga” di un clone linfocitario autoreattivo provocata da un difetto nella funzione *suppressor* del GALT (vedi sopra) o, in alternativa, una risposta immunitaria rivolta contro un antigene intestinale estraneo che condivide dei determinanti antigenici con il tessuto mucosale, risposta che risulterà quindi rivolta contro entrambi gli antigeni (Guilford (c), 1996). Quest'ultima teoria è supportata dall'esistenza di una reazione crociata tra gli anticorpi per l'antigene di Kunin e quelli per le cellule dell'epitelio del colon e tra *Klebsiella nitrogenasi* e l'antigene leucocitario umano B27 (Snook, 1990). Non va dimenticato che l'intestino rappresenta un vero e proprio serbatoio di antigeni microbici ed è probabile che esistano molti altri esempi di reattività crociata; inoltre

è possibile che l'assorbimento di "superantigeni" (come l'enterotossina stafilococcica) possa predisporre a fenomeni di autoimmunità (Guilford (c), 1996).

Al fine di stabilire una base autoimmune di queste malattie, la ricerca deve innanzitutto provare che: le IBD idiopatiche sono associate alla presenza di linfociti self-reattivi, di autoanticorpi specifici della malattia e specifici contro i tessuti; che questi anticorpi e questi linfociti precedono il danno intestinale; che essi sono in grado di determinare effettivamente un danno tissutale. Nonostante i primi due punti siano stati ampiamente dimostrati in medicina umana (Strober et al., 1986), resta ancora da chiarire se questi componenti dell'immunità autoreattiva abbiano un ruolo nel determinare il danno tissutale o siano semplicemente fenomeni ad esso concomitanti (Guilford (c), 1996; Snook, 1990). Gli stessi dubbi restano in medicina veterinaria, dove studi sperimentali inducono a pensare ad un probabile coinvolgimento di reazioni autoimmunitarie nella patogenesi dell'enterocolite canina (Guilford (c), 1996).

Influenze genetiche

Nell'uomo è stata riconosciuta una netta tendenza familiare allo sviluppo delle IBD idiopatiche, ma non è ancora stato individuato un preciso collegamento tra tali patologie e la genetica, sebbene essa sembri determinante nella predisposizione, nella modulazione e nella perpetuazione della malattia (Kirsner, 1985; Craven et al., 2004). Le più forti associazioni riscontrate sono state quelle fra i geni del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) (ad es. l'antigene leucocitario umano) (Duchmann et al, 1999), mentre nel 15% degli individui affetti dalla malattia di Crohn sembra esista una mutazione del gene NOD2 sul cromosoma 16 che sarebbe responsabile di una risposta aberrante alla flora endogena e del conseguente sviluppo della malattia (Hugot et al., 2001).

Anche in campo veterinario sono state riscontrate numerose predisposizioni, soprattutto all'interno di varie razze canine: la colite istiocitica, per esempio, è stata segnalata esclusivamente nel Boxer e nel Bulldog francese, mentre il Basenji, il

Lundehund ed il Soft Coated Wheaten Terrier risultano particolarmente soggetti ad enteropatie proteino-disperdenti (German et al., 1996). Oltre alle predisposizioni di razza, infine, nel cane è stata dimostrata una prevalenza maggiore delle IBD idiopatiche in particolari linee di sangue, fatto che rappresenta un'ulteriore prova dell'esistenza di un legame tra queste patologie ed il patrimonio genetico dei pazienti. Purtroppo in medicina veterinaria non sono stati ancora compiuti studi specifici, né è stato individuato alcun marker nei cani affetti da IBD idiopatiche (German et al., 2003).

Influenze ambientali

Tra le varie popolazioni umane sussistono sorprendenti differenze nella prevalenza delle IBD idiopatiche, patologie la cui incidenza aumenta notevolmente con l'occidentalizzazione. Le ragioni di questo fenomeno sono sconosciute e per quanto riguarda gli animali domestici non si hanno informazioni in merito (Guilford (c), 1996).

Terapie farmacologiche

Gli inibitori dell'enzima prostaglandina-sintetasi, come l'indometacina, possono indurre nel giro di 24 ore, se usate nel cane, coliti del tutto simili alla malattia di Crohn, in modo analogo a quanto avviene nell'uomo in seguito a terapie prolungate a base di FANS. Nel cane questi ultimi farmaci sono in grado di indurre flogosi gastroenterica acuta o cronica agendo con un meccanismo multifattoriale che prevede: la rimozione dell'azione protettiva delle prostaglandine (a cui consegue un aumento dell'acidità gastrica, una diminuzione nella secrezione gastroduodenale di bicarbonato e una riduzione del turnover cellulare), l'interferenza con la secrezione di muco, l'aumento della permeabilità enterica, l'interferenza con l'attività dei linfociti *T-suppressor* (Guilford (c), 1996) e l'incremento della popolazione batterica nel piccolo intestino (Reed, 2002).

L'iperomotilità cronica intestinale indotta da una somministrazione protratta di colinergici causa nel cane una colite ulcerativa (Guilford (c), 1996).

Influenze dietetiche

È ormai cosa ben nota che la sintomatologia di cani e gatti affetti da colite cronica e da gastroenterite eosinofila, si risolve spesso con la sola imposizione di una dieta controllata (Craven et al., 2004; Tams, 2003; German et al., 2003; Guilford (c), 1996; Nelson et al., 1988). Questo fatto, che avviene anche nell'uomo, ha messo in evidenza come i fattori dietetici influenzino la fisiopatologia delle IBD idiopatiche, anche se il loro ruolo preciso nell'eziologia di queste patologie resta tutto da chiarire (Guilford (c), 1996).

L'apparente risposta di qualche paziente alla terapia dietetica ha numerose possibili spiegazioni (tabella 2.3): gli alimenti possono contenere additivi che irritano la mucosa o antigeni a cui il paziente è allergico. La dieta poi influenza direttamente la morfologia dell'intestino e le sue funzioni fisiologiche come la rapidità del turnover cellulare, la secrezione di muco, l'assorbimento di fluidi ed elettroliti e la motilità. Il tipo e la quantità di fibra condizionano la sintesi e la secrezione di muco, la morfologia del colon e l'assorbimento di fluidi e di elettroliti. È stato osservato sperimentalmente che diete carenti di vitamina A, di acido folico e di acido pantotenico inducono la comparsa di colite, mentre la deficienza di acidi grassi essenziali ritarda la guarigione dell'intestino. Inoltre la composizione della dieta ha notevoli influenze sulla flora microbica intestinale, le alterazioni della quale a loro volta determinano imponenti cambiamenti a carico della morfologia, della fisiologia e delle funzioni immunologiche enteriche (Guilford (c), 1996).

Molti pazienti affetti da IBD idiopatiche sono malnutriti per una moltitudine di ragioni riassunte in tabella 2.4 e i loro progressi clinici spesso si ottengono mediante un miglioramento delle loro condizioni nutrizionali.

**POSSIBILI INFLUENZE DELLA DIETA NELL'EZIOPATOGENESI DELLE IBD
IDIOPATICHE**

patologia mucosale risultante da una deficienza dietetica
 somministrazione di cibo contenente additivi tossici
 somministrazione di proteine dietetiche antigeniche
 somministrazione di proteine substrato per la produzione di ammoniaca
 alterazione del turnover cellulare
 alterazione della morfologia intestinale
 alterazione della motilità intestinale
 alterazione dell'assorbimento
 alterazione della secrezione di muco
 alterazione nel numero della microflora intestinale
 alterazione della composizione della microflora intestinale
 depressione immunitaria derivante da malnutrizione

Tabella 2.3 Possibili influenze della dieta nell'eziopatogenesi delle IBD idiopatiche
 (Guilford (c), 1996).

CAUSE DI MALNUTRIZIONE IN CORSO DI IBD IDIOPATICHE

<u>apporto inadeguato</u>	anoressia
<u>maldigestione</u>	insufficienza pancreatica esocrina funzionale
<u>malassorbimento</u>	SIBO distruzione degli enzimi dell'orletto a spazzola atrofia dei villi barriere che ostacolano l'assorbimento (ad es. l'infiltrato infiammatorio)
<u>perdite eccessive</u>	enteropatia proteino-disperdente emorragia gastrointestinale desquamazione cellulare aumentata
<u>richieste aumentate</u>	infiammazione febbre

Tabella 2.4 Cause di malnutrizione in corso di IBD idiopatiche (Guilford (c), 1996).

È difficile determinare quali tra queste influenze dietetiche sia la più importante chiamata in causa nell'insensibilità di alcuni casi di IBD idiopatiche alla manipolazione dello status nutrizionale. La grande varietà di diete utilizzate con apparente successo (alto o basso contenuto in proteine, alto o basso tenore in fibre, diete ipoallergeniche, cibo altamente digeribile, alimentazione enterale e parenterale) suggerisce che i benefici vengono ottenuti attraverso più di un meccanismo. A causa delle loro influenze sulle funzioni gastrointestinali, gli additivi dietetici e le proteine antigeniche alimentari sono stati oggetto di particolare interesse da parte della comunità scientifica come possibili fattori scatenanti le IBD idiopatiche (Guilford (c), 1996).

Alcuni particolari gelificanti impiegati negli inscatolati e alcuni prodotti usati come supporto per la preparazione di *pellets* si sono dimostrati in grado di indurre IBD negli animali da laboratorio, sia mediante diretta stimolazione dei macrofagi, sia tramite modificazioni indotte a carico della flora batterica intestinale, ma nessun tipo di additivo è risultato finora dannoso per l'intestino di uomini, cani e gatti (Guilford (c), 1996).

A differenza degli additivi, gli antigeni alimentari sono probabilmente coinvolti nell'eziopatogenesi delle enteriti idiopatiche, ma la loro importanza in questo senso deve ancora essere quantificata. Nei pazienti affetti da IBD idiopatiche, l'assorbimento di macromolecole potenzialmente allergeniche aumenta a causa dell'incrementata permeabilità intestinale, ma studi effettuati sull'uomo dimostrano che gli anticorpi sierici contro antigeni dietetici e batterici sono presenti sia in soggetti interessati da enterite che in individui sani (Seidman et al., 1991). È molto probabile, quindi, che questi anticorpi siano una conseguenza della malattia più che una sua causa, e che gli antigeni dietetici aggravino la patologia ma non la provochino direttamente (Harris et al., 1989). Tutto ciò implica che l'allergia alimentare è coinvolta nella perpetuazione delle IBD idiopatiche (e che le IBD stesse possono indurre allergia a causa dell'aumentata permeabilità enterica) e spiega come il cambiamento di alimentazione (e quindi del contenuto antigenico della dieta) possa in effetti essere responsabile di un miglioramento clinico

dell'animale, dovuto ad una temporanea riduzione della flogosi mucosale immunomediata (Guilford (c), 1996).

Un esempio lampante dell'influenza alimentare sulla flogosi enterica è rappresentato dall'enterite eosinofila, sia in medicina umana che in veterinaria: questa patologia, infatti, risponde perlopiù ottimamente alla sola terapia dietetica, con cui a volte si arriva ad ottenere addirittura una guarigione clinica completa. Ciò induce a ritenere che in questa particolare forma di IBD idiopatica l'ipersensibilità ad antigeni alimentari possa davvero rappresentare l'agente eziologico primario (Guilford (c), 1996).

Per quanto concerne le altre forme di IBD idiopatiche, invece, l'apparente successo ottenibile attraverso un'alimentazione controllata è dovuto probabilmente agli effetti diretti della dieta sulle funzioni fisiologiche intestinali, come la digestione, l'assorbimento, la motilità e la secrezione, e all'influenza indiretta sulla composizione della flora microbica enterica (Guilford (c), 1996).

Microrganismi patogeni e normale flora batterica nelle IBD idiopatiche

Il ruolo di microrganismi patogeni nelle IBD idiopatiche è stato a lungo sospettato, ma, nonostante gli intensi sforzi effettuati in tal senso in medicina umana negli ultimi cinquant'anni, non si è ancora giunti ad un risultato certo. Analogamente, l'evidenza di agenti eziologici microbici responsabili di IBD idiopatiche non è stata dimostrata neppure in medicina veterinaria: in Boxer colpiti da enterite istiocitica sono stati isolati bacilli coccoidi simili a *Chlamydia*, ma studi sperimentali non sono riusciti ad attribuirvi un ruolo causale nella patologia (German et al., 2003; Guilford (c), 1996). Per quanto riguarda la specie felina, invece, è stato dimostrato che il virus della peritonite infettiva può causare un'enterite granulomatosa, e le infezioni da FeLV e FIV sono state associate al rilievo di enteropatie croniche assimilabili alle IBD idiopatiche (Guilford (c), 1996).

Tale impossibilità nell'isolamento di microrganismi patogeni, la mancanza di dati epidemiologici relativi ad un possibile contagio e l'assenza di risposta ad una terapia immunosoppressiva, giocano a sfavore dell'attribuzione di un'eziologia infettiva alla maggior parte dei casi di IBD idiopatica sia nell'uomo che nei piccoli animali. L'apparente risposta ottenuta attraverso la somministrazione di farmaci antibatterici come la tilosina, il metronidazolo e la sulfasalazina, ha indotto alcuni autori ad ipotizzare una causa batterica, ma ciò non è necessariamente vero, poiché i benefici potrebbero derivare piuttosto dall'azione immunoregolatrice ed antinfiammatoria di tali molecole, o dalle alterazioni che esse determinano sulla composizione della flora intestinale (German et al., 2003; Guilford (c), 1996).

Nonostante sia quindi improbabile che microrganismi patogeni rappresentino una causa specifica di IBD idiopatica, l'ipotesi che la normale flora batterica sia coinvolta nella patogenesi di questo gruppo di malattie è ampiamente condivisa dalla maggior parte degli Autori (German et al., 2003; Guilford (c), 1996). La composizione di tale flora, infatti, condiziona numerosi parametri anatomici, fisiologici ed immunologici dell'ospite: essa influenza la peristalsi e lo spessore della parete intestinale, accelera il turnover cellulare ed il tempo di transito delle cellule epiteliali dalle cripte all'apice dei villi, influenza l'attività enzimatica dell'orletto a spazzola, aumenta il numero dei linfociti intraepiteliali, delle plasmacellule e delle placche del Peyer, ed infine modifica gli acidi biliari mediante deconiugazione e deidrossilazione (Guilford (c), 1996).

Parassiti

Le infestazioni parassitarie sono spesso causa di enteriti localizzate ed occasionalmente possono provocare flogosi più generalizzate. L'infestazione da *Trichuris vulpis*, ad esempio, è talvolta associata ad un'intensa infiltrazione infiammatoria intestinale a carattere linfocitico, plasmocitario, granulomatoso ed eosinofilo (Guilford (c), 1996). Analogamente, la giardiasi può accompagnarsi ad un'infiammazione linfoplasmocitaria generalizzata del piccolo intestino (Tams,

2003; Guilford (c), 1996) e l'infestazione da vermi uncinati può provocare l'infiltrazione di linfociti, neutrofilo ed eosinofili (Guilford (c), 1996). Queste tre malattie parassitarie, quindi, devono essere tenute in considerazione come diagnosi differenziali di IBD, particolarmente nei casi di enterite linfoplasmocitaria che possono talvolta sottintendere un parassitismo occulto. Nel caso di enteriti eosinofili, invece, è stata proposta l'ipotesi che tale patologia possa essere causata dalla migrazione viscerale di larve di ascaridi, particolarmente nei soggetti di giovane età e soprattutto nel Pastore Tedesco. Questa considerazione, però, porta in sé la grave lacuna di non poter spiegare l'instaurarsi di enterite eosinofila in soggetti adulti che sono risultati negativi alla presenza di ascaridi, fatto che suggerisce l'esistenza di cause diverse dal parassitismo occulto (Guilford (c), 1996).

Alterazioni della permeabilità

È fatto ormai accertato, sia nell'uomo che negli animali, che l'infiammazione è in grado di aumentare la permeabilità intestinale (German et al., 2003; Guilford (c), 1996; Hall et al.(a), 1990). Quest'incremento è stato imputato alla disepitelizzazione della mucosa o, in casi meno gravi, allo sviluppo di un epitelio meno differenziato come risultato di un accelerato turnover cellulare. Al danno epiteliale, poi, si aggiunge l'azione del γ -interferone che, agendo sulle giunzioni cellulari, aumenta la permeabilità della barriera mucosale. Per alcuni casi di IBD, inoltre, è molto probabile che l'iniziazione della malattia sia imputabile ad infezioni virali come la parvovirosi: le lesioni epiteliali da esse causate, infatti, rappresentano una porta d'ingresso per gli antigeni batterici ed alimentari responsabili della perpetuazione del danno e del conseguente cronicizzarsi della patologia.

In medicina umana è stato osservato che non solo i pazienti colpiti da IBD idiopatiche presentavano un'aumentata permeabilità intestinale, ma anche i loro parenti: la familiarità di queste patologie ha permesso di ipotizzare che fosse proprio l'incremento della permeabilità la lesione primaria della malattia, la cui causa primaria non è stata però ancora definita (Guilford (c), 1996).

Ischemia

È stato proposto in medicina umana che ischemie intermittenti a carico della mucosa del colon, dovute ad un'anomala attività simpatica e seguite dalle relative “*reperfusion injury*”, possano rappresentare una possibile causa di IBD (Grisham et al., 1988). Lesioni vascolari sono state ritrovate anche in cani affetti da colite ulcerativa istiocitica, ma sembra che esse siano la conseguenza, e non la causa, dell'ulcera (Guilford (c), 1996).

La teoria ischemica non ha trovato finora alcun riscontro pratico, tanto da essere considerata un'ipotesi altamente improbabile, almeno negli animali domestici (Guilford (c), 1996).

Cause biochimiche

Gli studi effettuati sulle cellule dell'epitelio colico e rettale di esseri umani colpiti da colite idiopatica hanno evidenziato alterazioni del metabolismo aminoacidico e di quello ossidativo, nonché diminuita concentrazione enzimatica e alterata sintesi di mucina, ma non è ancora chiaro se queste modificazioni biochimiche rappresentino una causa od un effetto della malattia, né è stato spiegato il loro significato fisiopatologico (Guilford (c), 1996).

Cause psicologiche

Non è ancora stato dimostrato con certezza se i disagi psicologici possano indurre enteriti croniche, ma è innegabile l'esistenza di una correlazione cronologica tra eventi emozionali significativi e la ricorrenza o l'intensificazione delle IBD idiopatiche sia nell'uomo che negli animali (Guilford (c), 1996).

FISIOPATOLOGIA CLINICA

Patogenesi del vomito nelle IBD idiopatiche

Il vomito è il sintomo più comune delle IBD feline (Tams, 2003), ma compare spesso anche nei cani, sia che le lesioni siano localizzate allo stomaco, che al piccolo o al grosso intestino. L'emesi è probabilmente il risultato della stimolazione del centro del vomito attraverso le fibre afferenti viscerali o attraverso la percezione di tossine da parte dei chemorecettori. L'alterata motilità gastroenterica ed in particolare il ritardato svuotamento gastrico e/o l'ileo possono esacerbare questo sintomo (Guilford (c), 1996).

Patogenesi della diarrea nelle IBD idiopatiche

I soggetti colpiti da IBD (ed in particolare i cani (Tams, 2003)) manifestano molto spesso diarrea, sintomo che riconosce più di un meccanismo patogenetico. Un processo infiammatorio a carico del piccolo intestino, infatti, risulta in un'incrementata perdita luminale di fluidi, elettroliti e, nei casi più gravi, anche di proteine e di sangue. L'accumulo di cellule infiammatorie, poi, esplica una duplice azione: l'infiltrato si comporta da barriera meccanica che ostacola l'assorbimento e contemporaneamente produce mediatori chimici che determinano come risultato un danno dell'attività enzimatica dell'orletto a spazzola, l'atrofia dei villi e disordini nella motilità. Tutto ciò concorre a causare un malassorbimento che dà origine ad una diarrea di tipo osmotico. Il grasso che resta inassorbito all'interno del lume e gli acidi biliari stimolano successivamente una diarrea secretoria. Anche la sovracrescita batterica, l'insufficiente attività esocrina del pancreas e le ostruzioni parziali possono contribuire all'instaurarsi della diarrea (Guilford (c), 1996).

Per quanto riguarda la diarrea che si riscontra nelle coliti, essa è primariamente il risultato di un disordine nella motilità del grosso intestino (la cui patogenesi resta da chiarire), del ridotto assorbimento di acqua ed elettroliti e/o della loro aumentata secrezione (Travis et al., 1993). L'infiammazione a carico del colon, poi, determina

l'instaurarsi di contrazioni abnormi nella muscolatura del viscere che provocano l'espulsione di grandi quantità di gas e di muco e un'aumentata frequenza nella defecazione (Sethi et al., 1991). La comparsa di una diarrea acquosa, non tipicamente assimilabile ad una semplice colite, è spiegabile con la presenza di una diarrea colica secretoria e/o col venir meno dei fisiologici movimenti antiperistaltici del colon ascendente e trasverso (soprattutto nel gatto), fatto che determina un transito accelerato del materiale alimentare nel grosso intestino, con un conseguentemente ridotto assorbimento di acqua (Guilford (c), 1996).

Il sangue vivo (ematochezia) che sovente si riscontra nelle feci di cani e gatti affetti da colite è il risultato di un ingorgo vascolare, della presenza di ulcere e della fragilità della mucosa e del tessuto di granulazione presenti sulla superficie del viscere infiammato (Guilford (c), 1996).

ENTERITE LINFOPLOSMOCITARIA

L'enterite linfoplasmocitaria (*Lymphocytic-Plasmacytic Enteritis* - LPE) è una patologia cronica, idiopatica e su base infiammatoria che interessa il piccolo intestino ed è caratterizzata dalla presenza di un infiltrato a prevalenza linfoplasmocitaria a carico della lamina propria e da una disarchitettura più o meno grave della mucosa enterica (German (a), 2005; Guilford (c), 1996). Poiché le possibili cause di flogosi linfoplasmocitaria sono numerose (ed alcune di esse molto comuni, come i batteri enteropatogeni e *Toxoplasma* spp.), la diagnosi di LPE può essere emessa solo quando queste siano state con buona certezza scartate (Hall et al., 2005).

L'enterite linfoplasmocitaria rappresenta la più comune varietà di IBD sia nel cane che nel gatto, ed in queste specie colpisce soggetti di entrambi i sessi e di tutte le età (Hall et al., 2005; Tams 2003; Guilford (c), 1996). Nella specie felina non sono segnalate particolari predisposizioni di razza, mentre in quella canina le razze Pastore Tedesco e Sharpei manifestano una più alta incidenza di tale patologia e il Basenji e il Luderhund sono spesso colpiti da una loro esclusiva varietà particolare

di LPE (Jacobs et al., 1990). Nei gatti, poi, l'enterite linfoplasmocitaria risulta spesso associata a patologie a carico del fegato e del pancreas (German (a), 2005).

Per ciò che concerne l'eziopatogenesi di tale enterite si rimanda a quanto detto in generale per le IBD idiopatiche, aggiungendo inoltre che una severa infiltrazione linfoplasmocitaria, se non trattata, può dare origine nel gatto ad un ben più temibile linfo sarcoma (Krecic, 2002).

COLITE CRONICA IDIOPATICA (COLITE LINFOPLASMOCITARIA)

La colite cronica idiopatica è caratterizzata da una persistente diarrea di tipo colico e da un infiltrato a prevalenza linfocitica e plasmocitaria a livello della lamina propria del grosso intestino (Guilford (c), 1996).

Questa malattia, che rappresenta il tipo di colite più comune nella specie canina, è considerata una delle cause più frequenti di diarrea cronica nel cane e nel gatto (Jergens et al., 2005; Henroteaux, 1990). All'interno della specie canina, poi, è stata riscontrata una particolare predisposizione nel boxer e, forse, nel Pastore Tedesco (Guilford (c), 1996), mentre per la specie felina sembrano essere maggiormente predisposti gli individui di razza pura (Dennis et al., 1993). Sia nel cane che nel gatto, infine, non sono state evidenziate predisposizioni alla colite idiopatica legate al sesso o all'età (Guilford (c), 1996).

Per l'eziopatogenesi della colite linfoplasmocitaria si rimanda a quanto detto precedentemente in merito alle IBD idiopatiche.

GASTROENTERITE, ENTERITE ED ENTEROCOLITE EOSINOFILICA

La gastroenterite eosinofila è una patologia cronica, idiopatica e a carattere infiammatorio dello stomaco e del piccolo intestino, ed è caratterizzata da un infiltrato infiammatorio misto in cui predomina la componente eosinofila, che si

accompagna ad una disarchitettura della mucosa (German (a), 2005; Tams 2003; Guilford (c), 1996). Se tale processo flogistico coinvolge il piccolo intestino ma non lo stomaco, la patologia prende il nome di enterite eosinofila; quando invece esso interessa sia il piccolo che il grosso intestino, la malattia viene definita come enterocolite eosinofila (Tams 2003; Guilford (c), 1996).

Nella specie canina, la variante più frequente è rappresentata dalla gastroenterite eosinofila, mentre nel gatto è più comune riscontrare un concomitante interessamento di stomaco e colon, talvolta inserito nel più ampio complesso della già citata sindrome ipereosinofila (Tams 2003; Guilford (c), 1996).

Quella eosinofila, è la seconda variante di IBD più comune dopo la linfoplasmocitaria (Hall et al., 2005), e neanche per essa sono state individuate particolari predisposizioni di sesso o di età. All'interno della specie canina, in cui la malattia sembra essere più comune che nella specie felina, il Rottweiler e Pastore Tedesco hanno manifestato una maggior incidenza rispetto alle altre razze (German (a), 2005; Guilford (c), 1996).

Come già discusso in precedenza, l'eziologia della gastroenterite eosinofila è ad oggi sconosciuta, anche se la causa più probabile sembra essere rappresentata dall'ipersensibilità (specialmente quella di tipo I) verso antigeni alimentari, batterici o parassitari (German (a), 2005; Guilford (c), 1996).

Istologicamente sono presenti disarchie strutture variabili della mucosa (come l'atrofia dei villi), in associazione all'evidenza di un infiltrato infiammatorio misto a prevalenza eosinofila. I criteri per la valutazione dell'LPE sono diversi tra i vari patologi. Alcuni si basano sulla rilevazione soggettiva dell'aumento numerico degli eosinofili mucosali; altri applicano criteri più stretti, emettendo diagnosi di enterite eosinofila solo per quei campioni che presentano una predominanza eosinofila anche nella lamina propria; altri ancora si basano sull'osservazione di tali cellule tra gli enterociti del villo e della cripta, fatto suggestivo di migrazione transepiteliale. Ciononostante, il numero degli eosinofili intestinali può essere marcato anche nei soggetti normali, e questa condizione patologica può risultare sovrastimata (Hall et al., 2005).

COLITE EOSINOFILICA

La colite eosinofila è una patologia infiammatoria, cronica e idiopatica del grosso intestino, caratterizzata da un'infiltrazione flogistica mista a prevalenza eosinofila. I segni clinici di questo disordine piuttosto raro sono indistinguibili da quelli della più comune colite cronica linfoplasmocitaria.

L'eziopatogenesi della colite eosinofila è sconosciuta, ma si presume che alla sua base vi siano meccanismi patogenetici del tutto simili a quelli della gastroenterite eosinofila, soprattutto considerando il fatto che spesso l'infiltrazione coinvolge contemporaneamente sia il grosso che il piccolo intestino (Jergens et al., 2005; Guilford (c), 1996).

GRANULOMA EOSINOFILICO GASTROINTESTINALE

I granulomi gastrointestinali eosinofili sono masse infiammatorie, idiopatiche e croniche riscontrabili in esofago, stomaco, piccolo e grosso intestino, e costituite da una popolazione cellulare a dominanza eosinofila. Esiste poi una patologia analoga che colpisce la bocca dei Siberian Huskie e bocca e labbra nei gatti.

L'importanza dei granulomi eosinofili gastrointestinali consiste fondamentalmente nel fatto che tali neoformazioni possono venire erroneamente interpretate come neoplastiche, sbaglio questo che può portare all'esecuzione di un'inappropriata eutanasia. Questa rara forma granulomatosa eosinofila, a cui sembra predisposta la razza Rottweiler, colpisce generalmente cani adulti ma può interessare anche individui di solo un anno di età. Il suo sintomo principale è il vomito (che può indicare un coinvolgimento gastrico od un'ostruzione intestinale), ma talvolta può determinare anche l'insorgenza di un'eosinofilia periferica. L'ecografia addominale può mettere in evidenza una massa di pertinenza gastrica o intestinale e l'endoscopia può rivelare la presenza di aumenti di spessore focali della mucosa. L'infiltrazione eosinofila spesso coinvolge tutto lo spessore

dell'intestino e può dare origine ad una concomitante linfadenopatia mesenterica a carattere eosinofilo (Guilford (c), 1996).

Importanti diagnosi differenziali si impongono nella valutazione clinica di tale patologia; esse includono: la neoplasia, la “*larva migrans*” viscerale e le altre cause di flogosi granulomatoso gastroenterica elencate in tabella 2.5.

CAUSE DI FLOGOSI GRANULOMATOSA INTESTINALE	
<u>dieta</u>	amido dietetico
<u>corpi estranei</u>	
<u>FANS</u>	
<u>trauma tissutale</u>	rottura del collagene
<u>infezioni croniche</u>	<i>Salmonella</i> <i>Campylobacter</i> Cryptococcosi FIP Istoplasmosi Leishmania Micobatteri Ficomicosi Prototecosi Toxoplasmosi
<u>granulomi parassitari</u>	Tricuridi Anchylostomi
<u>cause immunomediate</u>	ipersensibilità di tipo IV ipersensibilità di tipo II e III
<u>cause idiopatiche</u>	colite istiocitica del boxer enterocolite granulomatoso

Tabella 2.5 Cause di flogosi granulomatoso intestinale (Guilford (c), 1996).

Il granuloma eosinofilo può essere rimosso chirurgicamente, ma, se nel periodo postoperatorio non viene continuata un'adeguata terapia cortisonica associata ad una dieta controllata, sussiste il rischio che esso recidivi (Guilford (c), 1996).

SINDROME IPEREOSINOFILICA

La sindrome ipereosinofilica è una patologia squisitamente felina, talvolta riscontrabile nei gatti in cui viene diagnosticata un'enterite eosinofilica (Tams 2003; Guilford (c), 1996). Spesso, infatti, l'infiltrazione dei granulociti eosinofili coinvolge non solo l'intestino, ma anche altri parenchimi, quali quelli di fegato, milza, linfonodi mesenterici, rene, surrene e cuore, interessando talvolta anche la pelle, i polmoni ed i linfonodi periferici (Tams, 2003; Guilford (c), 1996; Muir et al., 1993).

L'eziopatogenesi di questa sindrome è presumibilmente simile a quella della gastroenterite eosinofilica, anche se poco si conosce sul perché alcuni soggetti sviluppino una risposta eosinofilica sistemica. In merito a tale questione, sono state proposte due ipotesi: la prima suppone che l'antigene scatenante venga assorbito e poi disseminato nell'organismo; la seconda che il coinvolgimento dell'intestino in un'infiltrazione eosinofilica sistemica sia dovuto a qualche difetto nell'immunoregolazione dei granulociti eosinofili (Guilford (c), 1996).

La sindrome eosinofilica, in cui si riscontrano solo eosinofili morfologicamente normali, è ritenuta una patologia distinta dalla leucemia eosinofilica, anche se la diagnosi differenziale tra le due malattie non è facile (Guilford (c), 1996; Muir et al., 1993).

Non sono state stabilite predisposizioni legate al sesso, mentre per quanto riguarda l'età la sindrome eosinofilica sembra colpire prevalentemente gatti al di sopra dei 7 anni, sebbene talvolta sia diagnosticata anche in soggetti di soli 4 anni. La sintomatologia e i reperti clinici non si discostano molto da quelli presenti nelle altre IBD, fatta eccezione per un marcato aumento di spessore delle anse intestinali, il possibile reperto di epatomegalia e l'alta frequenza di ematochezia. Sono stati inoltre segnalati anche tosse, linfadenopatia generalizzata ed alopecia eritematosa. L'aspetto tipico di questa patologia è il costante riscontro di un'eosinofilia periferica che talvolta può raggiungere valori drammaticamente elevati. La diagnosi viene effettuata tramite prelievi biotici effettuati per via laparotomica sull'intestino e sugli organi addominali potenzialmente sedi di lesioni, ed il reperto classico è

quello di una generalizzata infiltrazione eosinofila (Guilford (c), 1996; Muir et al., 1993).

COLITE ISTIOCITARIA

La colite istiocitaria è una patologia infiammatoria, cronica e idiopatica del grosso intestino, caratterizzata da un infiltrato flogistico misto in cui la presenza di numerosi istiociti PAS-positivi (macrofagi ingorgati) rappresenta il carattere istologico fondamentale. Tale tipo di colite tende ad assumere un aspetto ulcerativo, più di quanto accade nella colite linfoplasmocitaria, rispetto alla quale si dimostra anche più refrattaria ai tentativi terapeutici (Jergens et al., 2005; German et al., 2003; Guilford (c), 1996).

Particolare predisposizione a tale patologia si è riscontrata nei giovani Boxer maschi (Jergens et al., 2005; German et al., 2003; Guilford (c), 1996; Hall et al., 1991), sebbene la malattia sia riportata anche nel Bulldog Francese e nei gatti (Guilford (c), 1996). L'incidenza di questa patologia è molto bassa, tanto da renderla la forma meno diagnosticata di IBD (Jergens et al., 2005).

L'eziopatogenesi della colite istiocitaria è sconosciuta. È stato ipotizzato che questa patologia potesse avere un'origine infettiva, come proposto negli anni '70 da Van Kruiningen (Van Kruiningen, 1975) che riscontrò all'interno degli istiociti la presenza di microrganismi simili a *Chlamydia* (teoria che non godette però di molto seguito, poiché non confermata dagli studi successivi effettuati in merito) (Gomez et al., 1977; Guilford (c), 1996). Attualmente, è considerato più probabile che i batteri talvolta presenti all'interno delle lesioni siano l'espressione di una contaminazione secondaria che esacerba la preesistente infiammazione intestinale, come documentato nei modelli sperimentali murini e nelle IBD idiopatiche umane (German et al., 2003). Allo stesso modo, la colite istiocitaria non sembra essere di origine vascolare, poiché i danni al sistema della microcircolazione locale si osservano solo nelle lesioni in fase avanzata (Guilford (c), 1996).

Un'ipotesi alternativa è quella che la presenza dei macrofagi sia direttamente connessa con l'eziopatogenesi della malattia, ma ciò non spiegherebbe come mai essi siano assenti nella fase precoce delle lesioni, le quali si presentano inizialmente come aspecifiche erosioni accompagnate da un'infiltrazione infiammatoria secondaria. È probabile che sia proprio il danno epiteliale a rappresentare l'evento scatenante, ma l'esatto meccanismo patogenetico è ancora sconosciuto, sebbene si sospetti il coinvolgimento del sistema immunitario. Analogamente a quanto accade nella colite ulcerativa umana, infatti, anche nei cani colpiti da colite istiocitaria si assiste ad un marcato aumento delle plasmacellule IgG secernenti, e particolarmente delle sottopopolazioni IgG3⁺ ed IgG4⁺ (German et al., 2003).

All'interno della lamina propria, ad aumentare in numero sono anche i linfociti T, le cellule MHCII⁺ (complesso maggiore di istocompatibilità di classe seconda), i macrofagi ed i granulociti. Come nelle IBD idiopatiche umane, l'epitelio intestinale canino, in corso di colite istiocitaria, mostra un'aumentata espressione del MHCII, fenomeno le cui finalità restano ancora sconosciute, anche se alcune prove in vitro fanno supporre che, attraverso tale molecola, gli enterociti possano presentare ai linfociti T antigeni solubili provenienti dal lume intestinale. Considerando questo un processo in grado di indurre una tolleranza immunologica, tale aumento nell'espressione del MHCII potrebbe rappresentare un tentativo, da parte dell'organismo, di limitare le risposte immunitarie aberranti (German et al., 2003).

I segni clinici di questa patologia sono quelli di tutte le coliti, ma generalmente si presentano più severi che in una colite linfoplasmacellulare, e possono essere accompagnati da intenso tenesmo e precoce ematochezia. La prognosi è da riservata ad infausta se l'intervento terapeutico non è mirato e tempestivo (Jergens et al., 2005; Guilford (c), 1996).

PATOLOGIE INFIAMMATORIE GRANULOMATOSE DELL'INTESTINO

Colite, enterite ed enterocolite granulomatose

Le coliti, le enteriti e le enterocoliti granulomatose sono rare patologie infiammatorie idiopatiche dell'intestino, caratterizzate dalla presenza di aggregati istiocitari (ma non PAS-positivi) nella lamina propria. Queste malattie sono state diagnosticate sia nel cane che nel gatto, e l'approccio clinico e diagnostico non si discostano da quelli per le altre IBD. Anche il trattamento terapeutico è analogo: una volta escluse altre patologie granulomatose enteriche come la FIP, l'istoplasmosi, la ficomicosi e la tubercolosi, si potrà procedere con la terapia immunosoppressiva. La prognosi resta comunque riservata (Guilford (c), 1996).

Enterocolite granulomatosa transmurale (enterite regionale)

L'enteritocolite granulomatosa transmurale è stata osservata raramente nel cane e nel gatto (Guilford (c), 1996; Wilcox, 1992) e la maggior parte dei pazienti sono stati cani maschi al di sotto dei quattro anni d'età. La patologia è comunemente distribuita in maniera segmentale e discontinua e molto spesso colpisce il basso ileo, il cieco, il colon ed i linfonodi drenanti. Le ipotesi più recenti tendono a considerare tale patologia come una variante localizzata della precedentemente discussa enterite granulomatosa (Hall et al., 2005). Anche in questo caso insorgono i sintomi delle coliti croniche, ma in forma molto severa: si assiste ad una grave perdita di peso, il vomito è violento e possono comparire ematemesi e costipazione per una graduale ostruzione intestinale da parte delle masse. Talvolta le masse possono essere palpabili per via transrettale o localizzarsi in zona perianale e fistolizzare verso l'esterno. È comune il riscontro di una leggera o moderata eosinofilia periferica, e gli stessi eosinofili formano una parte significativa dell'infiltrato cellulare (Guilford (c), 1996).

COLITE CRONICA SUPPURATIVA

I granulociti neutrofili rappresentano una componente marginale degli infiltrati cellulari delle enteriti croniche, mentre sono la prima e più numerosa linea cellulare nella difesa dell'organismo dalle gastroenteriti acute. L'ubiquitaria presenza dei neutrofili non stupisce, vista la quantità di fattori che ne causano la chemiotassi, ed in qualche rara occasione, questa popolazione cellulare diviene dominante in un'enterite cronica idiopatica: la colite cronica suppurativa, relativamente comune nel gatto. La causa di questa patologia è ancora sconosciuta (forse l'assunzione di ingesta abrasive, come il pelo per i gatti) e le sue più importanti diagnosi differenziali sono rappresentate dalla salmonellosi e dalla clostridiosi (Guilford (c), 1996).

ENTEROPATIA IMMUNOPROLIFERATIVA DEL BASENJI

L'enteropatia immunoproliferativa del Basenji è caratterizzata da una diarrea cronica e determina lesioni tanto a carico dello stomaco quanto a carico dell'intestino. Le lesioni gastriche comprendono: ipertrofia mucosale, infiltrazione di cellule linfoidi, iperplasia delle ghiandole fundiche ed ulcerazioni dell'epitelio. Le lesioni enteriche, localizzate principalmente nella porzione prossimale dell'intestino, sono rappresentate dalla decapitazione dei villi, dall'allungamento delle cripte e dall'infiltrazione della lamina propria da parte di linfociti, plasmacellule ed occasionalmente granulociti neutrofili. Il numero dei mastociti appare ridotto, probabilmente a causa dell'imponente degranolazione, osservabile al microscopio elettronico (German et al., 2003; Breitschwerdt, 1992). Ciò che la rende distinguibile dalla LPE è la sua alta incidenza nel Basenji (con una prevalenza di circa il 3%), nonché la sua tendenza ad essere più severa, progressiva e solitamente refrattaria alla terapia. È possibile riscontrare poi una concomitante ipergammaglobulinemia con un rialzo sierico delle IgA, anche se queste

immunoglobuline non risultano aumentate nel succo enterico (German et al., 2003; Guilford (c), 1996).

L'eziopatogenesi è sconosciuta, anche se appaiono indubbiamente coinvolti fattori genetici (probabilmente legati ad un'ereditarietà di tipo autosomico recessivo (German et al., 2003)) ed ambientali. L'alterata capacità secretoria gastrica può giocare un ruolo attivo nei soggetti con problemi diarroici (Breitschwerdt et al., 1991), in una patologia che è stata assimilata all'enteropatia immunoproliferativa dell'uomo (German et al., 2003; Guilford (c), 1996). Il fatto che per controllare la malattia siano necessarie dosi immunosoppressive di prednisolone conferma il probabile coinvolgimento, nella sua patogenesi, del sistema immunitario; mentre i fattori dietetici appaiono di scarsa importanza, vista la quasi totale inefficacia terapeutica delle manipolazioni dietetiche (German et al., 2003).

Per tale malattia non esistono predisposizioni legate al sesso e l'età media dei soggetti che manifestano i sintomi (tra cui anoressia, progressiva perdita di peso, diarrea refrattaria alla terapia e talvolta vomito) è di 3 anni. I segni clinici gastrointestinali, esacerbati da eventi stressanti, si accompagnano occasionalmente a dermatite ulcerativa dei padiglioni auricolari. Dopo la vaccinazione per questa patologia alcuni giovani soggetti hanno manifestato sintomi neurologici come incoordinazione, paresi e movimenti in circolo. Può inoltre succedere che l'enteropatia immunoproliferativa del Basenji progredisca verso la forma neoplastica e si tramuti in un linfoma addominale (Guilford (c), 1996).

CAPITOLO 4: MALASSORBIMENTO, SOVRACRESCITA BATTERICA DEL PICCOLO INTESTINO, ENTEROPATIE PROTEINO-DISPERDENTI, ENTEROPATIA DA SENSIBILITÀ AL GLUTINE

INTRODUZIONE

Le malattie in cui sono compromessi la digestione del cibo e/o il conseguente assorbimento dei nutrienti vengono rispettivamente classificate come deficienze primarie della digestione (maldigestione) e deficienze primarie dell'assorbimento (malassorbimento); entrambi sottoinsiemi di un più vasto raggruppamento che prende il nome di malassimilazione. Questa classificazione è però fuorviante, poiché i processi di digestione e di assorbimento sono inestricabilmente legati, e sarebbe più corretto, almeno secondo Williams, utilizzare il termine malassorbimento come genericamente riferito ad entrambe le funzioni del tratto digerente (Williams, 2005).

Stabilita questa premessa, risulta utile raggruppare le patologie in categorie che prendano in considerazione la localizzazione delle alterazioni primarie (tabella 4.1) o dei meccanismi fisiopatologici (tabella 4.2): tanto le prime quanto i secondi, infatti, possono essere di pertinenza premucosale (intraluminale), mucosale, postmucosale (emolinfatica) o mista (Klein et al., 1993; Williams, 2005).

LOCALIZZAZIONE DELL'ALTERAZIONE PRIMARIA	PATOLOGIA
<u>Alterazione premucosale (intraluminale)</u>	Insufficienza pancreatica esocrina
<u>Alterazione mucosale</u>	IBD idiopatiche Enteropatie infettive Intolleranza/allergia alimentare Atrofia dei villi Infiltrazione neoplastica Resezione intestinale (sindrome dell'intestino corto)
<u>Alterazione postmucosale (emolinfatica)</u>	Linfangectasia intestinale primaria (congenita) Linfangectasia intestinale secondaria (acquisita) Insufficienza vascolare (insufficienza cardiaca, ipertensione portale)

Tabella 4.1 Localizzazione dell'alterazione primaria (modificata da Williams, 2005).

FASE DEL PROCESSO DI ASSORBIMENTO	MECCANISMI FISIOPATOLOGICI
<u>Premucosale (luminale)</u>	deficiente idrolisi del substrato: deficienza enzimatica inattivazione enzimatica rapido transito intestinale deficiente solubilizzazione del grasso: diminuita secrezione di sali biliari deconiugazione dei sali biliari perdita dei sali biliari deficiente rilascio del secretagogo pancreatico deficienza del fattore intrinseco competizione batterica per la cobalamina
<u>Mucosale</u>	deficienza enzimatica dell'orletto a spazzola: congenita acquisita (secondaria ed enteropatie diffuse) deficienza di trasporto dell'orletto a spazzola: difetti specifici difetti generalizzati distruzione della lamina propria
<u>Postmucosale (emolinfatico)</u>	ostruzione linfatica: linfangectasia primaria linfangectasia secondaria insufficienza vascolare

Tabella 4.2 Localizzazione della fase del processo di assorbimento compromessa (modificata da Williams, 2005).

A seconda dei meccanismi in causa, una o più sostanze nutritive possono non essere assorbite, risultando in una moltitudine di conseguenze cliniche potenziali riassunte in tabella 4.3. Col progredire della malattia si potranno facilmente riscontrare perdita di peso, atrofia muscolare, diarrea, coagulopatie, cambiamenti del pelo e della pelle, anemia ed ipoproteinemia. Sono stati riportati anche casi, soprattutto nel gatto, in cui il malassorbimento, coinvolgendo specificatamente la vitamina K, ha dato origine a sanguinamenti diffusi tipici dell'avvelenamento da dicumarinici (Edward et al., 1987; Perry et al., 1991).

SOSTANZE NUTRITIVE	SEGNI CLINICI POTENZIALI
<u>grassi</u>	diarrea, steatorrea, perdita di peso
<u>proteine</u>	perdita di peso, ipotrofia muscolare, edemi (ipoalbuminemia)
<u>carboidrati</u>	perdita di peso, diarrea, borborigmi aumentati, flatulenza
<u>cobalamina</u>	anoressia, cobalamina sierica diminuita, disfunzioni intestinali
<u>folati</u>	diarrea, cristalluria, anemia
<u>vitamina K</u>	coagulopatie (aumento del tempo di protrombina e/o del tempo di tromboplastina parziale attivata)
<u>vitamina A</u>	ipercheratosi, deficienza nelle funzioni immunitarie, cecità notturna
<u>vitamina D</u>	osteomalacia
<u>vitamina E</u>	degenerazione della retina, miopia, mielopatia, anemia emolitica (indotta dall'ossidazione)
<u>calcio</u>	ipocalcemia, tetania (molto rara)
<u>zinco</u>	anoressia, dermatosi zinco responsiva
<u>ferro</u>	anemia (aumento dell'RDW, ipocromasia, microcitosi)

Tabella 4.3 Possibili carenze dovute al malassorbimento (modificata da Williams, 2005).

Il malassorbimento dei grassi causa un incremento nell'assorbimento di ossalati dalla dieta. Normalmente l'assorbimento degli ossalati è limitato dalla loro precipitazione con il calcio in un sale insolubile, ma poiché il malassorbimento dei grassi risulta in una chelazione del calcio dietetico con gli acidi grassi rimasti nel lume, l'ossalato resta in forma solubile e viene assorbito dal colon (la cui permeabilità, tra l'altro, è aumentata dall'azione degli acidi biliari e degli acidi grassi sulla mucosa). L'iper-ossalaturia che ne deriva può portare alla cristalluria e talvolta all'urolitiasi (Williams, 2005).

DEFICIENZE DELLA FUNZIONE PREMUCOSALE (MALASSORBIMENTO INTRALUMINALE)

Insufficiente attività degli enzimi pancreatici

La secrezione esocrina del pancreas è fondamentale per un'ottimale digestione dell'alimento e da ciò è facile dedurre come una qualsiasi alterazione dell'attività enzimatica pancreatica porti inevitabilmente al malassorbimento. Tali alterazioni possono consistere in una sintesi insufficiente (Insufficienza Pancreatica Esocrina, EPI), in un'inadeguata secrezione (in corso di gravi enteropatie per carenza del secretagogo pancreatico) o in un'inattivazione più o meno diretta degli enzimi a livello endoluminale (tabella 4.4) (Williams, 2005).

FATTORI CHE DIMINUISCONO L'ATTIVITÀ ENZIMATICA PANCREATICA	CAUSE
<u>ridotta sintesi</u>	atrofia acinare pancreatica pancreatite cronica neoplasie (pancreatiche o extrapancreatiche) deficienza enzimatica congenita
<u>ridotta secrezione</u>	diminuzione nel rilascio del secretagogo in corso di gravi enteropatie
<u>ridotta attivazione dello zimogeno</u>	deficienza dell'enteropeptidasi (ipotetica in cane e gatto)
<u>diminuzione dei cofattori enzimatici</u>	deficienza dei sali biliari deficienza delle co-lipasi
<u>aumentata degradazione enzimatica</u>	sovracrescita batterica del piccolo intestino (secondaria)
<u>inattivazione o denaturazione enzimatica</u>	ipersecrezione acida gastrica

Tabella 4.4 Fattori che diminuiscono l'attività enzimatica del pancreas (modificata da Williams 2005).

Insufficienza dei sali biliari

La normale digestione e l'assorbimento dei grassi dietetici dipendono da un'adeguata secrezione di bile. Gli acidi biliari partecipano all'emulsione dei grassi, all'attivazione (insieme con la colipasi) della lipasi pancreatica, e alla formazione delle micelle che facilitano il trasporto alla mucosa enterica dei prodotti della digestione dei grassi (Turnberg et al, 1993; Williams, 1996). L'insufficienza dei sali biliari si verifica nel caso in cui essi siano prodotti in quantità inadeguata, vengano persi perché non riassorbiti oppure subiscano modificazioni tali da renderli inabili alla formazione delle micelle.

DEFICIENTE SECREZIONE DI SALI BILIARI. L'assenza di sali biliari (che si verifica per ridotta sintesi o per impedimento meccanico all'escrezione) non determina un blocco completo nell'assorbimento dei grassi e la steatorrea che si viene a creare è generalmente meno drammatica di quella che si riscontra in corso di insufficienza pancreatica esocrina; tuttavia le ostruzioni biliari intra ed extraepatiche sono in grado di provocare un malassorbimento da lieve a moderato (Riley et al. 1993; Williams, 1996).

Le possibili cause di ostruzione sono numerosissime: colecistite, colangioepatite, colelitiasi, forme neoplastiche di pancreas, intestino o linfonodi addominali, pancreatite acuta, ulcera gastrica o duodenale perforata, ascessi, migrazione erratica di larve parassitarie, corpi estranei ecc.. Un'ostruzione completa del sistema biliare può esitare non solo in un ittero sistemico dovuto all'iperbilirubinemia, ma anche in un pallore acolico delle feci causato dalla mancanza di pigmenti biliari nel lume enterico, poiché essi rappresentano i precursori del pigmento fecale: lo stercobilinogeno. Per determinare la colorazione bruna delle feci non è necessaria che una piccola quantità di bile, quindi è facilmente comprensibile come le feci completamente acoliche si osservino solo nell'ostruzione biliare completa. Feci ipocoliche, invece, possono essere osservate non solo in corso di ostruzione parziale, ma anche in altre circostanze, come ad

esempio quando le proteine del latte rappresentano l'unico alimento fonte di azoto; in corso di terapie antibiotiche che, agendo sulla flora batterica, deprimono la produzione di stercobilinogeno; o nel caso della diarrea, dove l'alterazione della flora microbica si accompagna anche ad un transito accelerato del cibo nell'intestino (Williams, 2005).

Una riduzione della sintesi dei sali biliari ed un conseguente lieve malassorbimento (solitamente circoscritto alle vitamine liposolubili E e K, e difficilmente causa di steatorrea) si possono verificare anche in corso di patologie epatocellulari in assenza di ittero. Quando gli epatociti poi non sono in grado di riassorbire gli acidi biliari dal sangue portale, si può verificare una situazione piuttosto anomala in cui ad un'effettiva deficienza della concentrazione dei secreti epatici nel lume intestinale non si accompagna alcuna riduzione dei valori ematochimici di tali molecole (Williams, 2005).

È stato dimostrato che gli acidi biliari influenzano l'attivazione del tripsinogeno: ad una loro carenza si associa quindi anche una deficienza di tripsina (Williams, 2005).

DECONIUGAZIONE DEI SALI BILIARI. Il malassorbimento dei lipidi che si verifica in corso di sovracrescita batterica del piccolo intestino è essenzialmente dovuto alla deconiugazione degli acidi biliari operata dai batteri. Tali acidi, infatti, possono svolgere le loro azioni solo quando si trovano in forma coniugata (idrosolubile), ed in tale forma non vengono assorbiti dalla mucosa, potendo così restare all'interno del lume. Quando i batteri trasformano i sali nella forma deconiugata, questi si inattivano, diventano liposolubili, e vengono rapidamente assorbiti (Toskes et al., 1993; Williams, 1996). Gli acidi biliari deconiugati influenzano negativamente non solo l'assorbimento lipidico, ma parzialmente anche quello elettrolitico e monosaccaridico, nonché l'attività enzimatica dell'orletto a spazzola (Williams, 2005).

PRECIPITAZIONE DEI SALI BILIARI. Qualche farmaco, tra cui la neomicina, provoca la precipitazione dei sali biliari che li rende inefficaci nella formazione delle micelle (Williams, 2005).

PERDITA DI SALI BILIARI. I sali biliari coniugati sono solitamente riassorbiti attraverso un sistema di trasporto attivo, altamente specifico ed efficiente, presente in particolare nell'ileo. Attraverso questa via essi entrano nel circolo enteroepatico, meccanismo che consente all'organismo di mantenerne un'adeguata concentrazione a livello luminale, nonostante il pool totale di acidi biliari di un individuo sia alquanto esiguo. Quando sussistono severe patologie a carico dell'ileo (o dopo resezioni di ampi tratti di esso), questo assorbimento viene meno e, poiché il fegato possiede limitate capacità nella sintesi degli acidi biliari, ciò porta inevitabilmente all'abbassamento della loro concentrazione ematica ed intestinale e quindi alla diarrea (Williams, 2005).

SOVRACRESCITA BATTERICA DEL PICCOLO INTESTINO E DIARREA ANTIBIOTICO-RESPONSIVA

Il concetto di sovracrescita batterica del piccolo intestino (in inglese Small Intestinal Bacterial Overgrowth - SIBO) descrive una sindrome, riconosciuta nell'uomo ma dubbia nel cane e nel gatto (Tams, 2003), caratterizzata dalla proliferazione di un numero anormale di batteri all'interno del lume del piccolo intestino (German et al., 2003; Tams, 2003). La microflora interessata da questa crescita anomala può includere sia specie normalmente presenti nel piccolo intestino, sia specie ad esso completamente estranee (Tams, 2003).

Le specie batteriche più comunemente isolate nella porzione prossimale del piccolo intestino dei carnivori domestici includono *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli*, *Clostridium* spp. e *Bacterioides* spp.. Il numero di batteri per ml di succo duodenale nel gatto va da 10^2 a 10^8 UFC/mL, mentre per quanto riguarda la specie canina, tale valore non è ancora

stato consensualmente stabilito. Fino a non molti anni fa, il limite massimo per il cane veniva considerato 10^4 - 10^5 UFC/mL (Williams, 1996), ma recentemente alcuni studi hanno riscontrato in soggetti sani un numero di batteri per mL anche maggiore di 10^9 (German (a), 2005), fatto che ha rimesso in discussione l'intero concetto alla base di tale sindrome.

L'opinione recente ed autorevole di Williams è quella di considerare la SIBO come “un segno di sottostante malattia intestinale, più che una diagnosi”, poiché svariati sono i processi fisiopatologici intestinali che concorrono alla regolazione del numero di batteri presente nel duodeno. Tra essi, i più importanti sono rappresentati dalla secrezione acida gastrica, dai fattori antibatterici contenuti nel succo pancreatico e nella bile, dalla disponibilità di substrato, e, in più larga misura, dai movimenti peristaltici gastroenterici e dalla funzionalità della valvola ileocolica (Williams, 1996; German (a), 2005; Hall et al., 2005).

Attualmente viene considerato più appropriato definire nel cane due distinte condizioni: la SIBO secondaria, dovuta ad una documentata patologia intestinale sottostante, e la diarrea antibiotico-responsiva (*Antibiotic-Responsive Diarrhoea*, ARD), patologia idiopatica il cui unico dato certo è appunto la buona risposta alla terapia antibiotica (German (a), 2005; German (b), 2005).

Nonostante la maggior parte degli Autori concordi nell'affermare che la SIBO sia assente nel gatto (Tams, 2003), Hall e German citano in tale specie la possibile esistenza della forma secondaria, mentre negano che sia mai stata documentata una forma antibiotico-responsiva idiopatica assimilabile a quella che colpisce i giovani Pastori Tedeschi (Hall et al., 2005).

Eziologia e fisiopatologia

SOVRACRESCITA BATTERICA DEL PICCOLO INTESTINO (SECONDARIA). Le potenziali cause di SIBO sono numerose (tabella 4.5) e devono essere adeguatamente indagate al fine di stabilire un approccio terapeutico mirato (German

(a), 2005). In generale si può sospettare a buona ragione che un soggetto presenti sovracrescita batterica secondaria quando viene colpito da (German (b), 2005):

- malattie che risultano in un eccesso di substrato a livello del piccolo intestino (insufficienza pancreatica esocrina, turbe della motilità, ecc.);
- malattie che compromettono la *clearance* batterica (ad es. ostruzioni parziali o turbe della motilità);
- danneggiamento morfologico o funzionale della mucosa (ad es. IBD).

PATOLOGIE CHE CAUSANO SIBO SECONDARIA NEL CANE

<u>diminuita produzione acida gastrica (acloridia)</u>	spontanea (es. gastrite atrofica) iatrogena (es. farmaci antiacidi, resezione chirurgica)
<u>aumento del substrato nel piccolo intestino</u>	insufficienza pancreatica esocrina disordini che causano malassorbimento turbe della motilità
<u>ostruzioni parziali</u>	intussuscezione cronica neoplasie corpi estranei
<u>disordini anatomici</u>	resezione chirurgica della valvola ileocolica
<u>disordini della motilità</u>	idiopatici secondari: <ul style="list-style-type: none">➤ ipotiroidismo➤ disordini elettrolitici➤ chirurgia intestinale➤ sepsi➤ peritonite

Tabella 4.5 Patologie che causano SIBO secondaria nel cane (modificata da German (a), 2005).

La fisiopatologie della SIBO è molto complessa e coinvolge tanto gli effetti intraluminali della proliferazione batterica quanto il danno diretto arrecato da quest'ultima all'epitelio mucosale. I meccanismi fisiopatologici che potenzialmente potrebbero essere in gioco nell'interazione tra i batteri e l'ospite sono diversi e possono includere il danno inflitto agli enzimi e alle proteine carriers dell'orletto a

spazzola, la secrezione di enterotossine, la deconiugazione degli acidi biliari, l'idrossilazione degli acidi grassi e la competizione per i nutrienti (German (b), 2005; Williams, 1996).

Molte specie di batteri, particolarmente i gram negativi aerobi ed anaerobi obbligati, sono in vera e propria competizione con l'ospite per l'assimilazione della cobalamina, di cui ostacolano l'assorbimento da parte degli enterociti. Il reperto di diminuite concentrazioni ematiche di tale vitamina, quindi, può essere a buon titolo considerato indicativo di SIBO. Un caso diametralmente opposto è quello del folato, che in caso di SIBO viene prodotto dai batteri in maggiori quantità e viene assorbito dall'ospite, nel cui sangue aumenta considerevolmente la propria concentrazione.

Il metabolismo batterico può provocare la presenza di una serie di composti tossici all'interno del lume intestinale. Tali sostanze (enzimi batterici come proteasi e glucosidasi, acidi biliari non coniugati, etanolo, enterotossine ed endotossine) espletano la propria tossicità sia direttamente sugli enterociti che sugli epatociti raggiunti tramite il circolo portale, contribuendo così ad aggravare il malassorbimento e a stimolare la diarrea (Williams, 1996).

La competizione batterica per alcuni nutrienti, la diminuita attività degli enzimi dell'orletto enzimatico e il danno alle proteine di trasporto sono i meccanismi fondamentali con cui, durante la SIBO, si realizza il malassorbimento di grassi, vitamine liposolubili, carboidrati e proteine. L'enteropatia proteinodisperdente che si instaura contribuisce alla progressiva deplezione dei composti proteici, all'atrofia muscolare e all'eventuale ipoproteinemia. I peptidi e gli aminoacidi non assorbiti vengono sfruttati dai batteri per il proprio metabolismo, e l'azoto, convertito in urea, non è più utilizzabile per l'organismo ospite che lo espelle con le urine (Williams, 1996).

DIARREA ANTIBIOTICO-RESPONSIVA (IDIOPATICA). Per quanto concerne la diarrea antibiotico-responsiva (ADR), essa è stata osservata principalmente in giovani Pastori Tedeschi, anche se può colpire cani di qualsiasi razza. Né la causa né eventuali fattori predisponenti sono ancora stati determinati, sebbene sia stata

suggerita un'associazione con una deficienza od un'alterazione nella produzione di IgA, che si ritrovano in concentrazioni basse anche nelle feci e nel succo duodenale, mentre le plasmacellule IgA secernenti sieriche appaiono aumentate (German et al., 2003; German (a), 2005).

In generale, questi sono i possibili meccanismi patogenetici ritenuti in grado di determinare, da soli o in associazione tra loro, la diarrea antibiotico-responsiva (German (b), 2005):

- difetti nella barriera mucosale;
- risposta immunitaria aberrante;
- cambiamenti qualitativi nella flora intestinale.

Recenti studi immunoistochimici sulla popolazione immunitaria duodenale di cani affetti da diarrea antibiotico-responsiva hanno dimostrato che, nonostante gli esigui cambiamenti istologici, in corso di tale patologia si assiste ad un aumento nella lamina propria delle cellule CD4⁺ e ad un'incrementata espressione del mRNA che codifica per molte citochine, particolarmente per il TNF α e il TGF β , ma anche per l'IL-10 e per l'INF γ (nei soggetti con popolazione batterica duodenale aumentata). Questi dati suggeriscono che la patogenesi della malattia possa essere su base immunitaria, e che si verifichi una rottura della tolleranza mucosale nei confronti della normale flora microbica (German (b), 2005; German et al., 2003; German (a), 2005).

Poiché in base a quanto detto precedentemente non è dimostrabile che vi sia un effettivo aumento della flora microbica, tale patologia primaria ha assunto il nome di diarrea antibiotico-responsiva (Hall et al., 2005), in base alla constatazione di come un trattamento antibiotico possa portare, con meccanismi ancora poco chiari, alla completa remissione della sintomatologia. Studi recenti hanno infatti dimostrato che Pastori Tedeschi colpiti da diarrea antibiotico-responsiva e trattati con ossitetraciclina mostravano non solo una guarigione clinica, ma anche una riduzione nell'espressione del mRNA per il TNF α e il TGF β . Il numero dei batteri duodenali, però, non risultava diminuito, né nella popolazione anaerobia, né in quella totale.

Questo fatto implica che un'azione sterilizzatrice intestinale da parte degli antibiotici è improbabile, sebbene essi sembrano in grado di determinare una pressione selettiva sui batteri che incoraggerebbe la proliferazione delle specie non patogene. Un altro potenziale meccanismo d'azione degli antibiotici potrebbe essere riferibile alle loro proprietà immunomodulatrici e alla loro capacità di restaurare una normale permeabilità della mucosa (German et al., 2003; German (a), 2005).

Un'altra ipotesi eziologica proposta per la diarrea antibiotico-responsiva, e che giustificherebbe la risposta agli antibiotici, consiste nella presenza di un agente infettivo occulto (ad esempio *E. coli* enteropatogeno (German (b), 2005; German et al., 2003; German (a), 2005) o *Clostridium* spp. (German (a), 2005)), la cui infezione sarebbe facilitata dalla deficienza di IgA (German et al., 2003).

Segni clinici

Entrambe le sindromi provocano nel cane una diarrea del piccolo intestino (più o meno intermittente), con o senza perdita di peso o difficoltà di crescita (German (b), 2005; German (a), 2005). Altri possibili segni clinici sono rappresentati dalle alterazioni dell'appetito (anoressia, disoressia, polifagia, coprofagia o pica), dal vomito, dall'aumento di borborigmi e flatulenza e da una condizione di disagio addominale (German (a), 2005; German (b), 2005). Nel caso della SIBO secondaria, possono essere osservati sintomi relativi alla causa predisponente la sovracrescita batterica (come il vomito nel caso di un'ostruzione parziale). La steatorrea può essere presente, ma generalmente in maniera lieve o moderata (Williams, 1996).

DEFICIENZA DELLE FUNZIONI MUCOSALI (MALASSORBIMENTO MUCOSALE)

È importante ricordare che le patologie a carico della mucosa del piccolo intestino risultano in una mancata digestione e quindi in un deficitario assorbimento dei nutrienti. I meccanismi con cui ciò si verifica sono multifattoriali, ma molto

probabilmente coinvolgono in larga misura la sintesi ridotta o l'aumentata degradazione delle carboidrasi e delle peptidasi dell'orletto a spazzola. Altri fattori che influiscono negativamente su digestione ed assorbimento sono la riduzione di villi e microvilli, il danno subito dalle proteine carriers di membrana degli enterociti, e, marginalmente, l'interferenza con il meccanismo riflesso che coordina la secrezione pancreatica e biliare e lo svuotamento gastrico (Williams, 2005; Williams 1996).

Eziologia e fisiopatologia

Le più comuni cause di malassorbimento cronico nel cane e nel gatto sono rappresentate dalle enteriti croniche idiopatiche, ma talvolta possono essere chiamate in causa anche la SIBO (o l'ADR), l'intolleranza alimentare, forme neoplastiche (linfosarcoma intestinale), resezioni chirurgiche di ampi tratti di intestino, infezioni micotiche e parassitosi (ad esempio la giardiasi) (Williams, 2005).

PERDITA DEGLI ENZIMI DELL'ORLETTO A SPAZZOLA. Gli enzimi dell'orletto a spazzola possono risultare deficitari in seguito ad enteriti sia acute che croniche. La riduzione delle disaccaridasi (maltasi, saccarasi e lattasi) può essere notevole e si riscontra in corso di enteriti infettive, tossiche, idiopatiche e neoplastiche, nella linfangectasia, nella SIBO associata ad insufficienza pancreatica esocrina e nell'atrofia idiopatica dei villi. Il deficit enzimatico si verifica secondo diverse modalità: ridotta sintesi, accelerata distruzione intraluminale (come avviene ad esempio nella SIBO) o insufficienza maturità secretiva degli enterociti soggetti ad un turnover troppo intenso (Guilford et al. (b), 1996). Nella specie umana è segnalata anche la carenza congenita di tali enzimi, eventualità che non sembra riguardare i carnivori domestici (Hall, 2002; Guilford et al.(b), 1996), eccetto lo Schnauzer gigante, in cui è stata documentata un difetto specifico nel recettore ileale per i complessi cobalamina-IF (che causa una carenza di cobalamina associata ad inappetenza, mancato accrescimento, neutropenia ed anemia, ma senza segni

gastroenterici specifici) ed il Bull Terrier, in cui l'acrodermatite letale è associata al malassorbimento dello zinco (Hall, 2002).

Gli zuccheri non assorbiti contribuiscono ad una ritenzione osmotica di acqua nel lume colico causando così una diarrea che fortunatamente non è mai severa, poiché una gran quantità di carboidrati viene comunque utilizzata dai batteri per il proprio fabbisogno. Contrariamente a quanto accade per la maltasi, che solitamente resta inalterata, l'enzima la cui azione subisce maggiori danni in corso di enteriti acquisite è sicuramente la lattasi, fatto questo che spiega la scarsa tolleranza dei pazienti enteritici nei confronti degli alimenti a base di latte (Williams, 1996).

RIDUZIONE DELLA SUPERFICIE ASSORBENTE DELLA MUCOSA. Una riduzione dell'area di mucosa deputata all'assorbimento è una delle principali cause di malassorbimento, sia acuto che cronico. Le tossine ed i metaboliti batterici, i metaboliti degli acidi biliari, eventuali infestazioni parassitarie e le reazioni immunitarie ad antigeni batterici od alimentari sono tutti fattori che possono entrare in causa nel determinare tale perdita di superficie assorbente, sia mediante una diretta azione tossica sui villi, sia attraverso fenomeni immunomediati (Williams, 1996).

PERDITA DI SPECIFICI MECCANISMI DI TRASPORTO. È stata segnalata in alcuni soggetti l'assenza congenita di specifici sistemi di trasporto, che determina il malassorbimento (e talvolta stati patologici dovuti alla deficienza) della sostanza non captata, solitamente una vitamina, un particolare aminoacido od un sale minerale (Williams, 1996; Riley et al., 1993).

DISTRUZIONE DELLA LAMINA PROPRIA. La struttura della lamina propria è di fondamentale importanza nell'assorbimento delle sostanze nutritive. Essa è costituita da una fine trama connettivale e da una ricca rete vascolare adiacente le cellule mucosali e le patologie che la colpiscono possono essere caratterizzate da un infiltrazione di cellule infiammatorie (linfociti, plasmacellule, neutrofilo, macrofagi, istiociti, eosinofili, basofili, mastociti) o di cellule neoplastiche (linfoma intestinale), da una fibrosi o dall'accumulo di liquidi. Questi fenomeni portano alla

creazione di una barriera tra enterociti e letto vascolare, ma, salvo che nelle forme neoplastiche, solitamente rappresentano un meccanismo di importanza secondaria nella patogenesi del malassorbimento (Williams, 1996).

ENTEROPATIA PROTEINO-DISPERDENTE

L'enteropatia proteino-disperdente (Protein-Losing Enteropathy - PLE) è caratterizzata dalla perdita di proteine plasmatiche all'interno del lume intestinale. Essa si verifica in associazione a numerose patologie gastrointestinali o sistemiche, come le IBD idiopatiche, le neoplasie gastriche, la presenza di corpi estranei, l'intussuscezione, la SIBO, alcune forme parassitarie e micotiche, le enteriti acute (infettive od idiopatiche), la linfangectasia intestinale e le patologie immunomediate ed allergiche (tabella 4.6). Il meccanismo con cui si verifica la perdita proteica può essere correlato alla flogosi o all'erosione della barriera mucosale, oppure a patologie (acquisite o congenite) a carico del sistema linfatico e/o di quello vascolare (Williams, 1996).

L'enteropatia proteino-disperdente può colpire animali di qualsiasi razza, ma particolare predisposizione, nel cane, è stata segnalata nel Yorkshire Terriers, nel Soft Coated Wheaten Terrier, nel Lundheund e nel Rottweiler (Tams, 2003).

Le proteine perse nell'enteropatia proteino-disperdente provengono dalla vascolarizzazione mucosale o dallo spazio interstiziale, anche in assenza di danni evidenti alla morfologia della mucosa. Normalmente circa un terzo delle proteine plasmatiche è contenuto nello spazio interstiziale, mentre il resto si trova nel letto ematico, ma i capillari intestinali sono dotati di grandi fenestrature che consentono alle macromolecole di spostarsi facilmente dal plasma all'interstizio. È proprio da quest'ultimo comparto che, in corso di patologie a carico della barriera mucosale, si verifica una perdita proteica che coinvolge in ugual misura albumina e globuline, risultando in una pan-ipoproteinemia che rende possibile una diagnosi differenziale con l'ipoalbuminemia causata da patologie epatiche e renali (Williams, 1996).

In corso di linfangectasia, la stasi e la conseguente ipertensione del circolo linfatico che si vengono a creare determinano una perdita nel lume intestinale e nella cavità addominale di linfociti T, proteine e chilomicroni (Tams, 2003). All'ipoproteinemia sopra descritta, si viene quindi ad aggiungere una condizione di linfopenia, caratteristica tipica della linfangectasia ma troppo aspecifica per essere utile nella diagnosi differenziale con le altre cause di enteropatia proteino-disperdente.

DISORDINI ASSOCIATI A PLE	
<u>ulcerazioni gastrointestinali</u>	carcinoma o linfoma gastrico gastrite/enterite ulcerativa corpi estranei cronici intussuscezione gastroenteriti parassitarie neoplasia intestinale farmaci/tossici
<u>infiammazione gastrointestinale</u>	gastrite/enterite linfoplasmocitaria gastrite/enterite eosinofilica enterite granulomatosa istoplasmosi ficomicosi enterite acuta virale/batterica (es <i>Parvovirus e Salmonella spp.</i>)
<u>disordini del sistema emolinfatico intestinale</u>	linfangectasia intestinale primaria infiltrazione linfatica neoplastica insufficienza cardiaca congestizia vasculiti
<u>disordini senza ulcerazione o flogosi</u>	SIBO LES (Lupus Eritematoso Sistemico) parassitismo enterico (giardiasi) ipertensione portale

Tabella 4.6 Disordini associati ad enteropatia proteino-disperdente (modificata da Williams, 2005 e Williams, 1996).

LINFANGECTASIA INTESTINALE PRIMARIA. Questo disordine intestinale congenito emerge come conseguenza di un'anomalia idiopatica del drenaggio linfatico, e, sebbene sia caratteristico del Lundehund, colpisce anche cani

appartenenti a razze diverse. In qualche caso, le anomalie del sistema linfatico non sono confinate all'intestino, ma riflettono un'alterazione sistemica nell'organogenesi di tale rete vascolare (German (b), 2005; Williams, 1996).

LINFANGECTASIA INTESTINALE SECONDARIA. La stasi linfatica che si verifica negli animali adulti è comunemente associata a lesioni ostruttive granulomatose dei vasi linfatici, non solo a carico dell'intestino, ma talvolta anche in altri organi come il fegato (German (b), 2005; Tams, 2003; Williams, 1996). È stato ipotizzato che questa patologia, apparentemente acquisita, sia in realtà su basi congenite: la fuoriuscita (causata da un'anomalia ereditaria) dei chilomicroni con la linfa indurrebbe una risposta infiammatoria granulomatosa, la quale, a sua volta, peggiorerebbe ulteriormente il circolo linfatico (Tams, 2003; Williams, 1996). La flogosi granulomatosa ostruttiva non è però l'unica causa possibile di linfangectasia secondaria: la stasi linfatica, infatti, può verificarsi anche a causa di: ipertensione venosa nel sito in cui i vasi linfatici si riversano nella circolazione sanguigna (come accade in corso di insufficienza cardiaca congestizia o in alcuni casi di pericardite); ostruzione extramurale o infiltrazione (infiammatoria, fibrotica o neoplastica) dei vasi linfatici; ostruzione del dotto toracico (German (b), 2005; Tams, 2003; Williams, 1996).

SEGNI CLINICI DELL'ENTEROPATIA PROTEINO-DISPERDENTE. Gli animali affetti da enteropatia proteino-disperdente mostrano costantemente perdita di peso (atrofia muscolare e diminuzione del grasso corporeo), e spesso, ma non sempre, manifestano vomito e diarrea (da acquosa a semisolida, persistente o intermittente). Possono comparire anche sintomi riferibili alla causa sottostante l'enteropatia, e un esame fisico accurato del paziente può rivelare aumento di spessore delle anse intestinali, masse addominali o anomalie cardiache. Quando l'ipoalbuminemia si fa severa (generalmente al di sotto di 1 g/dL) si possono riscontrare ascite, edemi e/o dispnea (dovuta all'idrotorace) (German (b), 2005; Tams, 2003; Williams, 1996).

ENTEROPATIA PROTEINO-DISPERDENTE E NEFROPATIA PROTEINO-DISPERDENTE DEL *SOFT COATED WHEATEN TERRIER*

Unicamente nella razza *Soft Coated Wheaten Terrier* è stata recentemente identificata una sindrome in cui gli animali colpiti presentano segni di enteropatia proteino-disperdente, di nefropatia proteino-disperdente o entrambi. Questa malattia, data la particolarità di colpire solo una razza e soprattutto determinate linee di sangue, è sicuramente su base genetica, anche se il meccanismo della sua ereditabilità è ancora sconosciuto (German (b), 2005; German et al., 2003).

Le lesioni istologiche intestinali che si riscontrano in corso di tale sindrome sono quelle caratteristiche delle IBD idiopatiche (infiltrato di cellule infiammatorie, decapitazione dei villi ed erosione dell'epitelio) associate ad una dilatazione dei vasi linfatici presenti nella lamina propria e nella sottomucosa. L'infiltrato flogistico è solitamente costituito da linfociti e plasmacellule, ma neutrofili ed eosinofili sono spesso presenti, ed occasionalmente possono rappresentare la componente infiammatoria predominante (German et al., 2003).

L'eziopatogenesi della sindrome del *Soft Coated Wheaten Terrier* è ancora sconosciuta, sebbene sia stato ipotizzato che la sua origine possa essere legata all'ipersensibilità alimentare, forse al glutine (Hall et al., 2005; German et al., 2003).

ENTEROPATIA DA SENSIBILITÀ AL GLUTINE NEL SETTER IRLANDESE

L'enteropatia da sensibilità al glutine è una patologia del piccolo intestino segnalata nel Setter Irlandese, causata dall'esposizione dei soggetti ad una dieta contenente grano. Si tratta di una condizione che riconosce una netta familiarità, probabilmente legata ad un gene autosomico recessivo, e, contrariamente alla celiachia umana, non è correlata ai geni MHC DQA e DQB. Questa patologia, inoltre, in alcuni animali è stranamente dipendente dall'età: è infatti possibile che

un soggetto che ha manifestato una sensibilità al glutine da giovane, una volta adulto non presenti più una risposta aberrante a questa molecola. Il meccanismo con cui tale fenomeno si verifica non è ancora stato chiarito (Hall et al., 2005; German et al., 2003).

Le lesioni istologiche del piccolo intestino includono l'atrofia dei villi, l'aumento dei linfociti intraepiteliali ed una variabile infiltrazione flogistica della lamina propria. Nei cani colpiti è stata dimostrata anche un'aumentata permeabilità intestinale che precede lo sviluppo della malattia. Recenti studi immunoistochimici, poi, hanno rivelato un aumento nella lamina propria di linfociti T CD4⁺ ed CD3⁺ e una controversa diminuzione di linfociti CD8⁺. In pazienti affetti da tale patologia, infine, la somministrazione di glutine determina risposte immunitarie non solo mucosali, ma anche sistemiche, come l'innalzamento della concentrazione ematica delle IgA e l'incremento dei linfociti CD4⁺ e dei granulociti circolanti. Nonostante gli sforzi compiuti in merito, però, la precisa patogenesi di questa malattia resta ad oggi sconosciuta, non essendo essa del tutto assimilabile alla celiachia umana (German et al., 2003).

CAPITOLO 5: DIAGNOSTICA PER IMMAGINI NELLE GASTROENTERITI CRONICHE

INTRODUZIONE

In aggiunta all'esame fisico ed alla diagnostica di laboratorio, la radiologia, l'ecografia e l'endoscopia rappresentano mezzi diagnostici fondamentali, soprattutto nel caso di soggetti con sintomatologia gastroenterica cronica, in quanto consentono solitamente la localizzazione anatomica della patologia e forniscono la possibilità di un inquadramento eziopatogenetico, direttamente od indirettamente (es. tramite l'esecuzione di biopsie) (Gaschen, 2005).

RADIOLOGIA ED ECOGRAFIA GASTROINTESTINALE

Stomaco

Per quanto riguarda le cause primariamente gastriche di vomito cronico (tra cui forme infiammatorie, ulcere, forme neoplastiche, corpi estranei, polipi, ipertrofia pilorica e ritardato svuotamento gastrico), spesso per giungere ad una diagnosi è necessario effettuare sullo stesso paziente sia studi radiografici che esami ecografici ed endoscopici (Gaschen, 2005).

Lo spessore della parete gastrica viene comunemente associato al vomito cronico, ed il rilievo di uno spessore aumentato è probabilmente il più sovrastimato reperto radiografico. Mediante l'ecografia, invece, esso può essere indagato con più precisione, ed essere caratterizzato come focale o diffuso, concentrico o

asimmetrico. Le variazioni focali dello spessore sono generalmente riferibili a neoplasie, granulomi ed ulcere, mentre quelle diffuse sono più caratteristiche delle forme infiammatorie, anche se possono essere viste anche in corso di infiltrazione neoplastica. Lo spessore della parete gastrica viene considerato aumentato quando supera i 5 mm nel cane e i 3 mm nel gatto. Nel caso l'aumento coinvolga la parete antro-pilorica, tale ostruzione cronica può essere diagnosticata sia mediante l'esecuzione di un pasto opaco, sia mediante ecografia. La diagnosi di ritardato svuotamento gastrico può essere eseguita radiologicamente (mediante l'impiego di un mezzo di contrasto iodato o baritato, oppure delle BIPS, sfere di polietilene impregnate di bario) e talvolta ecograficamente, anche se il mezzo diagnostico d'elezione, ove disponibile, è rappresentato dalla radioscintigrafia gastrica (Gaschen, 2005). Nell'esecuzione del pasto opaco baritato, è necessario tener conto del fatto che l'infiammazione intestinale può ritardare lo svuotamento dello stomaco ed indurre così un'errata diagnosi di malattia gastrica. La somministrazione di bario, inoltre, può interferire con la possibilità di eseguire un'endoscopia per almeno 24 ore (Hall et al., 2002).

Il pasto opaco, l'ecografia e l'endoscopia sono mezzi diagnostici determinanti anche in caso di ulcera gastrica. Ecograficamente le ulcere benigne (visualizzate come un assottigliamento localizzato della parete con al suo interno un'area ispessita e talvolta del gas intrappolato nel fondo della lesione (O'Brien, 2005)) appaiono simili a quelle associate a neoplasia, la quale può essere facilmente diagnosticata per contrasto mediante studio radiografico quando il tessuto proliferativo si proietta nel lume pieno d'aria. Ben più difficili da diagnosticare radiologicamente sono le infiltrazioni diffuse della parete gastrica, mentre le neoplasie possono essere riconosciute ecograficamente poiché alterano lo spessore e la normale stratificazione della parete (Gaschen, 2005).

Una nuova e valida alternativa all'ecografia gastrica transaddominale è rappresentata dall'ecografia endoscopica, che consiste in un'endoscopia eseguita mediante l'utilizzo di un particolare strumento in grado di fornire immagini sia ottiche che ultrasonografiche della parete gastrointestinale nonché dei tessuti e degli

organi perigastrici. Queste due diverse modalità visive forniscono informazioni l'una all'altra complementari, ed hanno l'ulteriore vantaggio di essere ottenute nel corso di un'unica anestesia (Gaschen, 2005).

Intestino

La diarrea cronica dovuta a patologie primarie dell'intestino è una condizione piuttosto comune, sia nel cane che nel gatto. Nei pazienti che presentano diarrea cronica in assenza di vomito, i reperti radiologici sono spesso aspecifici, e gli studi contrastografici forniscono poche informazioni. Per indagare l'infiltrazione della parete intestinale, infatti, l'ecografia si dimostra superiore a tali metodi, permettendo la localizzazione della lesione, la valutazione dello spessore e della stratificazione della parete, e l'osservazione della motilità e dell'eventuale coinvolgimento dei linfonodi regionali (Gaschen, 2005).

L'infiltrazione diffusa della parete del piccolo intestino si verifica in corso di numerose patologie, tra cui le più comuni sono rappresentate da IBD idiopatiche, infezioni batteriche, allergie alimentari, sovracrescita batterica del piccolo intestino, enteropatie proteino-disperdenti e forme neoplastiche. L'ecografia permette la localizzazione della lesione e la valutazione del grado di infiltrazione, mediante l'osservazione delle alterazioni che essa comporta a carico dello spessore e della stratificazione gastrica. Come per lo stomaco, anche per l'intestino l'ecografia non consente una facile diagnosi delle forme neoplastiche, che ecograficamente presentano caratteristiche sovrapponibili a quelle di altre patologie, anche se, rispetto alle forme infiammatorie, sembrano determinare una maggior disarchitettura della stratificazione della parete (Gaschen, 2005; O'Brien, 2005). Quest'ultima osservazione, però, può al massimo indurre un sospetto, ma non è sufficiente ad emettere una diagnosi di neoplasia. Un aumento dello spessore dello strato muscolare nell'intestino del gatto, per esempio, può essere dovuto sia ad un infiltrato infiammatorio, sia ad uno neoplastico, od essere semplicemente il risultato di un'ipertrofia della muscolatura liscia. Analogamente, alcune patologie come

L'istoplasmosi e la criptococcosi portano alla formazione di una lesione infiltrativa localizzata, ecograficamente indistinguibile da una forma neoplastica. Per la differenziazione tra infiltrato neoplastico ed infiammatorio, quindi, risulterà indispensabile il ricorso ad indagini citologiche e/o istologiche (Gaschen, 2005). Il campionamento per tali esami può essere effettuato mediante ago aspirato ecoguidato della parete (se ispessita) e/o dei linfonodi regionali, oppure tramite biopsie endoscopiche, laparoscopiche o laparotomiche.

Nelle coliti croniche, gli studi radiologici in bianco difficilmente forniscono elementi diagnostici rilevanti. In tali patologie, anche il clisma opaco, sebbene in grado di svelare una moderata distensione del colon, l'eventuale aumento di spessore e le irregolarità della parete, nonché la presenza di ulcere mucosali o di stenosi luminali, possiede una scarsa sensibilità diagnostica. Anche l'ecografia del colon risulta poco utile, a causa del materiale fecale e degli imponenti accumuli gassosi presenti nel viscere, ciò nonostante essa permette di diagnosticare alcune importanti lesioni (masse, aumento di spessore della parete, linfadenopatia regionale) (Jergens et al., 2002; O'Brien, 2005). Il mezzo diagnostico d'elezione per le coliti croniche è rappresentato dall'endoscopia, che permette una caratterizzazione precisa della patologia e la sua differenziazione dalle altre comuni cause di diarrea cronica del grosso intestino (Guilford (c), 1996; O'Brien, 2005).

ENDOSCOPIA GASTROINTESTINALE

L'endoscopia gastrointestinale rappresenta una delle metodiche migliori per esaminare il tratto gastroenterico, poiché offre l'opportunità di valutare, anche se parzialmente, la motilità dei visceri, di visionare direttamente i tessuti e di effettuare dei prelievi biotipici, garantendo un accesso relativamente facile all'esofago, allo stomaco e all'intestino dell'animale (Tams (c), 1990). Tra gli svantaggi di questa metodica, i principali sono rappresentati dall'esigenza di un'anestesia totale e dall'impossibilità nel valutare tanto i linfonodi mesenterici,

quanto la parete gastrointestinale in tutto il suo spessore, nonché tutta la porzione del digiuno (Willard (b), 2002).

Esistono in commercio due tipologie di endoscopio: quello rigido, che è di più semplice utilizzo, di minore costo, e che permette l'esecuzione di biopsie eccellenti, e quello flessibile, che consente di esaminare molte strutture impossibili da raggiungere con gli endoscopi rigidi. Le apparecchiature necessarie sono comunque molto costose, ed è indispensabile esercitarsi per lungo tempo prima di riuscire ad impadronirsi della tecnica. Inoltre anche un operatore esperto, dotato di strumentazione eccellente, è limitato dall'impossibilità di avanzare lo strumento oltre una distanza definita. I campioni ottenuti mediante endoscopia, poi, hanno il limite di non essere sempre prelevati abbastanza profondamente da permettere la diagnosi delle lesioni della sottomucosa (Willard (b), 2002).

Gastroduodenoscopia

La gastroscopia permette, meglio della radiologia, di identificare anomalie della mucosa gastrica, ed è particolarmente indicata nei soggetti che presentano una sintomatologia di tipo cronico (superiore a due settimane). Essa si richiede in pazienti in cui vengono riferiti segni clinici di patologia gastrica, quali nausea, scialorrea, vomito, ematemesi, melena e anoressia. I disordini più comunemente diagnosticati includono gastriti croniche, erosioni gastriche superficiali, corpi estranei e disordini della motilità gastrica. La gastroscopia permette inoltre di diagnosticare con relativa facilità patologie più rare come ulcere o neoplasie gastriche, nonché di valutare eventuali ipertrofie a carico del canale antro-pilorico (Tams (b), 1990) e di svelare la presenza di parassiti quale *Physaloptera* (Willard (b), 2002).

In pazienti con disordini cronici del tratto gastroenterico prossimale, la gastroscopia può essere effettuata in concomitanza ad esofagoscopia e duodenoscopia: in questo caso si parla quindi di esofago-gastro-duodenoscopia (EGD) (Tams (b), 1990). Oltrepassato il piloro, si riesce infatti a valutare il duodeno

fino alla sua porzione discendente, e, nei gatti e nei cani di piccola taglia, è possibile arrivare anche fino al digiuno (Tams (a), 1990).

L'esame endoscopico e i prelievi biotipici del duodeno sono procedure meno invasive della laparotomia esplorativa o della laparoscopia, e rappresentano il mezzo diagnostico d'elezione per la diarrea cronica del piccolo intestino, il cui quadro può essere completato con una valutazione dell'ileo effettuabile tramite colonscopia. La duodenoscopia è indicata nei soggetti che presentano perdita di peso, aumento del volume totale delle feci, frequenza della defecazione da normale a moderatamente aumentata e/o melena. Questa procedura rappresenta poi il mezzo diagnostico d'elezione in caso di IBD idiopatiche (Leib (b), 1995).

Le anomalie della mucosa che la gastroduodenoscopia può mettere in evidenza includono: ipertrofia, atrofia, aumento della granulosità e della friabilità della mucosa, iperemia, erosioni o ulcere, masse, parassiti o vasi chiliferi ectasici. In presenza di tali alterazioni è opportuno eseguire numerosi campionamenti biotipici in corrispondenza delle lesioni, mentre se non vi sono rilievi macroscopici evidenti si provvederà a prelevare campioni in diverse aree della mucosa. Tali campioni di tessuto potranno essere destinati all'istologia ed eventualmente anche utilizzati per allestire più vetrini per l'interpretazione citologica (Leib (b), 1995).

Colonscopia

La colonscopia rappresenta una procedura fondamentale nel piano diagnostico in pazienti con problemi quali diarrea cronica del grosso intestino, costipazione, tenesmo, dischezia o ematochezia; inoltre essa è utilizzata efficacemente nel monitoraggio terapeutico di patologie infiammatorie e neoplastiche.

L'indicazione più comune per effettuare una colonscopia è la diarrea cronica del grosso intestino, che si manifesta con defecazioni frequenti di piccoli volumi fecali, tenesmo, ematochezia ed eccesso di muco, raramente con perdita di peso (Leib (a), 1995). La diagnostica endoscopica è poi particolarmente indicata nei soggetti i cui disturbi cronici del crasso siano refrattari alla terapia dietetica,

antibatterica ed antielmintica. Rispetto all'esame radiografico del colon, in bianco o con mezzo di contrasto, l'endoscopia è più sensibile e definitiva, e di costo pari o inferiore (Willard (b), 2002).

Durante l'esame endoscopico sarà opportuno effettuare biopsie in prossimità di eventuali lesioni e nelle seguenti aree: cieco, colon ascendente, colon trasverso e, soprattutto, prelievi multipli al colon discendente, la sede più frequente di patologie del grosso intestino nei carnivori domestici.

La mucosa normale del colon si presenta di color rosa pallido, liscia e lucida e può lasciare intravedere la sottile rete vascolare submucosale. Nel retto e nell'area ciecale, inoltre, possono essere rinvenuti follicoli linfoidi del diametro di 1-3 mm. L'iperemia può essere una risposta fisiologica a clisteri con acqua calda, al trauma diretto dell'endoscopio o all'afflusso di sangue condizionato dalla posizione del paziente in anestesia. Le anomalie mucosali includono: aumentata granulosità e friabilità, erosioni e ulcere; possono inoltre essere presenti masse intramurali. I vasi submucosali possono essere "oscurati" dalla presenza di edema o di infiltrato infiammatorio ed il lume può essere modificato da restringimenti (Leib (a), 1995).

Ileoscopia

L'ileoscopia viene effettuata solitamente nel cane con diarrea, ma talvolta anche nel gatto con vomito e diarrea. Essa necessita dell'impiego di un endoscopio flessibile ed in una pulizia completa del colon per visualizzare la valvola ileocolica. È molto difficile, se non quasi impossibile, entrare nell'ileo della maggior parte dei gatti (per la misura), ma spesso si può penetrare con la pinza da biopsia la valvola, ed effettuare biopsie alla cieca della mucosa ileale (Willard (b), 2002), avendo l'accortezza di effettuare questa procedura più volte e a distanze diverse dalla valvola, al fine di raccogliere campioni quanto più possibile rappresentativi (Simpson (a), 2005).

Attualmente l'ileoscopia non è ancora considerata utile come la gastroduodenoscopia o la colonscopia per la diagnosi delle affezioni intestinali, sebbene il suo contributo sia stato talvolta prezioso (Willard (b), 2002).

CAPITOLO 6: DIAGNOSTICA DI LABORATORIO NELLE GASTROENTERITI CRONICHE

INTRODUZIONE

Le gastroenteriti croniche sono patologie complesse e che necessitano non solo di una raccolta anamnestica e di un esame fisico adeguati (vedi capitolo 1), ma anche del supporto della diagnostica di laboratorio, spesso indispensabile per la formulazione di una corretta diagnosi e per l'impostazione di un efficace protocollo terapeutico. Nel presente capitolo verranno illustrati i mezzi diagnostici attualmente disponibili in gastroenterologia veterinaria e verrà discusso l'approccio diagnostico ai pazienti affetti da gastroenterite cronica.

MINIMUM DATABASE

Poiché i test indicati nell'approccio ai pazienti che manifestano sintomatologia gastrointestinale cronica sono numerosissimi, si rende necessario procedere per gradi, cominciando con l'esecuzione di un *minimum database* che comprende:

- Esame delle feci
- Emogramma
- Profilo biochimico sierico di base
- Esame delle urine

Tali esami vengono eseguiti essenzialmente allo scopo di escludere cause extraintestinali di malattia e di appurare lo stato di idratazione dell'animale, ma

talvolta possono offrire anche utili informazioni sulla natura e la severità della patologia (Hall, 1999).

ESAME DELLE FECI

L'esame delle feci rappresenta un'indagine semplice e fondamentale nelle patologie croniche dell'apparato gastroenterico. Esso si compone di un esame macroscopico ed uno microscopico (a fresco e mediante metodi di arricchimento) del materiale fecale.

Esame macroscopico

L'aspetto delle feci conferma l'eventuale presenza di diarrea, e può fornire un'utile chiave di lettura nell'interpretazione della patologia, indirizzando il clinico sull'eventuale localizzazione della stessa. Come già illustrato in tabella 1.4, l'esame macroscopico del materiale fecale deve comprendere le valutazioni di: colore, consistenza, eventuale presenza di ematochezia, muco, materiale indigerito e/o steatorrea.

Esame microscopico a fresco

L'allestimento di un campione fecale a fresco è di semplice esecuzione: esso è infatti ottenibile anche utilizzando l'esigua quantità di feci che resta sul termometro. Tuttavia questo esame si è dimostrato poco sensibile e non può sostituire le tecniche di flottazione, anche se talvolta può essere utile per diagnosticare la strongilosi e l'amebiasi, o le infestazioni da tricocefali non individuate mediante flottazione. Se le feci sono molto fresche e lo striscio viene adeguatamente diluito con soluzione fisiologica, l'esame diretto può consentire l'identificazione di Giardia, anche se la sensibilità di questo metodo per tale parassita sembra essere circa la metà di quella della flottazione in solfato di zinco (Willard (b), 2002).

La presenza di un alto numero batteri spiraliformi molto mobili, inoltre, può indicare l'infezione da *Campylobacter* spp, ma la diagnosi dovrà essere confermata dalla coprocoltura (Matz et al., 2003).

Arricchimento per flottazione

L'esame delle feci per flottazione costituisce una procedura indicata per tutti i cani e i gatti affetti da patologie gastroenteriche o interessati da perdita di peso. La tecnica prevede generalmente l'impiego di soluzione concentrate di sale o di zucchero. Le prime sono solitamente le migliori; tuttavia, anch'esse, se non vengono allestite correttamente, non riescono a far affiorare le uova più pesanti (come quelle dei tricocefali). Inoltre le soluzioni saline concentrate possono alterare le cisti di Giardia, rendendone difficile l'identificazione. Per individuare le uova di nematodi e le cisti di Giardia la soluzione di solfato di zinco è probabilmente migliore di quelle zuccherine o saline, specialmente se le feci, dopo essere state miscelate alla soluzione, vengono centrifugate per favorire la separazione delle cisti dal materiale fecale. Alcuni parassiti possono poi produrre un numero relativamente ridotto di uova o cisti, o deporle periodicamente, rendendo così necessaria l'effettuazione di ripetuti esami delle feci prima di poter emettere la diagnosi. Tricocefali e Giardia sono probabilmente i parassiti più difficili da diagnosticare, proprio per queste ragioni.

Le uova dei cestodi appartenenti alle specie più diffuse nei cani e nei gatti sono contenute in proglottidi e generalmente non vengono evidenziate dalle tecniche di flottazione, mentre per i trematodi si rivelano più utili le tecniche di sedimentazione. La criptosporidiosi può invece essere diagnosticata (anche se con difficoltà) mediante flottazione, ma solo utilizzando un ingrandimento di almeno 100X (Willard (b), 2002).

Test immunologici fecali

Giardia spp e *Cryptosporidium* spp possono essere diagnosticate anche eseguendo sul campione fecale test ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) e test degli anticorpi immunoflorescenti, rivolti rispettivamente contro i trofozoiti (*Giardia*) o contro cisti ed oocisti (*Cryptosporidium*) (Matz et al., 2003).

Coltura fecale

La coprocoltura non rappresenta un esame gastroenterologico di routine né per il cane né per il gatto, sia per la rarità dell'isolamento di un patogeno, sia per la difficoltà nell'interpretazione del risultato. Talvolta, però, essa deve essere eseguita, soprattutto se l'anamnesi del soggetto riferisce l'esposizione a batteri patogeni, o se più individui dello stesso ambiente manifestano sintomatologia analoga. La coprocoltura è indicata, inoltre, in tutti quei casi in cui la clinica (diarrea emorragica, febbre, leucogramma infiammatorio), la citologia (vedi oltre) o l'istologia fanno sospettare che la diarrea sia associata ad un'infezione batterica. Si tratta generalmente, comunque, di casi acuti e solitamente gravi (Matz et al., 2003).

Sangue fecale

Le feci possono contenere quantità di sangue insufficienti a produrre un'evidente melena, ma che possono essere svelate mediante svariati test, qualitativi e quantitativi. Questi test hanno una scarsa applicazione in medicina veterinaria, dove vengono perlopiù usati per differenziare la melena da altre cause di pigmentazione scura delle feci, in modo da fornire un sospetto obiettivo di patologie ulcerative, infiammatorie o neoplastiche. Per alcuni di questi test è inoltre necessario che all'animale non venga somministrata carne nei tre giorni precedenti l'esame per evitare risultati falsamente positivi (Matz et al., 2003).

Citologia fecale e rettale

L'esame citologico delle feci e lo *scraping* della mucosa rettale possono essere d'aiuto nella diagnosi di disordini intestinali infiammatori, infettivi e neoplastici in pazienti con diarrea del grosso intestino.

Il rinvenimento di un gran numero di neutrofili con entrambe le tecniche è suggestivo di colite acuta, così come può verificarsi in corso di infezioni batteriche invasive. In tal caso, soprattutto se sussiste una concomitante ematochezia, è raccomandabile l'esecuzione di una coprocoltura. Lo *scraping* rettale può talvolta essere diagnostico, come nel caso del reperto di *Histoplasma* all'interno dei macrofagi o di *Giardia* (Matz et al., 2003).

EMOGRAMMA E VALUTAZIONE MORFOLOGICA DEGLI ELEMENTI CORPUSCOLATI DEL SANGUE

Alla luce di quanto riportato in bibliografia sull'associazione esistente tra anemia, trombocitopenia ed IBD (vedi capitolo 7), l'esecuzione di un emogramma, contestualmente alla valutazione dello striscio ematico, si impone in tutti i pazienti affetti da gastroenteriti croniche.

Di seguito sono riportate le principali alterazioni riscontrabili a carico degli elementi corpuscolati ematici in corso di flogosi cronica ed in corso delle anemie di cui è nota l'associazione con le IBD.

Per quanto concerne le manifestazioni ematologiche segnalate in letteratura in associazione con le IBD canine e feline, esse verranno discusse in dettaglio nel capitolo 7.

Impilamento eritrocitario

Si parla di impilamento quando nello striscio ematico gli eritrociti aderiscono tra loro, formando colonne simili a pile di monete (*rouleaux*). Questo fenomeno, considerato fisiologico in molte specie, tra cui il gatto, è di norma patologico nel

cane. Esso si verifica in corso di infiammazione, come conseguenza delle aumentate concentrazioni di fibrinogeno e di globuline. La formazione di *rouleaux* è inoltre possibile anche in corso di alcuni disordini linfoproliferativi, in relazione all'incremento nella secrezione di immunoglobuline (Harvey (a), 2001).

Policromasia e reticolocitosi

La presenza di eritrociti rosso-bluastri in uno striscio ematico colorato con metodi classici (ad esempio Diff-Quick®) è denominata policromasia (figura 6.1). Gli eritrociti policromatofili altro non sono che reticolociti, la cui colorazione

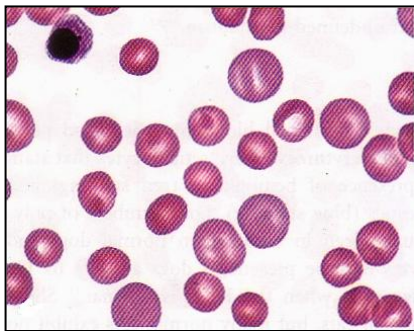


Figura 6. 1: Policromasia ed anisocitosi (cane).

particolare è dovuta alla contemporanea presenza dell'emoglobina (che si colora di rosso) e di uno o più ribosomi, che essendo basofili assumono una colorazione bluastra. Nel cane un numero basso di policromatofili (circa l'1,5% dei normali globuli

rossi) è considerato fisiologico, poiché spesso è riscontrato in presenza di un ematocrito assolutamente normale. Diversamente a quanto accade nella specie canina, invece, nei gatti che presentano un ematocrito normale la policromasia è generalmente assente, salvo rare eccezioni in cui comunque essa si manifesta in forma molto lieve (Harvey (a), 2001).

Il reperto di una reticolocitosi assoluta (valutabile mediante colorazioni specifiche come il nuovo blu di metilene) rappresenta un indice attendibile di rigenerazione. Il midollo osseo, infatti, si dimostra in grado di rispondere all'anemia, mettendo in circolo (a distanza di 3-4 giorni nel caso di un evento acuto) sia globuli rossi maturi che loro precursori, come appunto i reticolociti. Nel caso poi l'anemia raggiunga un elevato grado di severità, è possibile reperire nella circolazione periferica anche macroreticolociti basofili, altresì detti reticolociti da stress (Harvey (a), 2001).

Solo nel cane, però, esiste una diretta correlazione tra il numero di policromatofili e quello di reticolociti, fatto che rende la policromasia un indice attendibile di rigenerazione in tale specie. Così non è per il gatto, in cui i reticolociti possono essere di due tipi: aggregati e puntati. Poiché i reticolociti puntati non contengono ribosomi in numero sufficiente da conferire alla cellula la caratteristica colorazione basofila del citoplasma, essi non vengono conteggiati quando si effettua la conta dei policromatofili, essendo riconoscibili soltanto mediante le colorazioni elettive utilizzate per i reticolociti. Questo fatto risulta determinante nella valutazione delle anemie di grado moderato del gatto. In corso di tale condizione, infatti, il midollo osseo felino rilascia esclusivamente i reticolociti puntati, e non quelli aggregati. È facile comprendere come in queste circostanze, si imponga una valutazione dello striscio anche mediante l'utilizzo di colorazioni specifiche (es. nuovo blu di metilene), onde non emettere un'errata diagnosi di anemia non rigenerativa (Harvey (a), 2001).

Anisocitosi

Il reperto di globuli rossi di diametro variabile in un unico striscio ematico viene definito anisocitosi. Essa può essere svelata anche da alterazioni dell'RDW (*Red blood cells Distribution Width*), indice che esprime il coefficiente di variazione dei volumi eritrocitari. Tale condizione può verificarsi o quando vengono prodotte cellule di diametro inferiore alla norma, come accade nella carenza di ferro, o quando ne vengono prodotte di più grandi, come in corso di reticolocitosi. Come conseguenza di ciò, l'anisocitosi si verifica tanto nelle anemie rigenerative, quanto in alcune anemie non rigenerative, come quelle risultanti da una diseritropoiesi (Harvey (a), 2001).

Ipocromia ed ipocromasia

La presenza di eritrociti con un aumentato diametro del pallore centrale è denominata ipocromasia (figura 6.2). Questa alterazione è dovuta ad una diminuita concentrazione dell'emoglobina, che nell'emogramma si manifesta con una diminuzione nella sua quantità totale (Hgb) e/o della concentrazione emoglobinica corpuscolare media (MCHC - Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration) e/o dell'emoglobina corpuscolare media (MCH).

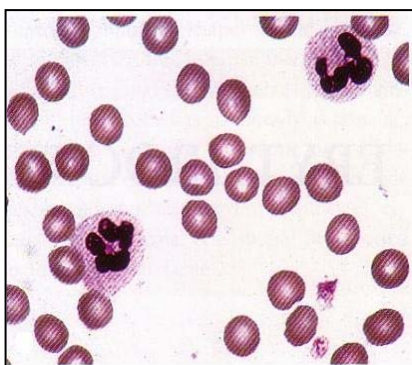


Figura 6. 2: Ipocromasia (cane).

Alla lettura dello striscio, i globuli rossi realmente ipocromici devono essere differenziati dai torociti, che presentano una protuberanza centrale priva di colorazione, ma la cui periferia è spessa ed intensamente colorata. I torociti, anche se segnalati nell'anemia da carenza di ferro, sono generalmente degli artefatti, mentre l'ipocromasia ha un maggior significato clinico, ed è indice di anemia da carenza di ferro, particolarmente nel cane.

Nell'anemia da carenza di ferro, la diminuita concentrazione di emoglobina rende i globuli rossi non solo ipocromici, ma anche più sottili (leptociti). I leptociti sono a tutti gli effetti dei globuli rossi microcitici, ma essendo caratterizzati da un incremento del rapporto diametro/volume, non vengono riconosciuti come cellule più piccole alla lettura dello striscio (Harvey (a), 2001).

Poichilocitosi

Gli eritrociti possono assumere numerose forme che si discostano da quella classica, e con il termine "poichilocitosi" ci si riferisce genericamente al reperto di svariate di esse all'interno del medesimo striscio ematico.

Tale condizione si verifica in corso di svariati disordini associati alla frammentazione eritrocitaria. Nel cane, per ragioni ancora sconosciute, essa si

osserva anche in corso di severe carenze di ferro. La poichilocitosi, inoltre, può verificarsi quando uno stress ossidativo determina la formazione di corpi di Heinz e/o lesioni della membrana (Harvey (a), 2001).

Echinociti

Gli echinociti sono globuli rossi che presentano una spicolatura più o meno fitta, ma piuttosto regolare, sia per le dimensioni che per la distribuzione delle



spicole, le quali a loro volta possono presentarsi appuntite o con l'apice stonato (figura 6.3). Quando si osserva uno striscio ematico, il reperto di echinociti rappresenta spesso un artefatto risultante da un eccesso di EDTA, da un'impropria preparazione dello striscio, o da una prolungata attesa del campione prima dell'allestimento di esso (Harvey (a), 2001).

Figura 6. 3: Echinociti (cane)

In alcuni casi, però, la presenza di echinociti costituisce un reperto significativo, come nei morsi da serpente, nell'uremia, dopo trasfusioni di sangue, nonché (nel cane) nella glomerulonefrite ed in alcune neoplasie (Harvey (a), 2001).

Cheratociti

Gli eritrociti che al microscopio ottico appaiono contenere una o più “vescicole” (intatte o rotte) sono chiamati cheratociti (figura 6.4). Più che di vere e proprie vescicole, si tratta di aree circolari non colorate, dovute all'apposizione e

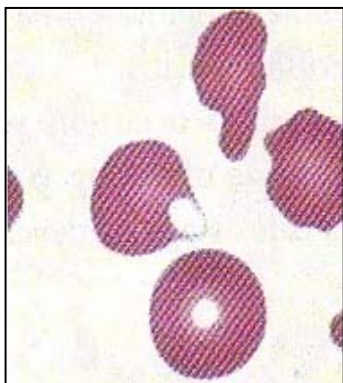


Figura 6. 4: Cheratocita (gatto)

alla chiusura della membrana cellulare. La rimozione di queste aree da parte della milza o la loro rottura risultano nella formazione di una o due proiezioni cellulari (Harvey (a), 2001).

I cheratociti sono stati osservati in corso di vari disordini, quali l'anemia e la deficienza di ferro, le epatopatie, la tossicità da doxorubicina nel gatto, la sindrome mielodisplasica e svariate altre patologie del

cane. Nel gatto la formazione di cheratociti è esacerbata da un prolungato stoccaggio del sangue con l'EDTA (Harvey (a), 2001).

Schistociti

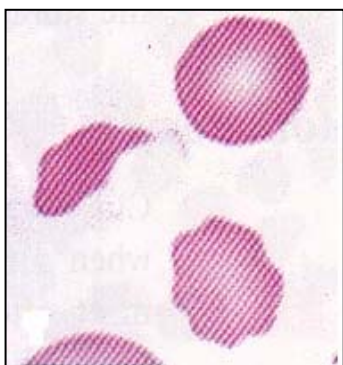


Figura 6. 5: Schistocita in un cane (a sinistra)

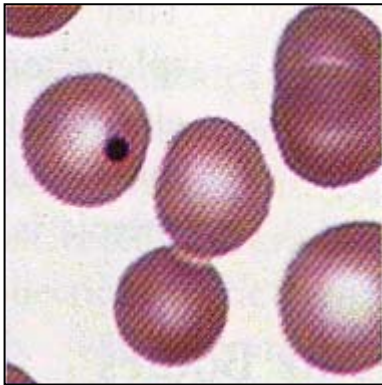
Gli eritrociti possono essere frammentati in seguito al passaggio forzato attraverso un letto vascolare alterato o per essere stati esposti a correnti ematiche particolarmente turbolente. I frammenti eritrocitari che appaiono forniti di estremità appuntite sono detti schistociti o schizociti, e sono di dimensioni più piccole rispetto a quelle di un normale globulo rosso (figura 6.5). Gli schistociti possono

essere osservati in cani affetti da anemia emolitica microangiopatica in associazione a coagulazione intravasale disseminata (CID), a causa della frammentazione che si verifica a carico degli eritrociti in seguito all'attraversamento della rete di fibrina presente nei microtrombi. Questo fenomeno

non si verifica nel gatto, presumibilmente poiché i globuli rossi felini, essendo più piccoli, attraversano la fibrina senza subire danni. Gli schistociti sono segnalati anche in corso di: anemia da carenza di ferro di grado severo, mielofibrosi, patologie epatiche, insufficienza cardiaca, glomerulonefrite, disordini istiocitari emofagocitici, emangiosarcoma (nel cane), disordini eritropoietici congeniti o acquisiti (solo nel cane) (Harvey (a), 2001).

Corpi di Howell - Jolly

I corpi di Howell-Jolly (figura 6.6) sono piccoli residui sferici del nucleo dell'eritrocita che solitamente vengono rimossi dall'azione della milza.



Il reperto di un moderato numero di corpi di Howell-Jolly è considerato fisiologico nel gatto. Nel cane essi sono spesso presenti in associazione ad anemia rigenerativa o a pregressa splenectomia, e possono aumentare anche in corso di terapia a base di glicocorticoidi o vincristina (Harvey (a), 2001).

Figura 6. 6: corpo di Howell-Jolly (gatto)

Alterazioni morfologiche leucocitarie rilevabili in corso di flogosi cronica gastrointestinale

NEUTROFILI IPERSEGMENTATI. L'ipersegmentazione (che corrisponde alla deviazione a destra) consiste nella presenza, all'interno dei neutrofili, di cinque o più distinti lobi nucleari (figura 6.7). Questo fenomeno rappresenta un normale processo di invecchiamento cellulare e può riflettere un tempo di transito ematico prolungato, come accade nel corso di un'inflammatione cronica in via di risoluzione, nella somministrazione di glicocorticoidi, o nell'iperadrenocorticismismo. L'ipersegmentazione può inoltre rappresentare un artefatto quando l'allestimento dello striscio ematico sia ritardato di svariate ore dalla collezione del campione. Tale fenomeno è stato segnalato anche nei disordini mieloproliferativi, nel difetto ereditario dell'assorbimento della cobalamina nel cane, ed in gatti con deficienza di folati (Harvey (c), 2001).



Figura 6. 7: Neutrofilo ipersegmentato (cane)

NEUTROFILI TOSSICI. Quando il citoplasma di un granulocita neutrofilo mostra un'aumentata basofilia, vacuolizzazioni schiumose, e/o contiene corpi di Doehle, esso si definisce tossico (figura 6.8). Questa anomalia morfologica si sviluppa nei neutrofili all'interno del midollo osseo, prima che essi vengano rilasciati nel circolo sistemico (Harvey (c), 2001).



Figura 6. 8: Neutrofilo tossico (gatto)

La basofilia schiumosa si verifica spesso in corso di gravi infezioni batteriche, ma anche in seguito ad altre cause di tossiemia. Al microscopio elettronico la vacuolizzazione schiumosa appare come un'area irregolare elettrolucente non circondata da membrana.

La basofilia del citoplasma risulta dalla persistenza di una larga quota del reticolo endoplasmatico rugoso e dei poliribosomi (Harvey (c), 2001).

I corpi di Doehle sono inclusioni citoplasmatiche bluastre ed angolari, che si rinvencono a carico dei neutrofilo e dei loro precursori. Tali inclusioni sono costituite essenzialmente da una ritenzione di aggregati del reticolo endoplasmatico rugoso, e rappresentano un indice di moderata tossicità, anche se talvolta possono comparire all'interno di neutrofilo in gatti clinicamente sani. I corpi di Doehle devono essere differenziati dai granuli di ferro, dalle inclusioni cimurrose nel cane e dai granuli presenti nei neutrofilo di gatti colpiti dalla sindrome ereditaria di Chediak - Higashi (Harvey (c), 2001).

Il termine "granulazione tossica" si riferisce alla presenza di granuli citoplasmatici magenta-affini all'interno dei granulociti neutrofilo. Tali granuli corrispondono ai granuli primari normalmente presenti nei promielociti del midollo osseo, che in questo caso vengono anomalmente ritenuti nella cellula matura. La presenza di granulazione tossica, associata ad una basofilia del citoplasma, suggerisce uno stato di grave tossiemia. La granulazione tossica, raramente osservata tanto nel cane quanto nel gatto, non deve essere confusa con la colorazione rosata dei granuli secondari, che non rappresentano un segno di tossicità (Harvey (c), 2001).

LINFOCITI REATTIVI. I linfociti proliferano in risposta alla stimolazione antigenica, aumentando in volume e mostrando un'incrementata basofilia del

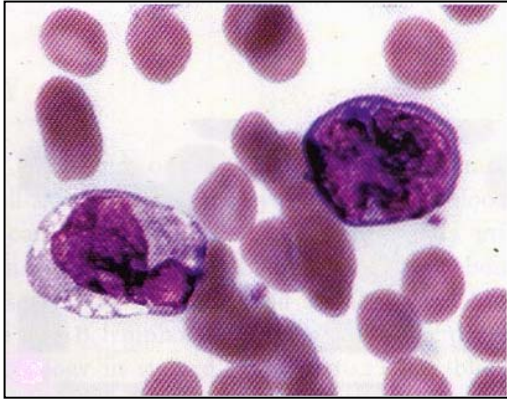


Figura 6. 9: Linfocita reattivo (a destra) in un cane

citoplasma. La maggior parte di queste cellule antigenicamente stimulate resta nel tessuto linfoide periferico, ma alcune di esse possono entrare nella circolazione sistemica, anche se generalmente in numero limitato. Per descrivere tali cellule reperibili nel sangue sono stati usati diversi termini tra cui linfociti reattivi, linfociti trasformati ed immunociti.

Alcune di queste cellule raggiungono dimensioni considerevoli e sono dotate di nuclei convoluti. Esse somigliano molto ai monociti (rispetto ai quali presentano un citoplasma decisamente più basofilo) ed ai precursori eritroidi basofili (figura 6.9). Tra le cellule sono inoltre mal differenziabili da alcuni linfociti neoplastici, e quando questa differenziazione risulta impossibile viene usato il termine di “linfocita atipico” (Harvey (c), 2001).

Alcuni linfociti reattivi possono assumere una forma simile alle plasmacellule e possono raramente contenere in sede intracitoplasmatica dei granuli rosati o bluastri (corpi di Russel). Queste inclusioni sono costituite da dilatazioni del reticolo endoplasmatico contenenti immunoglobuline (Harvey (c), 2001).

LINFOBLASTI. I linfoblasti sono cellule più grandi dei normali, piccoli linfociti presenti nel sangue; essi sono provvisti di un nucleo generalmente rotondo, ma che può essere anche indentato o convoluto, fornito di uno o più nucleoli difficilmente osservabili mediante le colorazioni ematologiche di routine. Il citoplasma è più basofilo di quello dei normali linfociti circolanti, e può contenere vacuoli. I linfoblasti possono essere osservati, in numero relativamente basso, in tutti i processi patologici in cui si verifica un aumento della stimolazione antigenica, ma il loro numero diventa consistente solo nelle neoplasie linfoidei (Harvey (c), 2001).

MONOCITI ATTIVATI. I monociti attivati sono caratterizzati da una forte



Figura 6. 10: Monocita attivato (cane)

vacuolizzazione del citoplasma e dalla presenza di segni di fagocitosi (figura 6.10). Essi si riscontrano in corso di patologie infettive e infiammatorie acute e croniche, ed in tutti quei casi in cui si verifica una necrosi tissutale (Harvey (c), 2001).

EOSINOFILI IN BANDA. I granulociti eosinofili sono provvisti, come i neutrofilo, di un nucleo lobato, il cui numero di lobi aumenta con l'invecchiamento della cellula.

A differenza dei neutrofilo, però, gli eosinofili difficilmente presentano più di due lobi, e può succedere che granuli citoplasmatici di dimensioni notevoli oscurino parzialmente il nucleo, rendendo difficile la distinzione della lobatura. Analogamente ai neutrofilo, gli eosinofili con nucleo non lobato sono definiti "in banda": tali cellule sono comuni a numerose specie animali, ma generalmente nella conta leucocitaria differenziale non vengono separati dagli eosinofili segmentati. Questa pratica è essenzialmente dovuta allo scarso significato clinico degli eosinofili in banda, nonché alla già accennata difficoltà nel differenziarli da quelli segmentati. La caratterizzazione degli stadi di maturazione degli eosinofili è possibile solo quando l'eosinofilia è marcata: in questo caso la presenza di un numero eccessivo di cellule in banda può far propendere più verso una forma leucemica che verso una infiammatoria, poiché tale aumento viene riscontrato raramente in corso di eosinofilia flogistica (Harvey (c), 2001).

Alterazioni del piastrinogramma e della morfologia piastrinica rilevabili in corso di flogosi cronica gastrointestinale

TROMBOCITOSI E TROMBOCITOPENIA. La conta piastrinica (PLT = numero assoluto di piastrine) eseguita dalla macchina contaglobuli può risultare falsamente elevata quando vengono contati come trombociti anche frammenti cellulari, eritrociti microcitici o loro residui, ma solitamente questi errori sono riconosciuti

come tali dallo strumento e dall'operatore grazie all'analisi degli istogrammi. La conta può, viceversa, essere erroneamente diminuita in presenza di agglutinine, in seguito al fenomeno del "satellitismo" (le piastrine aderiscono alla superficie dei leucociti) o per aggregazione piastrinica (particolarmente nel gatto). In questi casi, oltre ad una pseudotrombocitopenia, si rilevano variazioni anche nella conta dei leucociti, che possono aumentare quando degli aggregati piastrinici sono contati come globuli bianchi, o diminuire, se questi rimangono intrappolati negli aggregati stessi. Gli aggregati piastrinici possono essere individuati sull'istogramma dei leucociti, e, in ogni caso, la loro presenza è certamente confermata dalla stima piastrinica effettuata esaminando lo striscio di sangue periferico.

Nel gatto, inoltre, a causa delle dimensioni piuttosto ridotte degli eritrociti e di quelle relativamente grandi delle piastrine, è possibile che si verifichino, con una certa facilità, delle interferenze tra le due popolazioni. Questo accade particolarmente in corso di stati patologici in cui diminuisce l'MCV (*Mean Corpuscular Volume*), come nelle anemie da carenza di ferro, o in cui esso aumenta (come in corso di leucemia virale) (Lubas, 1997).

Per la trattazione di trombocitopenia e trombocitosi in associazione alle gastroenteriti croniche si veda il capitolo 7.

PIASTRINE ATTIVATE. Le piastrine parzialmente attivate sono caratterizzate

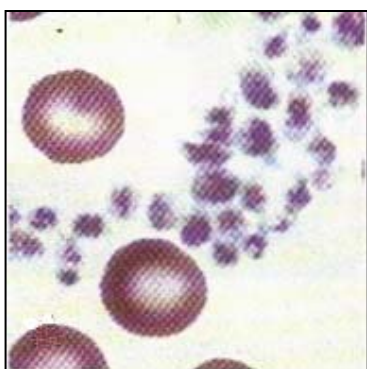


Figura 6. 11: Aggregato piastrinico (cane)

dalla presenza di sottili prolungamenti citoplasmatici che si estroflettono dal corpo cellulare sferico. Quando le piastrine sono completamente attivate, i loro granuli sono compressi insieme da una rete di microtubuli e microfilamenti, creando un'immagine che può essere erroneamente confusa per un nucleo. L'attivazione piastrinica dà luogo, in vitro, alla formazione di aggregati (figura 6.11), che sono facilmente riconoscibili alla lettura dello striscio, ma possono

alterare la conta automatizzata delle piastrine, il cui numero viene valutato inferiore alla stima reale (vedi sopra) (Harvey (d), 2001).

Le piastrine circolanti possono essere attivate da numerosi agenti infiammatori, inclusi virus, batteri e complessi antigene-anticorpo, ed è per questo che l'attivazione piastrinica rappresenta un evento precoce della flogosi (vedi capitolo 7) (Gentry, 2000).

MACROPIASTRINE. Le piastrine con un diametro superiore a quello eritrocitario sono dette macropiastrine o megapiastriane o macrotrombociti, e la loro presenza in numero limitato è considerata fisiologica nel gatto. La presenza di molte macropiastrine in un animale trombocitopenico, svelabile anche mediante un aumento dell'MPV (*Mean Platelet Volume*), suggerisce la presenza di un'aumentata trombopoiesi, ma esse possono essere reperite anche in animali trombocitopenici con disordini mielodisplastici o mieloproliferativi, nonché in soggetti normotrombemici con pregressa trombocitopenia (Harvey (d), 2001).

PROFILO BIOCHIMICO SIERICO DI BASE

Come già accennato, nei pazienti gastroenterologici il profilo biochimico sierico di base viene essenzialmente effettuato al fine di escludere cause extraintestinali di patologia (come infezioni da FIP, FIV e FeLV nel gatto, ipertiroidismo, insufficienza renale ed insufficienza epatica) e di attestare lo stato di idratazione dell'animale (Matz et al., 2003; Hall, 1999). Tale profilo comprende:

- Proteine totali
- Albumina
- Urea
- Creatinina
- Peso specifico delle urine
- Alanina-transaminasi
- Fosfatasi alcalina
- Glucosio
- Calcio

- Fosforo
- Sodio
- Potassio
- Test FIV-FeLV (nel gatto)
- Test FIP (nel gatto)
- Tiroxina (soprattutto nel gatto)

Proteine totali, albumina e globuline

PROTEINE TOTALI. La condizione di panipoproteinemia è tipica delle enteropatie proteino-disperdenti, e deve essere distinta dall'ipoalbuminemia derivante dall'insufficienza epatica e dalla proteinuria. In corso di gastroenteriti croniche caratterizzate da un'intensa flogosi, si può talvolta verificare un'iperglobulinemia (reperito abbastanza frequente nell'enteropatia del Basenji (Hall, 1999)) probabilmente imputabile ad un'attivazione aspecifica dei linfociti B (Krecic, 2002), mentre un numero elevato di proteine totali associato ad un incremento dell'ematocrito è compatibile con un'eventuale disidratazione (Matz et al., 2003).

Per quanto concerne la fisiopatologia dell'ipoproteinemia nelle gastroenteriti croniche, essa può coinvolgere il ridotto appetito, il malassorbimento dovuto alla riduzione della superficie intestinale (es. atrofia dei villi e fibrosi), un'eventuale emorragia, l'essudazione delle proteine nel tratto intestinale ed un aumento nella permeabilità enterica (Craven et al., 2004).

La comparsa di ipoproteinemia è molto meno frequente nel gatto rispetto a quanto avviene nel cane: nella specie felina, infatti, essa è riportata con un'incidenza che va dal 5 al 23% (Krecic, 2002), mentre in quella canina la sua incidenza è pari a circa il 60% (Craven et al., 2004).

ALBUMINA. L'albumina può essere valutata singolarmente o mediante elettroforesi, contestualmente al rapporto albumine:globuline (*A:G ratio*). In corso di gastroenteriti croniche, l'ipoalbuminemia è generalmente associata ad

iperglobulinemia (A:G *ratio* normale), e si verifica in seguito ad una perdita di sangue, plasma o linfa (enteropatia proteino-disperdente) (vedi tabella 6.1) (Thomas, 2000).

α -GLOBULINE. Le α -globuline comprendono alcune proteine di fase acuta, le lipoproteine ad alta densità e l' α_1 -fetoproteina. Esse aumentano in corso di un qualsiasi danno tissutale ed in corso di flogosi, acuta o cronica, in seguito al rilascio delle citochine proinfiammatorie che stimolano la produzione di proteine di fase acuta. L'innalzamento delle α -globuline può verificarsi anche in assenza di infiammazione, come avviene in seguito a somministrazione di prednisone, in corso di iperadrenocorticismismo, diabete ed insufficienza renale (vedi tabella 6.1) (Thomas, 2000).

β -GLOBULINE. L'insieme delle β -globuline include alcune proteine di fase acuta, le lipoproteine a bassa densità, la transferrina e qualche immunoglobulina. In caso di infiammazione o di infezione cronica, come nelle gastroenteriti croniche, l'aumento delle β -globuline si verifica spesso in concomitanza ad un aumento delle γ -globuline (vedi tabella 6.1) (Thomas, 2000).

γ -GLOBULINE. Alle γ -globuline appartengono le frazioni anticorpali IgG, IgM, IgA ed IgE. Quando al tracciato elettroforetico è ben distinguibile un incremento di tali proteine, l'alterazione è definita monoclonale o policlonale in base al picco: un picco policlonale è dotato di una base larga, mentre il picco monoclonale ha una base stretta ed è affilato come o più di quello dell'albumina. Le gammopatie policlonali si verificano in corso di infezioni croniche o gravi (incluse le infestioni parassitarie), neoplasie, epatopatie o disordini immunomediati; mentre quelle monoclonali, comunemente associate a disordini linfoproliferativi come il linfoma, possono comparire anche in corso di infezioni od infiammazioni croniche (ad es gastroenterocolite plasmocitaria) (vedi tabella 6.1) (Thomas, 2000).

Una diminuzione delle γ -globuline può verificarsi, in associazione ad una riduzione dell'albuminemia, come risultato di una perdita di sangue o plasma in corso di enteropatia proteino-disperdente (vedi tabella 6.1) (Thomas, 2000).

Sodio, potassio e calcio

Il vomito persistente, le ostruzioni intestinali e la diarrea secretoria sono in grado di indurre a carico degli elettroliti corporei importanti modificazioni quantitative, alterazioni di cui è fondamentale tener conto nella scelta della fluidoterapia. L'iponatriemia e l'ipokaliemia sono suggestive di ipoadrenocorticismo, anche se lo pseudo-ipoadrenocorticismo può essere presente (anche se raramente) in cani con diarrea secretoria, particolarmente nei soggetti infestati da vermi uncinati (Hall, 1999). L'ipocalcemia, invece, può verificarsi come effetto secondario dell'ipoalbuminemia, ma il valore del calcio corretto risulta normale nella maggior parte dei casi (Matz et al., 2003).

Enzimi epatici

In corso di enteriti croniche, è possibile osservare un aumento degli enzimi epatici come l'alanina amino-transferasi (ALT) o la fosfatasi alcalina (ALKP), che possono rispettivamente triplicare e quadruplicare il loro valore. Ciò accade verosimilmente a causa dell'assorbimento di batteri, endotossine ed antigeni, che passano nel circolo portale attraverso la parete enterica o attraverso un meccanismo di induzione stress-indotto nel cane (Matz et al., 2003).

Urea

In corso di gastroenteriti croniche l'urea può aumentare in caso di disidratazione, o diminuire per digiuno protratto (Matz et al., 2003).

ALTERAZIONI DEL TRACCIATO ELETTROFORETICO PROTEICO E PATOLOGIE COMUNEMENTE ASSOCIATE			
<u>zona alterata</u>	<u>alterazione</u>	<u>A:G</u>	<u>patologie associate</u>
albumina	↓	↓	perdita selettiva (es. nefropatia proteino-disperdente), diminuita produzione (es. epatopatie, malnutrizione, maldigestione e/o malassorbimento), sequestro (es. sanguinamento intracavitario, vasculopatie)
	↓	=	perdite di sangue (es. sanguinamento gastrointestinale), patologie essudative (es. ustioni gravi), enteropatie proteino- disperdente
α-globuline	↑	↓	infiammazione (acuta o cronica), neoplasia, sindrome nefrosica, epatopatie, somministrazione di corticosteroidi
β-globuline	↑	↓	infiammazione (acuta o cronica), sindrome nefrosica, epatopatie
γ-globuline	↑ policlonale	↓	infezioni sistemiche (batteriche, virali, parassitarie, micotiche), disordini immunomediati, neoplasie, epatopatie gravi
	↑ monoclonale	↓	neoplasie, infezioni croniche (es. FIP), infiammazione cronica (es. IBD)
	↓	↑	immunodeficienza (ereditaria o acquisita), mancato trasferimento dell'immunità passiva

Tabella 6.1 Alterazioni del tracciato elettroforetico e patologie comunemente associate (modificata da Thomas, 2000).

Colesterolo

Un basso livello di colesterolo sierico può riflettere il malassorbimento, ed è tipico della linfangectasia (Hall, 1999).

Trigliceridi

La misurazione dei trigliceridi sierici è indicata nei pazienti con iperlipidemia, soprattutto se sussistono concomitanti segni clinici associati all'ipertrigliceridemia (crisi epilettiche, sintomi gastrointestinali, lipemia retinalis, xantomatosi, neuropatia periferica). L'ipotrigliceridemia non è chiaramente associata con alcuna patologia, si verifica nell'ipertiroidismo e in alcune enteropatie con malassorbimento e perdita proteica (Nelson et al., 2005).

TEST PER L'INFIAMMAZIONE GASTRICA

Pepsinogeno

In numerose specie animali sono stati identificati due tipi immunologicamente distinti di pepsinogeno, A e C. Nell'uomo, entrambi sono sintetizzati nel fondo gastrico, ma solo il pepsinogeno C è prodotto anche a livello pilorico e duodenale. Tale distinzione viene sfruttata in medicina umana a fini diagnostici: il rapporto fra le concentrazioni dei due tipi, infatti, può essere usato come marker di patologia gastrica o duodenale.

Attualmente nel cane è stato purificato solo il pepsinogeno A, che è prodotto solo dalle cellule secretorie del cardias e del fondo, ed è dotato di scarsa sensibilità come marker di flogosi gastrica (Matz et al., 2003).

TEST PER LA MALDIGESTIONE, IL MALASSORBIMENTO E PER LA SOVRACRESCITA BATTERICA

Le patologie in cui la digestione del cibo e/o il conseguente assorbimento dei nutrienti vengono compromessi, determinano generalmente una sintomatologia caratterizzata da perdita di peso, diarrea e mancata assimilazione delle sostanze nutritive. La principale causa di maldigestione è rappresentata dall'insufficienza

pancreatica esocrina (EPI), mentre la maggior parte dei casi di malassorbimento è dovuta a patologie del piccolo intestino. Tanto la prima quanto le seconde, inoltre, sono in grado di provocare una sovracrescita batterica del piccolo intestino.

Molti dei test per il malassorbimento sono stati abbandonati, a causa dei loro limiti diagnostici (bassa sensibilità o specificità), della loro indagine, del loro alto costo e della loro scarsa applicabilità. Questi svantaggi, associati ad una sempre maggior disponibilità dell'endoscopia, hanno portato al progressivo disuso di tali test nella diagnosi delle patologie del piccolo intestino. Purtroppo, però, l'endoscopia ha il limite di consentire solo un'indagine morfologica e non funzionale, e non sono pochi i casi in cui le alterazioni strutturali della parete sono minime, ma l'assorbimento è sensibilmente compromesso (Matz et al., 2003). La necessità di indagare la funzionalità dell'assorbimento intestinale è limitata dal fatto che la diarrea osmotica che si instaura nel malassorbimento è clinicamente riconoscibile, poiché si interrompe quando il paziente viene messo a digiuno. Una volta scartata con il TLI l'ipotesi dell'insufficienza pancreatica, infatti, per determinare le cause di malassorbimento vengono utilizzate più frequentemente l'endoscopia e l'istologia che i test specifici, i quali però si rendono utili in molte circostanze. Una di queste è rappresentata dai gatti che manifestano perdita di peso in assenza di diarrea, sintomo che nella specie felina, grazie all'eccezionale capacità di concentrare le feci, può essere assente nonostante il malassorbimento.

Nel cane i test per il malassorbimento sono usati più frequentemente per attestare l'eventuale presenza di SIBO, ma anche per verificare il significato clinico della diagnosi di IBD moderata. In quest'ultima situazione, infatti, la misurazione dell'assorbimento intestinale permette di distinguere tra patologie che presentano infiltrazione senza malassorbimento e viceversa. Nelle prime, infatti, l'infiltrazione flogistica è considerata meno significativa che nelle seconde (Matz et al., 2003).

IMMUNOREATTIVITÀ TRIPSINOSIMILE. I sintomi dell'insufficienza pancreatica esocrina non la rendono facilmente distinguibile dalle patologie primarie del piccolo intestino; essa, inoltre, può causare anche modificazioni normalmente associati alle enteriti, come la compromissione dell'assorbimento dei monosaccaridi,

l'alterazione dei folati e della cobalamina sierica, la sovracrescita batterica del piccolo intestino (*Small Intestinal Bacterial Overgrowth* - SIBO), e l'atrofia dei villi. Ne consegue che, quando il segnalamento, l'anamnesi e la sintomatologia lo richiedono, è necessario ricorrere a test specifici per differenziare le due patologie. Ciò è facilmente realizzabile attraverso l'esecuzione del test di immunoreattività tripsinosimile (*Trypsin-Like Immunoreactivity* - TLI) (Matz et al., 2003).

Il tripsinogeno è sintetizzato esclusivamente dal pancreas, e la misurazione della sua concentrazione sierica attraverso anticorpi specifici (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* - ELISA, o *Radial Immunodiffusion Assay* - RIA) fornisce una valutazione indiretta della funzionalità pancreatica nel cane e nel gatto. Poiché questo test conteggia sia la tripsina che (in maggior quantità) il tripsinogeno, il TLI rappresenta la somma di queste due sostanze, e si abbassa drasticamente in caso di insufficienza pancreatica esocrina. Tale esame è dotato di un'alta sensibilità e specificità per la diagnosi di EPI sia nel cane che nel gatto, e permette di differenziarla con certezza da una patologia intestinale (Matz et al., 2003), anche se recenti studi suggeriscono che nel gatto il TLI possa non essere in correlazione costante con l'EPI, in quanto è stato dimostrato che un aumento del suo valore al di sopra del range di normalità è possibile anche in soggetti con pancreas istologicamente normale (Krecic, 2002).

FOLATI E COBALAMINA SIERICI. I folati e la cobalamina sono assorbiti attraverso siti altamente specifici in determinati tratti intestinali, ed è per questo che la misurazione della concentrazione sierica di tali molecole viene effettuata per indagare l'integrità dei meccanismi di assorbimento. Essa, infatti, riflette il bilancio tra apporto dietetico, utilizzo e produzione batterica, assorbimento intestinale e perdite corporee.

I folati vengono trasportati all'interno delle cellule mucosali da specifici carriers localizzati solo nella porzione prossimale del piccolo intestino, ed il loro assorbimento è considerato compromesso quando si assiste ad una diminuzione della concentrazione sierica di tali molecole. Un significativo decremento, però, si verifica solo quando il processo patologico è di severa entità e di durata abbastanza

lunga da portare all'esaurimento delle riserve corporee di folati, come è stato osservato in cani con gravi malattie a carico del piccolo intestino.

La concentrazione sierica di folati può anche essere soggetta ad aumento, come accade nella sovracrescita batterica del piccolo intestino (*Small Intestinal Bacterial Overgrowth* - SIBO), in cui la microflora anomala sintetizza una gran quantità di queste molecole. L'incremento dei folati che si verifica, inoltre, in corso di insufficienza pancreatica esocrina, può essere dovuto alla SIBO ad essa secondaria, e/o alla compromissione della secrezione pancreatica di bicarbonato, che porta ad un abbassamento del pH duodenale e ad un conseguente aumento nell'assorbimento dei folati (Matz et al., 2003).

Nel cane e nel gatto, la cobalamina dietetica viene rilasciata dal cibo a livello gastrico, e, una volta arrivata al duodeno, viene legata ad una proteina di trasporto ("fattore intrinseco") prodotta dal pancreas nel gatto, e da pancreas e stomaco nel cane. Il complesso cobalamina - fattore intrinseco viene quindi assorbito da recettori specifici situati a livello ileale, che possono essere danneggiati in corso di patologie generalizzate a tutto il piccolo intestino, o, più raramente, in corso di forme localizzate all'ileo, dando luogo così ad una significativa diminuzione della concentrazione sierica di cobalamina. Il decremento di tale sostanza è stato osservato anche in cani e gatti con patologie del piccolo intestino associate ad EPI, ed in soggetti cui l'ileo è stato asportato chirurgicamente (Matz et al, 2003).

Un'altra importante causa della diminuzione della concentrazione sierica di cobalamina è rappresentata dalla SIBO. La maggior parte dei batteri, infatti, compete con l'ospite per l'assorbimento della cobalamina disponibile nel lume, e quando il numero di questi microrganismi cresce esageratamente, tale sostanza può non essere più disponibile per l'ospite, che ne subisce la carenza. Il reperto di un innalzamento dei folati, di una diminuzione della cobalamina, o di entrambe le condizioni, quindi, documenta l'esistenza di una SIBO, ma soltanto previa esclusione di un'insufficienza pancreatica esocrina.

Le alterazioni delle concentrazioni di folati e cobalamina sono relativamente comuni nel cane, ma lo sono molto di più nel gatto, animale in cui questi test

appaiono dotati di elevata specificità. Nonostante questo, però, tanto nella specie canina che in quella felina, il reperto di valori normali di folati e cobalamina non esclude necessariamente la diagnosi di patologia intestinale (Matz et al., 2003).

TEST DELL'IDROGENO ESPIRATO. Il test dell'idrogeno espirato è usato per indagare il metabolismo batterico gastrointestinale. Le cellule dei mammiferi, infatti, non metabolizzano i carboidrati a molecole di idrogeno, cosa che invece fanno molti batteri nel lume sia del piccolo che del grosso intestino. Parte di questo gas passa dall'intestino al sangue, e quindi viene eliminato attraverso il respiro, fatto che lo rende facilmente misurabile. La concentrazione di idrogeno espirato aumenta significativamente sia in corso di malassorbimento dei carboidrati (che una volta arrivati al grosso intestino danno origine ad imponenti fenomeni fermentativi), che come risultato di una proliferazione batterica anomala nel piccolo intestino, in cui i microrganismi fermentano gli zuccheri competendo con l'ospite per i nutrienti disponibili (Matz et al., 2003).

Negli animali che presentano normale tempo di transito intestinale ma malassimilazione dei carboidrati, la concentrazione di idrogeno espirato si innalza 4-6 ore dopo il pasto, mentre nel caso della sovracrescita batterica del piccolo intestino l'aumento si ha nell'arco di una o due ore dall'assunzione del cibo. Come nell'uomo, anche nei carnivori domestici è possibile però che il test fornisca risultati falsamente negativi. La quantità di idrogeno espirato, infatti, è influenzata, oltre che dal numero di batteri, da altri fattori, quali il tipo di fauna microbica, un'eventuale terapia antibiotica, e la disidratazione. Nonostante ciò, l'utilizzo di una preparazione adeguata al test, attraverso una dieta con una fonte standard di carboidrati, rende questo esame del tutto attendibile (Matz et al., 2003).

ACIDI BILIARI INCONIUGATI SIERICI. I batteri presenti a livello luminale operano una deconiugazione sugli acidi biliari, che in questo modo possono diffondere passivamente attraverso la mucosa, riversandosi poi nel sangue. Gli acidi grassi che restano coniugati, invece, vengono assorbiti mediante specifici carriers presenti nell'ileo. La sovracrescita batterica intestinale, determinando la

deconiugazione di una gran quantità di acidi biliari, ne aumenta notevolmente la concentrazione sierica.

TEST PER LA PERMEABILITÀ INTESTINALE

Test della permeabilità agli zuccheri

Oltre al suo ruolo di superficie assorbente specializzata, la parete intestinale assolve anche il compito di barriera, impedendo l'ingresso nel torrente circolatorio di molecole indesiderate. Questa barriera non esclude solo le macromolecole, ma anche alcune piccole molecole della dimensione degli zuccheri semplici. La permeabilità intestinale, quindi, può essere valutata attraverso la misurazione della permeabilità non mediata ad alcune molecole "sonda", non digeribili e di diverse dimensioni, che vengono assorbite dall'intestino in modalità differenti.

L'assorbimento intestinale non mediato avviene attraverso pori transcellulari o paracellulari, che variano in dimensioni e localizzazione. Il passaggio transcellulare delle molecole sonda diminuisce in seguito ad una riduzione della superficie assorbente mucosale, mentre quello intercellulare delle molecole più grandi risulta aumentato in seguito alla distruzione delle giunzioni serrate esistenti tra gli enterociti.

Le molecole sonda più comunemente usate sono rappresentate da combinazioni di zuccheri semplici, uno piccolo ed uno più grande (es. ramnosio e lattulosio, largamente impiegati nel cane). Dopo la somministrazione orale, i carboidrati assorbiti vengono sottoposti ad una rapida filtrazione glomerulare e sono escreti nelle urine, dove possono essere facilmente misurati. Se l'assorbimento dei due zuccheri viene espresso come un rapporto, la sensibilità del test è da considerarsi maggiore, poiché corregge potenziali errori determinati dalla degradazione batterica luminale e da eventuali variazioni nel tempo di svuotamento gastrico.

Un aumento nella permeabilità agli zuccheri è stato dimostrato in cani con enteropatia da sensibilità al glutine, IBD idiopatiche, ipersensibilità alimentare e

sovracrescita batterica. Questi test, infatti, vengono usati anche per valutare la risposta alla dieta per esclusione nei cani con intolleranza alimentare (Matz et al., 2003).

Recentemente sono stati sviluppati nuovi test che prevedono l'impiego di 4 o 5 zuccheri diversi. Per mezzo dello studio dell'assorbimento dei carboidrati, infatti, non solo è possibile valutare la permeabilità intestinale (ramnosio e lattulosio), ma anche l'integrità della barriera mucosale (sucrosio) e delle sue fisiologiche funzioni (metilglucosio e xylosio) (Matz et al., 2003).

TEST PER LA PERDITA DI PROTEINE

La diagnosi di enteropatia proteino-disperdente (Protein-Losing Enteropathy - PLE) viene comunemente ottenuta dopo aver escluso patologie epatiche e nefropatia proteino-disperdente come cause di ipoalbuminemia. Se all'ipoalbuminemia si accompagna un'iperglobulinemia, la diagnosi di PLE è quasi una certezza, ma se l'iperglobulinemia non si verifica si rendono necessari ulteriori sforzi diagnostici.

I test per la perdita di proteine, utilizzabili per confermare l'esistenza di una PLE, potrebbero dimostrarsi utili anche a diagnosticarla precocemente, prima che l'animale divenga ipoproteinemico (Matz et al., 2003).

INIBITORE DELL' α_1 -PROTEASI FECALE. L'inibitore dell' α_1 -proteasi (α_1 -PI) ha un peso molecolare simile all'albumina, ed è presente nello spazio vascolare, in quello intercellulare e nella linfa. Quando, in corso di patologia intestinale, si verifica un danno a carico di uno o più di questi comparti, tale molecola viene persa nel lume. Contrariamente a quanto avviene per l'albumina, l' α_1 -PI, in virtù della sua capacità proteasica, viene degradato dai succhi enzimatici solo in minima parte, e può essere misurato nelle feci mediante RIA (*Radial Immunodiffusion Assay*) o (meglio) mediante ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*).

La concentrazione fecale di α_1 -PI, aumenta nei soggetti con PLE, ed è risultata correlata con l'esistenza di alterazioni morfologiche della parete, come

l'infiltrazione flogistica e la linfangectasia. Pertanto tale test, oltre a permettere di diagnosticare anche precocemente la PLE, può indicare la necessità di eseguire un campionamento bioptico dell'intestino (Matz et al. 2003).

CAPITOLO 7: MANIFESTAZIONI EXTRAIESTINALI DELLE GASTROENTERITI CRONICHE

INTRODUZIONE

In medicina umana sono state riportate ed ampiamente documentate numerose manifestazioni extraintestinali che si verificano in corso di IBD idiopatiche (vedi tabella 7.1): esse vanno da reperti incidentali a disordini che mettono a rischio la vita del malato e possono coinvolgere numerosi e diversi organi, apparati e tessuti, incluso il sangue (Ridgway et al., 2001).

Le modificazioni ematologiche, che rappresentano l'argomento centrale di questa tesi, verranno discusse separatamente nella seconda parte di questo capitolo.

Manifestazioni extraintestinali delle IBD idiopatiche nell'uomo

COMPLICAZIONI MUSCOLOSCELETRICHE. Un essere umano affetto da una forma di IBD idiopatica ha una probabilità che va dal 4 al 23% di sviluppare complicazioni a carico dell'apparato muscolo scheletrico. La più frequente di queste è sicuramente una particolare forma d'artrite, che è anche la manifestazione extraintestinale più comune riscontrata nelle IBD idiopatiche umane, tanto da meritare l'appellativo di "artrite colitica". Le altre alterazioni muscoloscheletriche segnalate sono rappresentate da svariate altre forme di artrite, dalla spondilite

anchilosante e dall'osteopatia ipertrofica, che a sua volta può portare a dolorose periostiti e sinoviti (Kiron, 1999; Ridgway et al., 2001).

COMPLICAZIONI OCULARI. L'incidenza di complicazioni oculari negli uomini affetti da IBD idiopatiche è stata stimata, non senza una certa difficoltà, avere un valore compreso tra il 4 e il 10%. Alla colite ulcerativa sono state associate uveiti ed iriti, al morbo di Crohn l'episclerite, ed è stata scoperta un'associazione fra tutte queste complicazioni oftalmologiche ed altre manifestazioni extraintestinali delle IBD idiopatiche, in special modo l'artrite (Kiron, 1999; Ridgway et al., 2001).

MANIFESTAZIONI EPATOBILIARI. In medicina umana sono state ampiamente documentate numerose manifestazioni epatobiliari di IBD idiopatiche, tra cui il cosiddetto "fegato grasso" (in inglese *fatty liver*), la pericolangite, la colangite primaria sclerosante, il colangiocarcinoma, l'amiloidosi, la colelitiasi e l'epatite cronica attiva. Il *fatty liver*, documentato come complicazione di IBD idiopatiche già nel 1800, è probabilmente dovuto alla perdita di proteine ed al malassorbimento, ma anche alla terapia steroidea, ed è tipicamente reversibile. Nei pazienti affetti da IBD idiopatiche, l'incidenza dell'infiltrazione adiposa del fegato, di grado da lieve a grave, è stimata intorno all'80%. La colelitiasi, altra complicazione piuttosto frequente, è stata osservata principalmente in individui colpiti dal morbo di Crohn a livello dell'ileo distale. La patogenesi di questo problema, secondario all'IBD idiopatica ma non per questo privo di importanza, è tuttora oggetto di studio, ed è stato proposto che sia proprio la disfunzione ileale a determinare la produzione di bile litogenica con un concomitante innalzamento dei livelli di colesterolo, portando alla formazione dei calcoli biliari (Hamatz, 1994; Ridgway et al., 2001).

MANIFESTAZIONI CUTANEE. Le manifestazioni cutanee delle IBD idiopatiche nell'uomo sono numerose, e le più frequenti sono rappresentate dall'eritema nodoso e dalla piodermite gangrenosa, che hanno un'incidenza del 20% nei soggetti colpiti da colite ulcerativa e morbo di Crohn (Kiron, 1999; Ridgway et al., 2001).

**MANIFESTAZIONI EXTRAINTESTINALI DELLE IBD
IDIOPATICHE NELL'UOMO**

<u>muscoloscheletriche</u>	artrite spondilite osteopatia ipertrofica
<u>oculari</u>	uveiti/iriti episcleriti
<u>epatobiliari</u>	<i>fatty liver</i> colelitiasi colangite primaria sclerosante
<u>cutanee</u>	eritema nodoso piodermite gangrenosa
<u>neurologiche</u>	neuropatia periferica mielopatia <i>miastenia gravis</i> patologie cerebrovascolari
<u>broncopolmonari</u>	fibrosi polmonare bronchite
<u>cardiache</u>	pericarditi miocarditi arresto cardiaco
<u>pancreatiche</u>	pancreatite acuta
<u>urinarie</u>	calcoli urinari amiloidosi danno ai tubuli renali
<u>vascolari</u>	tromboflebiti e tromboembolismi
<u>ematologiche</u>	anemia da deficienza di ferro anemia da malattia cronica purpura autoimmune trombocitopenica anemia emolitica autoimmune anemia da carenza di folati leucocitosi trombocitosi

Tabella 7.1 Manifestazioni extraintestinali delle IBD idiopatiche nell'uomo
(modificata da Ridgway et al, 2001).

MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE. Le manifestazioni neurologiche in corso di IBD idiopatiche sono molto rare, ed includono neuropatia periferica, mielopatia, *miastenia gravis* e patologie cerebrovascolari (Kiron, 1999; Ridgway et al., 2001).

COMPLICAZIONI POLMONARI. Anche le complicazioni polmonari sono un reperto sporadico in corso di IBD idiopatiche. Tra esse si annoverano la fibrosi polmonare e la bronchite (Kiron, 1999; Ridgway et al., 2001).

COMPLICAZIONI CARDIACHE. Le complicazioni cardiache rappresentano un evento rarissimo in corso di IBD idiopatiche; esse consistono in pericarditi, miocarditi e arresto cardiaco (Kiron, 1999; Ridgway et al., 2001).

COMPLICAZIONI PANCREATICHE. Come complicazione pancreatica è stata segnalata, seppur molto raramente, la pancreatite acuta (Kiron, 1999; Ridgway et al., 2001).

COMPLICAZIONI URINARIE. Le complicazioni urinarie hanno un'incidenza che va dal 4 al 23%, la principale è rappresentata dall'urolitiasi con calcoli di ossalato di calcio (Kiron, 1999; Ridgway et al., 2001).

COMPLICAZIONI VASCOLARI. Le complicazioni vascolari sono piuttosto rare, con un'incidenza che va dall'1,6 al 6,4%, ma rappresentano una significativa causa di morte nelle persone affette da IBD idiopatiche. È stata infatti notata una precisa associazione tra gli eventi tromboembolici e la riacutizzazione della malattia intestinale (Kiron, 1999; Ridgway et al., 2001).

Manifestazioni extraintestinali delle gastroenteriti croniche nel cane e nel gatto

COMPLICAZIONI MUSCOLOSCELETRICHE. Nel cane come complicanza muscoloscheletrica di IBD idiopatica è stata segnalata la poliartropatia, probabilmente dovuta ad una deposizione a livello articolare degli immunocomplessi formati in seguito all'invasione antigenica causata dall'aumentata permeabilità intestinale. È stato ipotizzato, inoltre, che alcuni

patogeni possano introdursi nella circolazione sistemica attraverso l'intestino infiammato, localizzandosi poi nelle articolazioni (Bennet et al., 1995; Ridgway et al., 2001).

COMPLICAZIONI EPATOBILIARI. Si suppone che alcune epatopatie, tra cui la colangite/colangioepatite non suppurativa, possano essere secondarie alle IBD idiopatiche, come risultato di fattori genetici e/o immunologici, o come esito di un'invasione batterica attraverso la vena porta, o come effetto della stessa terapia (Center, 1996; Ridgway et al., 2001).

COMPLICAZIONI PANCREATICHE. In alcuni gatti colpiti da IBD idiopatiche, il passaggio retrogrado di microrganismi o di mediatori flogistici dal dotto pancreatico, o la temporanea ostruzione di quest'ultimo hanno determinato, in corso di IBD idiopatiche, fenomeni di pancreatite (Center, 1996; Ridgway et al., 2001).

COMPLICAZIONI URINARIE. L'unica complicazione urinaria segnalata in corso di IBD idiopatiche è la nefrite, ma esclusivamente nel gatto. Si ritiene che il meccanismo patogenetico alla base di tale danno renale sia correlato, ancora una volta, alla deposizione locale di immunocomplessi (Ridgway et al., 2001).

MANIFESTAZIONI CUTANEE. In corso di allergia/intolleranza alimentare (*food sensitivity*) sono state segnalate manifestazioni cutanee che nel gatto vanno dal prurito cronico, più o meno intenso, alla dermatite miliare e a quella facciale, dall'eritema alle lesioni eosinofile (Guilford et al., 1998); mentre nel cane consistono essenzialmente in dermatiti pruriginose non stagionali. La distribuzione delle lesioni nei cani affetti da allergia/intolleranza alimentare spesso è difficile da distinguere da quella osservata nell'atopia: piedi, faccia, ascelle, regione perineale, regione inguinale, dorso ed orecchie rappresentano le regioni più colpite, ed un quarto dei cani con reazioni avverse al cibo presenta come unico sintomo la sola otite esterna, con frequenti infezioni secondarie batteriche e da *Malassezia* (Roudebush, 2002). Queste manifestazioni possono coesistere con la sintomatologia gastroenterica o rappresentare l'unico segno clinico di allergia/intolleranza agli alimenti (Guilford et al., 1998).

L'ANEMIA NELLE GASTROENTERITI CRONICHE

Il ferro e la flogosi cronica gastrointestinale

Tutti i mammiferi necessitano di assumere il ferro dall'ambiente: questo elemento, infatti, è fondamentale nello svolgimento di numerose funzioni fisiologiche, come quella di cofattore di numerosi sistemi enzimatici, il trasporto di ossigeno ai tessuti, il trasferimento di elettroni, la crescita corporea e la sintesi del DNA cellulare. Nonostante il ferro sia il quarto elemento della Terra in ordine decrescente di quantità, la sua biodisponibilità è piuttosto scarsa (Oldenburg et al., 2001).

Sono soltanto due, infatti le forme di ferro dietetico assimilabile: eme (dalla mioglobina delle carni) e non-eme (o ferro ionico, più che altro di origine vegetale). L'assorbimento del ferro in forma non-eme dipende da molti fattori, tra cui la presenza degli acidi gastrici, dell'acido ascorbico, e di inibitori quali l'acido fitico ed i polifenoli (presenti nei vegetali). Il ferro in forma eme viene ottenuto mediante digestione meccanica ed enzimatica della mioglobina presente nella carni introdotte con l'alimentazione, e viene immesso come porfirina nell'enterocita, all'interno del quale è rilasciato in stato ferroso (Gasche et al., 2004; Fleming, 2005).

Nel cane e nel gatto il ferro in forma eme è assorbito direttamente nella quota del 30%, mentre quello rimanente, purtroppo la maggior parte, è scarsamente assorbito, (meno del 10%). Il ferro non-eme presente negli alimenti è in forma di ferro ferrico (Fe^{3+}), che è scarsamente solubile ad un pH superiore a 3. In paragone il ferro ferroso (Fe^{2+}) è più solubile, anche a pH 7-8 (presente nel duodeno). Si ritiene che il ferro ferrico si liberi dai suoi siti di legami nello stomaco, si leghi poi alla mucina e quindi arrivi nel duodeno e nel piccolo intestino. Qui il ferro lascia la mucina, si lega alla integrina sulla superficie apicale delle cellule epiteliali intestinali ed è poi trasferito su di una proteina chiamata mobilferrina, attraverso la porzione basolaterale della cellula dove è caricata sulla transferrina. La transferrina quindi trasporta il ferro ai luoghi di deposito (nel caso di una sua massima

saturazione, all'epatocita) e alla sede primaria di utilizzo: il midollo osseo (Furlanello et al., 1999).

Le riserve di ferro ne controllano l'assorbimento, che é di conseguenza aumentato quando le riserve si riducono o sono assenti. Inoltre l'assorbimento di ferro aumenta fisiologicamente quando si verifica un incremento dell'eritropoiesi e della reticolocitosi (Furlanello et al., 1999).

Durante l'evoluzione, i mammiferi hanno sviluppato un sofisticato sistema per assorbire ed immagazzinare il ferro, ma soprattutto per limitarne le perdite, che fisiologicamente avvengono in quantità minima solo attraverso il sudore (che nei carnivori domestici è praticamente assente), la cheratinizzazione delle cellule cutanee e forse in minima misura dal tratto gastrointestinale (Furlanello et al., 1999). L'omeostasi di questo elemento, che in corso di flogosi cronica intestinale può risultare gravemente compromessa, è fisiologicamente garantita da una fine regolazione del suo assorbimento (Oldenburg et al., 2001).

La quantità di ferro assorbita è influenzata da molteplici fattori, alcuni dei quali correlati tra loro, e che spesso intervengono contemporaneamente (Fleming, 2005):

- entità delle riserve corporee di ferro;
- attività eritropoietica del midollo osseo;
- concentrazione dell'emoglobina ematica;
- ossigenazione del sangue;
- presenza di flogosi sistemica.

Nel caso si verifichi una perdita di ferro che sopravanzi il suo assorbimento (come nel sanguinamento gastrointestinale), si svilupperà quindi uno stato carenziale ed una conseguente anemia. La flogosi cronica, in ogni caso, è in grado di agire direttamente, per mezzo di citochine proinfiammatorie, sulla distribuzione del ferro nell'organismo, e di determinare in questo modo l'insorgenza della cosiddetta "anemia da malattia cronica" (Oldenburg et al., 2001). Sia l'anemia da carenza di ferro che quella da malattia cronica sono condizioni che si verificano

(spesso contemporaneamente) in circa il 65% delle IBD idiopatiche umane (66% nel morbo di Chron e 33% nella colite ulcerativa) secondo Oldenburg (Oldenburg et al., 2001; Cronin et al., 2001), mentre Cronin e Gasche riportano un'incidenza che va dal 30 al 50% (Cronin et al., 2001; Gasche et al., 2004). Altre possibili forme di anemia associate ad enteropatie croniche nell'uomo sono rappresentate dalla carenza di vitamina B₁₂, da quella di acido folico, e dalla forma emolitica (Oldenburg et al., 2001; Gasche et al., 2004).

Nel cane il primo segnale morfologico eritrocitario della ridotta biodisponibilità di ferro é l'anisocitosi con leggera ovalocitosi. La progressione del processo si contraddistingue con l'evoluzione dell'iniziale anemia normocitica normocromica in una anemia microcitica ed ipocromica (Furlanello et al., 1999). In caso di sanguinamento gastrointestinale protratto l'anemia potrà anche essere inizialmente rigenerativa, macrocitica ipocromica, con evidente reticolocitosi (Watson et al., 2000). La morfologia degli RBC si modifica ulteriormente fino alla franca ipocromia, con leptocitosi e cellule bersaglio. La rigenerazione eritrocitaria, documentata dalla valutazione dei reticolociti, può evidenziare, se la malattia é in atto da lungo tempo, una risposta inappropriata dell'eritropoiesi (Furlanello et al., 1999).

Anemia da carenza di ferro

La carenza di ferro di origine alimentare, tipica dell'uomo, sembra essere rara nel cane adulto, mentre può comparire nel giovane. Nei carnivori domestici prevalgono le forme da emorragia cronica, causate da infestioni cutanee (pulci e zecche) ed intestinali (anchilostomi e trichiuridi), da patologie gastroenteriche (ulcere, infiltrazioni cellulari e neoplasie) e da disturbi dell'emostasi (Watson et al., 2000; Furlanello et al., 1999).

Quando a livello gastrointestinale si verifica un sanguinamento tale da rendere negativo il bilancio del ferro, nell'organismo si instaura un'anemia da carenza di ferro. In medicina umana, è stato riconosciuto che quest'evenienza è meno rara di

quanto si pensasse, e tale anemia viene ad oggi considerata nell'uomo un'importante caratteristica clinica delle IBD idiopatiche (Gasche et al., 2004). Poiché la quantità di ferro disponibile condiziona la formazione dell'emoglobina e quindi l'emopoiesi, tanto nell'uomo quanto nei carnivori domestici i globuli rossi che si riscontrano nella fase conclamata dell'anemia da carenza di ferro sono microcitici e ipocromici, e si assiste ad una diminuzione dell'iniziale reticolocitosi (Watson et al., 2000; Gasche et al., 2004; Furlanello et al., 1999).

Nahon ed altri affermano che nell'uomo anche *Helicobacter pylori* può rendersi responsabile di anemia da carenza di ferro. Questo batterio, infatti diminuisce la concentrazione dell'acido ascorbico, elemento essenziale per l'assimilazione del ferro non-eme (Nahon et al., 2003).

Ristic e Stidworthy hanno descritto, nel cane, due casi di grave anemia da carenza di ferro associata ad IBD in soggetti senza sintomatologia gastroenterica apprezzabile, che manifestavano solo una forte letargia riferibile all'anemia. Di questi cani, il primo è risultato essere affetto da un'enterite eosinofila segmentale, localizzata al duodeno ed al digiuno prossimale, il secondo da gastrite cronica linfocitica, ed entrambi sono risultati positivi alla ricerca del sangue occulto fecale (Ristic et al., 2002).

Craven riporta un'incidenza dell'anemia nelle IBD idiopatiche canine del 12% (Craven et al., 2004).

Anemia da malattia infiammatoria cronica

Sia nell'uomo che nel cane, in corso di patologie infiammatorie intestinali, ma anche di altre malattie infiammatorie, infettive e neoplastiche, si verificano nell'organismo dei complessi cambiamenti a carico del metabolismo del ferro, che conducono all'anemia da malattia cronica (ACD - *Anaemia of Chronic Disease*), che si presenta come un'anemia di grado da lieve a moderato, non rigenerativa, normocitica e normocromica (Waner et al., 2000; Fleming, 2005; Oldenburg et al., 2001; Cronin et al., 2001; Gasche et al., 2004; Furlanello et al., 1999).

Poiché il ferro è essenziale per la crescita batterica, è stato ipotizzato che questo meccanismo possa rappresentare un tentativo, da parte dell'organismo animale, di privare i microrganismi infiltrativi della loro fonte di ferro (Oldenburg et al., 2001).

Quando un microrganismo invade un tessuto, le normali difese che abbassano il ferro (transferrina, lattoferrina e ferritina) sono apparentemente insufficienti, ed entra in gioco il cosiddetto "*iron withholding mechanism*". In questo fenomeno si assiste ad una diminuzione del ferro plasmatico, della saturazione della transferrina, e della quota di ferro rilasciata dai macrofagi alla transferrina (Oldenburg et al., 2001). Il ferro viene allora stoccato nel comparto intracellulare come ferritina, e si arriva così al classico quadro dell'anemia da malattia cronica, che nell'uomo è caratterizzata da (Fleming, 2005; Oldenburg et al., 2001; Cronin et al., 2001; Gasche et al., 2004):

- abbassamento del ferro sierico,
- abbassamento del livello di saturazione della transferrina,
- innalzamento della concentrazione di ferritina sierica,
- consistenti depositi di ferro in sede reticoloendoteliale.

Nel cane è stato documentato come in presenza di infezioni, di processi infiammatori (in particolare cronici), o di tumori, il ferro derivante dalla degradazione dell'emoglobina da parte del sistema monocito-macrofagico (M-M) sia riutilizzato più lentamente nella sintesi di emoglobina. L'effetto risulta in un ridotto rilascio ed apporto di ferro per l'eritroblasto in sviluppo (sebbene si assista ad un accelerato trasporto del ferro disponibile dal compartimento plasmatico verso il midollo), ad una riduzione nella sideremia, e ad un livello di eritropoiesi molto inferiore all'ottimale. Il ridotto flusso di ferro dal sistema M-M agli eritroblasti in sviluppo può portare anche alla formazione di globuli rossi microcitici, in quanto la ridotta sintesi di emoglobina condiziona ulteriori suddivisioni mitotiche dell'eritroblasto ipocromico (Furlanello et al., 1999).

È stato dimostrato che nella patogenesi dell'anemia da malattia cronica, un ruolo centrale spetta alle citochine proinfiammatorie come l'IL-1, l'IL-6, l'INF γ ed il TNF α (Furlanello et al., 1999; Oldenburg et al., 2001; Cronin et al., 2001; Gasche, 2000). Un probabile meccanismo patogenetico (figura 7.1) vede coinvolti una diminuita produzione di eritropoietina (EPO) ed una depressa risposta dell'eritrone all'EPO stessa (Oldenburg et al., 2001; Cronin et al., 2001; Gasche, 2000). Sorprendentemente, nell'uomo è stato dimostrato che anche alcune citochine antinfiammatorie possono essere coinvolte nell'anemia da malattia cronica, come l'IL-4 e l'IL-13, che modulano il metabolismo del ferro nei macrofagi. L'omeostasi del ferro, inoltre, può essere influenzata dallo stress ossidativo che si verifica a carico del tessuto colpito da flogosi cronica (Oldenburg et al., 2001).

L'ipotesi che l'anemia da malattia cronica rappresenti un meccanismo di difesa dai microrganismi è supportata dal fatto che un alto tenore corporeo di ferro rende l'organismo più sensibile alle infezioni batteriche. Nonostante questo, però, è innegabile che l'anemia indebolisca l'animale rendendolo più suscettibile alle infezioni. Non è ancora stato chiarito se quest'aumentata suscettibilità ai patogeni sia da imputare direttamente all'anemia (e quindi all'ipossia tissutale) o a stati patologici ad essa concomitanti (ad es. la malnutrizione) (Oldenburg et al., 2001).

Un'altra possibile spiegazione per l'utilità di un abbassamento della sideremia potrebbe risiedere nel tentativo di preservare i tessuti dal danno secondario derivante dai radicali liberi OH $^-$, che si formerebbero in relazione alla quantità di ferro chelato disponibile. Un altro modo in cui il ferro potrebbe esercitare un effetto proinfiammatorio consisterebbe nell'attivazione (nell'uomo) del fattore nucleare *kB* (NF-*kB*), un fattore di trascrizione che regola l'espressione di molti geni coinvolti nelle risposte infiammatorie (Oldenburg et al., 2001).

Il ferro, poi, può comportarsi da immunomodulatore nei confronti della risposta T-dipendente alterando la produzione di linfociti B e T, influenzando l'equilibrio Th1/Th2 e riducendo il rapporto CD4 $^+$ /CD8 $^+$ (Oldenburg et al., 2001; Gasche et al., 2004).

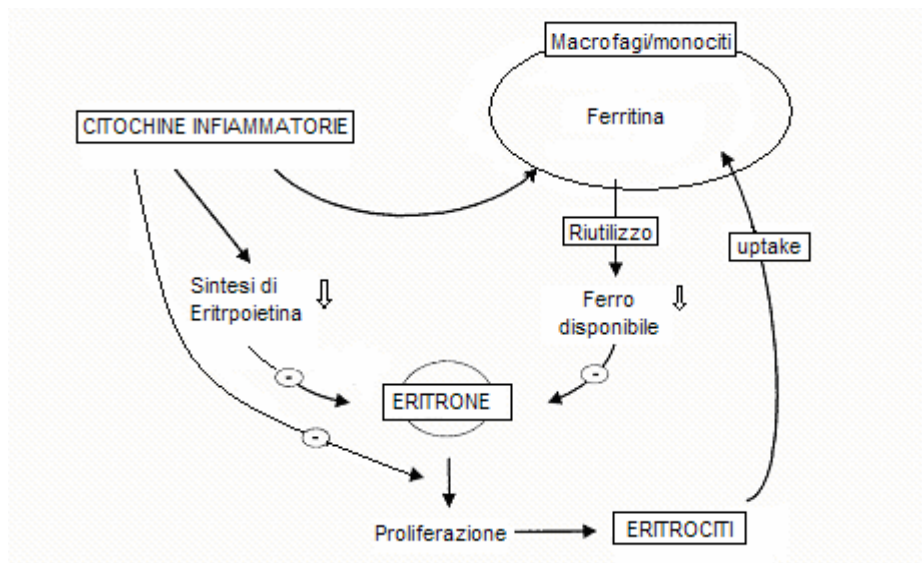


Figura 7.1: Patogenesi dell'anemia da malattia cronica (modificata da Oldenburg et al., 2001). Nella flogosi attiva, il bilancio delle citochine è alterato a favore di quelle proinfiammatorie; ciò porta ad una diminuzione della sintesi di eritropoietina (EPO), ad un calo nella risposta dell'eritrone all'EPO stessa e ad una diretta riduzione dell'attività mitotica dell'eritrone. Le citochine proinfiammatorie causano ipoferremia attraverso l'induzione della sintesi di ferritina e l'accumulo del ferro in macrofagi ed epatociti, determinando una minor disponibilità dell'elemento per l'eritropoiesi.

Questo importante elemento è essenziale anche ai macrofagi per combattere le infezioni, ma in corso di anemia da malattia cronica essi non ne subiscono la carenza, poiché hanno sviluppato diverse modalità di assumere il ferro e di conservarlo in sede intracitoplasmatica (Gasche et al., 2004). Nell'uomo è stato documentato che i macrofagi possono assumere quest'elemento servendosi di (Gasche et al., 2004):

- recettori per il ferro mediati dalla transferrina;
- trasportatori di membrana NRAMP-1 (*natural resistance associated macrophage protein*);
- lattoferrina;

- recettori per l'emoglobina;
- eritrofagocitosi.

L'espressione e l'attività dei differenti meccanismi di *uptake* sono regolate dalle citochine, che sono anche in grado di determinare ritenzione di ferro nei macrofagi, esercitando una *down regulation* sull'espressione del trasportatore di membrana ferroportina 1 (Gasche et al., 2004).

Nel cane l'anemia da malattia cronica è accompagnata da un'elevazione delle proteine della fase infiammatoria rilevabile come iper-fibrinogenemia ed aumento della VES (velocità di eritrosedimentazione). In genere la sideremia, la TIBC (*Total Iron Binding Capacity*) e la percentuale di saturazione sono ridotte, ma questi valori devono essere differenziati dai risultati che compaiono nell'anemia ferropriva (vedi tabella 7.2). Nella ACD, la ferritina si rivela un indice scarsamente rappresentativo delle riserve di ferro, poiché rientra nelle proteine della fase infiammatoria e talora può essere liberata dalla distruzione epatica o splenica dovuta alla malattia primaria (Furlanello et al., 1999).

Sia nell'uomo che nel cane è stato recentemente scoperto un peptide IL-6-inducibile, denominato epcidina. Inizialmente si riteneva che essa avesse soltanto un potere antimicrobico, ma più recentemente tale molecola è stata classificata come proteina di fase acuta e le è stato attribuito il ruolo di importante regolatore negativo del metabolismo del ferro. L'epcidina, reperibile nel sangue e nelle urine tanto dell'uomo quanto del cane, è espressa principalmente a livello epatico, ma in minor misura anche a livello polmonare ed a livello renale (solo nel cane), e la sua espressione risulta condizionata dagli stessi fattori che influenzano l'assorbimento del ferro (Fleming, 2005; Fry et al., 2004).

Recentemente è stato attribuito a questa molecola un ruolo chiave nello sviluppo dell'ACD. L'epcidina, infatti, modula il metabolismo del ferro esercitando una *down regulation* sul suo assorbimento duodenale ed interferendo con il suo rilascio dalle cellule del Sistema Reticolo Endoteliale (SRE) (Fleming, 2005; Fry et al., 2004; Ganz, 2003; Gasche et al., 2004).

ANALITA	INTERVALLO DI RIFERIMENTO E UNITÀ DI MISURA	ANEMIA DA MALATTIA CRONICA (ACD)	ANEMIA DA CARENZA DI FERRO
<u>sideremia</u>	100 - 220 mcg/mL	↓	↓
<u>UIBC</u>	140 - 250 mcg/mL	N/↑	↑↑
<u>TIBC</u>	300 - 410 mcg/mL	N/↓	N
<u>% di saturazione</u>	28 - 60 %	N/↓	↓↓
<u>ferritina</u>	76-145 ng/mL	↑	↓
<u>ferro midollare</u>	2+ / 3+	↑	↓

Tabella 7.2: Quadro sinottico differenziale tra ACD e carenza di ferro tramite il profilo sideremico nel cane. *TIBC (Total Iron Binding Capacity):* capacità ferro legante totale, si misura aggiungendo ferro esogeno al campione in esame e determinando la quantità di ferro che si è legata alla transferrina; *UIBC (Unsaturated Iron Binding Capacity):* capacità ferro legante insatura, si ottiene sottraendo la quantità di sideremia dalla TIBC; *% di saturazione:* percentuale di saturazione, si ottiene dal rapporto tra sideremia e TIBC ($Fe \cdot 100 / TIBC$); *N:* normale; ↑: aumentato/a; ↓: diminuito/a (Furlanello et al., 1999).

Gli ultimi studi condotti in materia hanno inoltre dimostrato che (Fleming, 2005; Fry et al., 2004):

- la quota di epcidina sierica è correlata con quella di ferritina;
- l'espressione dell'epcidina aumenta con l'infiammazione, le infezioni ed il sovraccarico di ferro, mentre diminuisce in caso di ipossia e di anemia;
- topi da laboratorio privati dell'epcidina sviluppano un grave sovraccarico di ferro;

- la mutazione del gene che codifica per l'epcidina è associata nell'uomo ad una grave forma di emocromatosi giovanile;
- particolari tumori epatici (come l'adenoma) sono in grado di esprimere autonomamente ed in gran quantità l'epcidina, portando così ad una severa anemia microcitica refrattaria alla somministrazione di ferro, che si risolve però con l'asportazione della massa neoplastica.

Tali osservazioni hanno suggerito la possibilità di inserire nella pratica clinica la misurazione dell'epcidina quale marker di infiammazione ed indicatore di alterazioni a carico del metabolismo del ferro (Fry et al., 2004).

Il meccanismo con cui l'epcidina esplica la sua azione non è ancora del tutto conosciuto, ed è oggetto di intenso interesse da parte della comunità scientifica. Dagli studi condotti fino ad oggi, sembra che tale peptide agisca inibendo l'espressione o l'attività di uno o più geni coinvolti nel trasporto intestinale del ferro. Resta da stabilire, però, se essa interferisca con l'assorbimento apicale da parte dell'enterocita, con il trasporto basolaterale del ferro, o con entrambi. È stato ipotizzato che l'epcidina influenzi negativamente l'attività del trasportatore basolaterale ferroportina 1, portando ad un incremento locale del ferro intracellulare presente nell'enterocita, che a sua volta determinerebbe una *down regulation* sull'espressione dei geni responsabili dell'assorbimento apicale. Non è ancora stato escluso, però, che questi ultimi possano essere influenzati dall'epcidina anche in maniera diretta (Fleming et al., 2005).

Altre anemie associate alle gastroenteriti croniche nell'uomo

ANEMIA DA CARENZA DI COBALAMINA. Nell'uomo, in associazione alle enteropatie croniche, sono stati segnalati altri tipi di anemia, la cui frequenza è molto inferiore all'anemia da carenza di ferro e a quella da malattia cronica. L'anemia da carenza di vitamina B12, ad esempio, si può verificare in corso di malattia di Crohn, quando ad una gastrite cronica o ad una resezione gastrica si

accompagni una sovracrescita batterica nel piccolo intestino (Gasche et al., 2004; Cronin et al., 2001).

ANEMIA DA CARENZA DI ACIDO FOLICO. Come la carenza di vitamina B12, in corso di IBD idiopatiche nell'uomo anche la carenza di acido folico può causare anemia megaloblastica (Jinbo et al., 1992; Cronin et al., 2001), mentre alla colite ulcerativa può occasionalmente essere associata l'anemia emolitica immunomediata (Cronin et al., 2001).

In medicina veterinaria, l'anemia da carenza di cobalamina o di acido folico è segnalata come un evento rarissimo, principalmente dovuto a fattori congeniti (Watson et al., 2000).

ALTERAZIONI DEL LEUCOGRAMMA ASSOCIATE ALLE GASTROENTERITI CRONICHE

Leucocitosi

In corso di gastroenteriti croniche può comparire una leucocitosi più o meno intensa, la cui incidenza nelle IBD idiopatiche è del 7% secondo Craven (Craven et al., 2004). Le leucocitosi possono coinvolgere diverse classi cellulari, singolarmente o contemporaneamente, portando a quadri differenti:

LEUCOCITOSI DA INFIAMMAZIONE CRONICA. Il leucogramma da infiammazione cronica è generalmente caratterizzato da leucocitosi e neutrofilia, in presenza di una deviazione a sinistra (indice che documenta l'incremento delle forme immature) da moderato ad assente (Schultze, 2000; Cowell et al., 2000). Dal suo studio condotto su 80 casi di IBD idiopatica canina, Craven riporta un'incidenza della neutrofilia pari al 7% (Craven et al., 2004).

LEUCOCITOSI DA GLICOCORTICOIDI. Il rilascio endogeno di glicocorticoidi, dovuto ad un grave stress o ad iperadrenocorticismo, o alla somministrazione iatrogena di glicocorticoidi (frequentemente usati nella terapia delle gastroenteriti

croniche del cane e del gatto) provocano nell'emogramma del cane e del gatto modificazioni importanti. Esse consistono in una neutrofilia matura, accompagnata da linfopenia, monocitosi (particolarmente nel cane) ed eosinopenia. In caso di somministrazioni protratte di cortisonici (> 10 giorni), il leucogramma resterà alterato fino a due o tre giorni dopo la sospensione della terapia, con la risoluzione della linfopenia solitamente posticipata rispetto a quella della neutrofilia (Schultze, 2000; Cowell et al., 2000).

EOSINOFILIA. L'eosinofilia è un reperto piuttosto comune: la causa più frequente di tale alterazione è rappresentata dalle infestazioni parassitarie, ma l'eosinofilia può essere presente anche in corso di altre patologie infiammatorie gastrointestinali come la gastrite/enterite/colite eosinofilica e la gastroenterite ulcerativa (soprattutto nel gatto) (vedi capitolo 3), in corso di allergia alimentare, nonché nella sindrome ipereosinofilica, molto più rara nel cane che non nel gatto (Schultze, 2000; Cowell et al., 2000). Nel cane, in corso di IBD idiopatiche, Craven riporta un'incidenza dell'eosinofilia pari al 4% (Craven et al., 2004).

BASOFILIA. Nonostante si tratti di un'alterazione piuttosto rara, la basofilia è segnalata (nel cane) nella gastroenterite eosinofilica, in alcune parassitosi (es. infestazione da *Ancylostoma* spp.) ed in alcune patologie legate all'ipersensibilità. Essa è solitamente associata all'eosinofilia, ma può comparire anche in sua assenza (Schultze, 2000; Cowell et al., 2000).

LINFOCITOSI. La linfocitosi è piuttosto rara nel cane (se si eccettua quella adrenalina dovuta allo stress indotto dal prelievo di sangue), ma è segnalata come possibile alterazione in corso di stati infiammatori cronici (Schultze, 2000). Nel gatto essa è molto più comune, ed è associata a numerose patologie, tra cui quelle che determinano una stimolazione antigenica cronica, come la FeLV, in cui solitamente si assiste anche alla comparsa di linfociti attivati (Cowell et al., 2000).

MONOCITOSI. La monocitosi, che compare generalmente associata alla neutrofilia, riconosce numerose cause, tra cui le patologie infiammatorie croniche

immunomediate, la somministrazione di glicocorticoidi e la necrosi tissutale (Schultze, 2000; Cowell et al., 2000).

Leucopenia

In corso di gastroenteriti croniche, ed in particolare nella linfangectasia, può verificarsi un abbassamento del numero dei leucociti. Nel suo studio, Craven riporta un'incidenza della leucopenia nelle IBD idiopatiche del cane pari all'8% (Craven et al., 2004).

LINFOPENIA. La linfopenia è un'alterazione piuttosto comune, e può essere dovuta a svariate cause. In corso di alcune patologie gastrointestinali come la linfangectasia, l'enterite ulcerativa e quella granulomatosa, si verifica una perdita di fluidi ricchi di linfociti che può causare linfopenia (Schultze, 2000; Cowell et al., 2000).

LE PIASTRINE E LE GASTROENTERITI CRONICHE

Le piastrine e l'infiammazione

Tanto in medicina umana quanto in veterinaria esiste un'evidenza crescente sul ruolo giocato dalle piastrine nell'infiammazione. Esse, infatti, in corso di flogosi rilasciano alcune sostanze vasoattive (come serotonina e PAF), producono interleuchina 1 ed interagiscono con i leucociti polimorfonucleati (PMN).

La capacità delle piastrine e dei loro prodotti di modulare le funzioni dei PMN è stata inconfutabilmente stabilita, ma sono stati riportati tanto effetti stimolanti quanto inibenti. È probabile che questa apparente dicotomia rifletta il ruolo parallelo che le piastrine giocano sia nell'emostasi che nella flogosi: durante la prima fase della loro risposta, infatti, esse producono il PAF, molecola che determina l'attivazione dei neutrofili, mentre nell'ultimo stadio dell'aggregazione si

assiste alla produzione di sostanze inibenti tali granulociti (ad es. la β -tromboglobulina) (Gentry, 2000).

Le piastrine circolanti possono essere attivate da numerosi agenti infiammatori, inclusi virus, batteri e complessi antigene-anticorpo, ed è per questo che l'attivazione piastrinica rappresenta un evento precoce della flogosi, alla quale i trombociti contribuiscono attraverso il reclutamento di altre cellule e mediante il rilascio delle proteasi (es. collagenasi, elastasi) e delle idrolasi acide presenti nei lisosomi dei granuli α e di quelli densi (Gentry, 2000).

Trombocitopenia

In medicina umana la trombocitopenia è considerata una delle possibili manifestazioni delle IBD idiopatiche, ed anche se molto rara, è stata ben documentata (Jinbo et al., 1992; Baudard et al., 1998; Kodaira et al., 1999); mentre in veterinaria esiste ad oggi un solo articolo sull'argomento, che ha attestato una precisa correlazione tra gastroenterocolite linfoplasmocitaria e trombocitopenia. In tale studio gli Autori riferiscono che la trombocitopenia idiopatica è stata osservata nel 2,5% dei soggetti in cui è stata diagnosticata una forma di IBD idiopatica, senza nessuna apparente predisposizione di razza od età, né alcuna correlazione con la gravità della flogosi. Nella maggior parte dei casi trombocitopenici, inoltre, è stata osservata la presenza concomitante di macropiastrine (Ridgway et al., 2001). In uno studio successivo, Craven riporta un'incidenza della trombocitopenia pari al 12,5%, considerevolmente più alta di quella riportata da Ridgway (Craven et al., 2004).

Nell'uomo l'ipotesi eziologica ritenuta più probabile è che gli stessi eventi immunologici che causano la flogosi gastroenterica siano in grado di determinare la trombocitopenia ad essa associata, ma sono state proposte altre teorie, tra cui quella che esista una reazione antigenica crociata tra piastrine ed alcune glicoproteine batteriche, che porterebbe alla distruzione delle prime da parte degli anticorpi rivolti contro le seconde (Kodaira et al., 1999).

L'eziologia della trombocitopenia associata alle IBD idiopatiche nel cane è ancora sconosciuta. La piastrinopenia può in generale risultare da meccanismi patogenetici tra loro assai diversi: le piastrine, infatti, possono essere distrutte o consumate (attraverso un meccanismo immunomediato primario o secondario; a causa dell'azione di agenti infettivi come le *rickettsiae*; in corso di DIC o di neoplasia), oppure sequestrate e/o ne può diminuire la produzione. La teoria che Ridgway et al. suggeriscono, è che la stimolazione immunitaria operata dai batteri luminali e/o l'alterazione del sistema immunitario che si verificano in corso di IBD possano determinare una distruzione immunomediata delle piastrine (Ridgway et al., 2001).

Trombocitosi reattiva

La trombocitosi, che consiste nell'incremento del numero di piastrine nel sangue periferico, può essere il risultato di svariate cause, congenite e acquisite. Quando la trombocitosi è secondaria e non è dovuta ad un disordine primariamente mieloproliferativo, viene definita reattiva.

La trombocitosi reattiva è solitamente transitoria ed asintomatica, di grado da lieve a moderato (nel cane e nel gatto meno di 700.000 piastrine/ μ L). In umana essa, indipendentemente dall'origine, è associata all'aumento sierico spurio (dovuto alla coagulazione in vitro delle piastrine) di potassio, lattato deidrogenasi, fosforo, acido urico, zinco, fosfatasi acida e mucopolisaccaridi; mentre nel cane un simile falso incremento è stato osservato solo a carico del potassio sierico.

Sia nell'uomo che negli animali domestici, la trombocitosi reattiva, indotta dal rilascio di fattori stimolanti la trombopoiesi, si verifica in corso di numerose condizioni, quali:

- emorragie croniche (ad es. intestinali) ed anemia da carenza di ferro;
- infiammazione (ad es. IBD);
- traumi, fratture o interventi chirurgici;
- splenectomia;

- infezioni acute o croniche;
- neoplasie;
- iperadrenocorticismo;
- terapie a base di glicocorticoidi o di alcaloidi della Vinca.

Nel cane e nel gatto, tale aumento nella conta piastrinica si verifica con maggior frequenza in associazione a disordini gastrointestinali, neoplasie, malattie del sistema endocrino e terapie cortisoniche (Mandell, 2000).

Per quanto riguarda la trombocitosi associata alle IBD idiopatiche nel cane, Craven, che la riporta con un incidenza del 7%, afferma che essa sembra essere indipendente dalla severità della malattia, contrariamente a quanto avviene nell'uomo. Egli suggerisce inoltre che le anomalie nel numero delle piastrine possano avere una correlazione causale con le IBD idiopatiche (Craven et al., 2004).

CAPITOLO 8: PARTE SPERIMENTALE

INTRODUZIONE

In medicina umana, esiste un'ampia letteratura in merito alle manifestazioni cliniche extraintestinali delle IBD, di cui quelle ematologiche risultano essere tra le alterazioni più approfondite. In particolare, le anemie riscontrabili in corso di tali patologie sono state dettagliatamente descritte e studiate, anche a causa della loro elevata incidenza.

Le modificazioni ematologiche segnalate nelle IBD umane (vedi capitolo 7) includono l'anemia da carenza di ferro, da malattia cronica, da carenza di cobalamina e/o di acido folico (Oldenburg et al., 2001; Cronin et al., 2001; Gasche et al., 2004; Fleming, 2005), nonché la trombocitopenia e la trombocitosi reattiva (Jinbo et al., 1992; Baudard, 1998; Kodaira, et al., 1999).

In medicina veterinaria, invece, la letteratura in materia è purtroppo piuttosto scarsa: nonostante la maggior parte degli Autori annoverino l'anemia tra le possibili complicanze di IBD, infatti, l'effettiva incidenza di tale sintomo e la sua eziopatogenesi sono state finora abbastanza trascurate, così come lo sono state le modificazioni morfologiche di eritrociti, leucociti e piastrine. Per quanto riguarda le IBD del gatto, le uniche associazioni riportate sono quella con l'anemia da carenza di ferro (Watson et al., 2000) e quella con la trombocitosi reattiva (Mandell, 2000), mentre nel cane sono state segnalate l'anemia da carenza di ferro (acuta o cronica) (Ristic, 2002; Watson et al., 2000; Furlanello et al., 1999), quella da malattia cronica

(Furlanello et al., 1999), la trombocitopenia (Ridgway et al., 2001), la trombocitosi reattiva (Mandell, 2000), la leucocitosi e la leucopenia (Craven et al., 2004).

È stata proprio l'esistenza di molte analogie fra le gastroenteriti croniche umane e quelle canine e feline a suggerire l'argomento di questa tesi, che si prefigge la finalità di valutare qualitativamente e quantitativamente le modificazioni riscontrabili a carico degli elementi corpuscolati del sangue nei soggetti affetti da gastroenteriti croniche.

MATERIALI E METODI

La casistica clinica del presente lavoro si compone di soggetti afferiti presso il Dipartimento di Clinica Veterinaria dell'Università di Pisa, in un periodo di tempo compreso tra gennaio 2001 e dicembre 2005.

Il criterio di inclusione per tali soggetti, cani e gatti di razza, sesso ed età, differenti, è stato il seguente:

- Diagnosi di gastrite/enterite/colite cronica (con sintomatologia gastroenterica di durata uguale o superiore alle due settimane, previa esclusione delle cause extraintestinali di tali sintomi);
- Assenza di patologie concomitanti in grado di alterare l'emogramma (ad es. Leishmaniosi, leucemia infettiva felina, neoplasie).

Di ogni soggetto sono state riportate le seguenti informazioni:

- Segnalamento: specie, razza, sesso, età e peso.
- Anamnesi e visita clinica:
 - presenza di vomito e suo tempo di insorgenza; caratterizzazione del vomito; presenza di ematemesi;
 - presenza di diarrea e suo tempo di insorgenza; aspetto delle feci; frequenza di defecazione; presenza di ematochezia o melena;
 - appetito ed eventuale dimagrimento;

- eventuali altri sintomi (tenesmo, polidipsia, flatulenza, prurito diffuso ecc.), e/o rilievi clinici particolari (ispessimento delle anse intestinali, aumento dei borborigmi ecc.).
- Emogramma:
 - RBC (*Red Blood Cells* - conta eritrocitaria),
 - WBC (*White Blood Cells* - conta leucocitaria),
 - Hgb (emoglobina),
 - Hct (ematocrito),
 - MCV (*Mean Corpuscular Volume* - volume corpuscolare medio),
 - MCH (*Mean Corpuscular Hemoglobin* - emoglobina corpuscolare media),
 - MCHC (*Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* - concentrazione emoglobina corpuscolare media),
 - RDW (*Red blood cells Distribution Width* - ampiezza di distribuzione eritrocitaria),
 - PLT (*Platelets* - piastrine),
 - MPV (*Mean Platelet Volume* - volume piastrinico medio)
 - PCT (piastrinocrito),
 - PDW (*Platelets Distribution Width* - ampiezza di distribuzione piastrinica)
- Formula leucocitaria e valutazione morfologica degli elementi corpuscolati del sangue (mediante lettura dello striscio ematico colorato con Diff Quik®):
 - Neutrofilii segmentati
 - Neutrofilii in banda
 - Eosinofili
 - Basofili
 - Linfociti
 - Monociti

- Stima piastrinica
- Altro (alterazioni morfologiche eritrocitarie, leucocitarie e piastriniche)
- Proteine plasmatiche:
 - Proteine totali
 - Elettroforesi delle sieroproteine (dove presente)
- Parametri ematochimici specifici (dove presenti):
 - Glicemia
 - Trigliceridi
 - Colesterolo totale
 - ALT
 - ALP
 - γ GT
 - altri (Ferro, vitamina B12, TLI, folati ecc.)
- Esame coprologico:
 - Esame delle feci a fresco e per flottazione
 - Test immunologico (Giardia Antigen Test Kit, IDEXX Laboratories®) sulle feci per *Giardia* spp.
- Diagnostica per immagini (dove presente):
 - Radiologia
 - Ecografia
 - Endoscopia
- Citologia (dove presente)
- Istologia (dove presente)

RISULTATI

Segnalamento

La casistica di questo studio si compone di 60 soggetti, di cui 52 cani e 8 gatti, di età compresa fra i 6 mesi e i 17 anni (età media 5,3%). Fra i cani 33 sono maschi interi, 13 femmine intere e 6 maschi castrati; mentre per quanto riguarda i gatti vi sono un maschio intero, 3 maschi castrati e 4 femmine sterilizzate.

Le razze canine rappresentate sono 20 (vedi tabella 8.2), quelle feline 3 (vedi tabella 8.1).

RAZZE FELINE	N° SOGGETTI
Europeo	4
Persiano	3
Esotico	1
totale	8

Tabella 8.1: Razze feline.

RAZZE CANINE	N° SOGGETTI
Meticcio	10
Pastore Tedesco	8
Maremmano	4
Boxer	3
Barbone nano	3
Golden Retriver	3
West Highland White Terrier	3
Dobermann	3
Rottweiler	2
Setter Irlandese	2
Labrador	2
Kurzhaar	1
Cirneco dell'Etna	1
Spinone	1
Shitzu	1
Bobtail	1
Husky	1
Beagle	1
Bassotto	1
Setter Inglese	1
totale	52

Tabella 8.2: Razze canine.

Sintomatologia:

Sui 60 casi totali (vedi tabella 8.3):

- 9 soggetti presentavano vomito in assenza di diarrea, di cui 5 cani e 4 gatti;
- 20 soggetti presentavano diarrea in assenza di vomito, di cui 18 cani e 2 gatti. In base alle caratteristiche cliniche (vedi capitolo 1) la diarrea è stata classificata come localizzata al piccolo intestino (7 casi su 60, di cui 5 cani e 2 gatti), al grosso intestino (3 casi su 60, tutti costituiti da cani) o mista (10 casi su 60, tutti cani);
- 30 soggetti presentavano sia vomito che diarrea, di cui 28 cani e 2 gatti;
- un solo soggetto (cane), non presentava né vomito né diarrea;
- 5 soggetti presentavano ematemesi, di cui 4 cani e un gatto;
- 18 soggetti, tutti cani, presentavano ematochezia;
- 6 soggetti, tutti cani, presentavano melena.

SINTOMO	INCIDENZA NEL CANE	INCIDENZA NEL GATTO
vomito	5/52 (9,6%)	4/8 (50%)
diarrea	18/52 (34,6%)	2/8 (25%)
diarrea del piccolo intestino	5/52 (9,6%)	2/8 (25%)
diarrea del grosso intestino	3/52 (5,8%)	0 (0%)
diarrea mista	10/52 (19,2%)	0 (0%)
vomito e diarrea	28/52 (53,8%)	2/8 (25%)
assenza di vomito e diarrea	1/52 (1,9%)	0/8 (0%)
ematemesi	4/52 (7,7%)	1/8 (12,5%)
ematochezia	18/52 (34,6%)	0/8 (0%)
melena	6/52 (11,5%)	0/8 (0%)

Tabella 8.3: Incidenza dei principali sintomi gastroenterici.

Diagnosi

Come già affermato, il criterio di inclusione dei casi clinici è stato rappresentato proprio dalla diagnosi di gastrite/enterite/colite cronica. Per quanto riguarda le enteriti parassitarie, quelle da corpo estraneo cronico e quella da subocclusione, l'eziologia delle patologie è stata stabilita grazie alla diagnostica per immagini e di laboratorio.

Un discorso a parte meritano le allergie/intolleranze alimentari, in cui la diagnosi è stata ottenuta *ex iuvantibus* in base alla buona risposta dei soggetti alla sola terapia dietetica iperdigeribile, ipoallergenica o anallergica.

Per quanto concerne le forme idiopatiche, è stato possibile effettuarne una caratterizzazione precisa solo nei soggetti sottoposti a biopsia ed esame istologico.

In tabella 8.4 sono riportate le incidenze delle varie forme di IBD (*Inflammatory Bowel Disease*) riscontrate in questo studio, mentre in tabella 8.5 è riportata la distribuzione dei siti di flogosi.

TIPO DI IBD	INCIDENZA	TIPO DI PARASSITOSI / TIPO ISTOLOGICO DI FLOGOSI	INCIDENZA
Parassitaria	cani: 6/52 (11,5%) gatti: 0/8 (0%)	giardiasi	cani: 4/52 (7,7%) gatti: 0/8 (0%)
		coccidiosi	cani: 2/52 (3,8%) gatti: 0/8 (0%)
Da corpo estraneo cronico	cani: 1/52 (1,9%) gatti: 1/8 (12,5%)	-	-
Da subocclusione cronica	cani: 1/52 (1,9%) gatti: 0/8 (0%)	-	-
Da allergia/intolleranza alimentare	cani: 13/52 (25%) gatti: 0/8 (0%)	-	-
Idiopatica	cani: 31/52 (59,6%) gatti: 7/8 (87,5%)	linfoplasmacellulare	cani: 9/13 (69,2%)* gatti: 1/1 (100%)*
		linfocitaria	cani: 1/13 (7,7%)* gatti: 0/1 (0%)*
		plasmacellulare	cani: 2/13 (15,4%)* gatti: 0/1 (0%)*
		eosinofila	cani: 1/13 (7,7%)* gatti: 0/1 (0%)*

Tabella 8.4: Incidenza delle patologie diagnosticate (*: l'incidenza delle diverse varianti di IBD idiopatiche è stata calcolata sul totale dei soggetti sottoposti a biopsia ed esame istologico, nella fattispecie 13 cani ed 1 gatto).

SITO DI FLOGOSI	INCIDENZA
Stomaco (gastrite)	cani: 5/52 (9,6%) gatti: 2/8 (25%)
Piccolo intestino (enterite)	cani: 21/52 (40,4%) gatti: 4/8 (50%)
Colon (colite)	cani: 5/52 (9,6%) gatti: 0/8 (0%)
Piccolo e grosso intestino (enterocolite)	cani: 14/52 (26,9%) gatti: 0/8 (0%)
Stomaco, piccolo e grosso intestino (gastroenterocolite)	cani: 7/52 (13,5%) gatti: 2/8 (25%)

Tabella 8.5: Distribuzione dei siti di flogosi.

Reperti di laboratorio

Su tutti i soggetti sono stati eseguiti l'emogramma e la valutazione dello striscio ematico. Dall'analisi dei risultati ottenuti sono emerse le seguenti alterazioni:

ANEMIA. L'anemia è stata riscontrata in 5 soggetti appartenenti esclusivamente alla specie canina, con un'incidenza del 9,6% (5/52). Tutte le anemie erano normocromiche, di cui 4 normocitiche ed una microcitica, 4 di grado leggero ($37\% > \text{Hct} \geq 30\%$) e una di grado moderato ($29\% \geq \text{Hct} > 20\%$) (vedi tabella 8.6). L'incidenza dell'anemia nelle IBD idiopatiche canine è stata del 9,7% (3/31). La misurazione del ferro sierico è stata eseguita in 3 di questi soggetti, ed il valore ottenuto risultava in tutti i casi al di sotto del valore minimo di riferimento.

caso n°	DIAGNOSI	DURATA DELLA SINTOMATOLOGIA	TIPO DI ANEMIA	ALTERAZIONI MORFOLOGICHE ERITROCITARIE
15	enterite cronica idiopatica	18 mesi	normocitica normocromica, di grado moderato	policromasia + anisocitosi + poichilocitosi ++
16	enterocolite cronica idiopatica	2 mesi	normocitica normocromica, di grado leggero	anisocitosi +
24	enterite cronica da allergia/intolleranza alimentare	9 mesi (dalla nascita)	microcitica, normocromica, di grado leggero	
27	enterite cronica plasmacellulare idiopatica con lieve linfangectasia	18 mesi (dalla nascita)	normocitica normocromica, di grado leggero	anisocitosi +++ poichilocitosi ++
55	enterocolite cronica da coccidiosi con malassorbimento	da anni	normocitica normocromica, di grado leggero	anisocitosi +++

Tabella 8.6: Soggetti con anemia.

MICROCITOSI IN ASSENZA DI ANEMIA. La microcitosi in assenza di anemia è stata osservata in 7 casi (vedi tabella 8.7), di cui 5 cani e 2 gatti, con un'incidenza del 9,6% nella specie canina e del 25% nella specie felina. Tra questi soggetti, due (un cane ed un gatto) presentavano in concomitanza un abbassamento dell'MCH, due (un cane ed un gatto) manifestavano eritrocitosi, uno (un gatto) anisocitosi, e nessuno trombocitosi. In due di questi soggetti è stata eseguita la valutazione del ferro plasmatico che è risultato diminuito in entrambi i casi.

CASO N°	SPECIE	DIAGNOSI	DURATA DELLA SINTOMATOLOGIA	ALTERAZIONI CONCOMITANTI A CARICO DI MCH, RBC E FERRO
7	cn	gastrite cronica linfocitaria idiopatica	1 mese	Fe ↓
9	cn	enterite cronica linfocitaria da allergia/intolleranza alimentare	20 giorni	-
13	cn	duodenite erosiva, gastrite cronica interstiziale, lieve ipertrofia pilorica (idiopatiche)	3 mesi	MCH ↓
25	cn	enterocolite cronica idiopatica	4 mesi	Fe ↓
29	cn	enterocolite cronica idiopatica	un mese	RBC ↑
30	gt	gastrite cronica idiopatica	?	-
57	gt	gastrite cronica ca corpo estraneo	2 settimane	MCH ↓, RBC ↑

Tabella 8.7: Soggetti con microcitemia in assenza di anemia (Fe: ferro plasmatico; MCH: *Mean Corpuscular Hemoglobin* - emoglobina corpuscolare media; RBC: Red Blood Cells - eritrociti).

Per indagare più approfonditamente la microcitosi in assenza di anemia, è stato applicato il Test t-Student (JMP®). Il gruppo dei cani non anemici (51), è stato suddiviso in due sottogruppi: i soggetti con MCV normale (46) e quelli con MCV ridotto (5). La media dell'MCV è stata di $64,6 \pm 0,5$ (errore standard) per il primo sottogruppo, e di $56,6 \pm 1,5$ nel secondo, il che significa che, all'interno di ciascuno di essi, la distribuzione dei valori di MCV è piuttosto omogenea. La differenza tra i valori del primo sottogruppo e quelli del secondo, è risultata altamente significativa ($p < 0,01$), a testimonianza dell'esistenza di un'effettiva microcitemia.

Anche sull'esigua popolazione felina a disposizione è stato eseguito il test t-Student, analogamente a quanto effettuato per i cani. Nel gatto la media degli MCV è risultata di $45,3 \pm 1,3$ negli individui normocitemici (5), e di $37,0 \pm 1,6$ in quelli microcitemici (2), e la differenza tra i valori degli MCV tra i due sottogruppi è risultata significativa ($p < 0,05$).

IMPILAMENTO ERITROCITARIO. L'impilamento eritrocitario è stato osservato in due soggetti, un cane ed un gatto, che presentavano entrambi una concentrazione di proteine plasmatiche totali lievemente aumentata.

POLICROMASIA, ANISOCITOSI, POICHILOCITOSI. La valutazione dello striscio ematico è stata eseguita su tutti i pazienti, e dall'analisi dei risultati è emerso che in 12 casi, 10 cani e 2 gatti, era presente la policromasia, con un'incidenza del 19,2% nel cane e del 25% nel gatto. L'anisocitosi compariva in 26 soggetti, 21 cani e 5 gatti, con incidenza rispettivamente del 40,4% e del 62,5%; mentre la poichilocitosi è stata osservata in 9 individui, 7 cani e 2 gatti, con un'incidenza del 13,5% e del 25%. In tabella 8.9 è illustrata l'incidenza di queste tre alterazioni morfologiche eritrocitarie in base alla stima semiquantitativa che viene effettuata all'esame dello striscio mediante i criteri di valutazione riportati in tabella 8.8.

VALUTAZIONE SEMIQUANTITATIVA DELLA MORFOLOGIA ERITROCITARIA BASATA SUL NUMERO MEDIO DI CELLULE ANORMALI PER CAMPO MICROSCOPICO MONOSTRATO A 1000X				
	1 +	2+	3+	4+
<u>anisocitosi</u>	cane: 7-15 gatto: 5-8	cane: 16-20 gatto: 9-15	cane: 21-29 gatto: 16-20	cane: > 30 gatto: > 20
<u>policromasia</u>	cane: 2-7 gatto: 1-2	cane: 8-14 gatto: 3-8	cane: 15-29 gatto: 9-15	cane: > 30 gatto: > 15
<u>ipocromasia</u>	1-10	11-50	51-200	> 200
<u>poichilocitosi</u>	3-10	11-50	51-200	> 200
<u>codociti (nel cane)</u>	3-5	6-15	16-30	> 30
<u>sferociti</u>	5-10	11-50	51-150	> 150
<u>echinociti</u>	5-10	11-100	101-250	> 250
<u>altre forme(*)</u>	1-2	3-8	9-20	> 20

Tabella 8.8: Valutazione semiquantitativa della morfologia eritrocitaria [(*): Questi parametri sono validi per acantociti, schistociti, cheratociti, ellissociti, dacrociti, drepanociti e stomatociti](modificata da Harvey, 2001).

ALTERAZIONE	+	++	+++	++ ++	INCIDENZA TOTALE
policromasia	cani: 9/52 (17,3%)	cani: 1/52 (1,9%)	-	-	cani: 10/52 (19,2%)
	gatti: 2/8 (25%)	-	-	-	gatti: 2/8 (25%)
anisocitosi	cani: 8/52 (15,4%)	cani: 7/52 (13,5%)	cani: 6/52 (11,5%)	-	cani: 21/52 (40,4%)
	gatti: 3/8 (37,5%)	gatti: 1/8 (12,5)	gatti: 1/8 (12,5%)	-	gatti: 5/8 (62,5%)
poichilocitosi	cani: 3/52 (5,8%)	cani: 4/52 (7,7%)	-	-	cani: 7/52 (13,5%)
	gatti: 1/8 (12,5%)	-	-	-	gatti: 2/8 (25%)

Tabella 8.9: Alterazioni della morfologia eritrocitaria.

CORPI DI HOWELL-JOLLY. I corpi di Howell-Jolly sono stati rinvenuti negli eritrociti di 5 soggetti, di cui 2 cani e 3 gatti. In tutti e tre i gatti era presente una concomitante anisocitosi, ed in due di essi anche la policromasia. Policromasia ed anisocitosi sono state osservate anche nello striscio ematico di uno dei due cani con corpi di Howell-Jolly. In tutti i casi, inoltre, sono state osservate concomitanti alterazioni riferibili a segni di attivazione a carico dei leucociti e, in 3 casi su 5, delle piastrine (vedi tabella 8.10).

CASO N°	SPECIE	ALTERAZIONI ERITROCITARIE	ALTERAZIONI LEUCOCITARIE	ALTERAZIONI PIASTRINICHE
18	gt	corpi di Howell-Jolly, anisocitosi (+)	neutrofili tossici	-
21	cn	corpi di Howell-Jolly, anisocitosi (++), policromasia (+)	monociti attivati, neutrofili ipersegmentati	aggregati piastrinici
32	gt	corpi di Howell-Jolly, anisocitosi (++), policromasia (+)	linfociti reattivi	aggregati piastrinici
42	gt	corpi di Howell-Jolly (++), anisocitosi (+++), policromasia (+)	monociti attivati, linfociti reattivi	aggregati piastrinici, piastrine attivate
52	cn	corpi di Howell-Jolly,	eosinofili in banda	-

Tabella 8.10: Soggetti con corpi di Howell-Jolly.

LEUCOCITOSI. La leucocitosi è stata osservata in 5 casi, di cui 4 cani ed 1 gatto, con un'incidenza rispettivamente del 7,7% e del 12,5%. Fra questi soggetti, 3 (2 cani e 1 gatto) manifestavano leucocitosi moderate e 2 marcate (entrambi cani). I diversi tipi di leucocitosi riscontrati sono riportati in tabella 8.11. Nel cane l'incidenza di leucocitosi nelle IBD idiopatiche è stata del 6,4% (3,2% leucocitosi neutrofilica e 3,2% leucocitosi neutrofilica e monocitica).

TIPO DI LEUCOCITOSI	INCIDENZA TOTALE	INCIDENZA NEL CANE	INCIDENZA NEL GATTO	TIPO DI LEUCOGRAMMA
neutrofilica	1/60 (1,7%)	1/52 (1,9%)	0/8 (0%)	infiammatorio
neutrofilica con monocitosi	3/60 (5%)	2/52 (3,8%)	1/8 (12,5%)	infiammatorio
eosinofilica con neutrofilia	1/60 (1,7%)	1/52 (1,9%)	0/8 (0%)	infiammatorio con eosinofilia

Tabella 8.11: Leucocitosi.

AUMENTO DI UNA POPOLAZIONE LEUCOCITARIA IN ASSENZA DI LEUCOCITOSI. In ben 15 soggetti, 10 cani (19,2%) e 5 gatti (62,5%), è stato osservato un incremento a carico di una o due popolazioni leucocitarie in assenza di leucocitosi (WBC nella norma), come illustrato in tabella 8.12.

LEUCOPENIA. La leucopenia è stata osservata in 4 soggetti, tutti cani, con un'incidenza in tale specie del 6,7%. Tre leucopenie erano neutropeniche (incidenza 5,8%) ed una linfopenica (incidenza 1,9%). L'incidenza della leucopenia nelle IBD idiopatiche canine è stata del 6,4% (3,2% neutropenia e 3,2% linfopenia).

POPOLAZIONE AUMENTATA	INCIDENZA NEL CANE	INCIDENZA NEL GATTO	INTERPRETAZIONE
monociti	4/52 (7,7%)	2/8 (25%)	fagocitosi infiammazione
eosinofili	3/52 (5,8%)	0/8 (0%)	allergia iperergia
basofili	1/52 (1,9%)	2/8 (25%)	allergia iperergia
neutrofili in banda	1/52 (1,9%)	1/8 (12,5%)	infiammazione acuta
eosinofili e basofili	1/52 (1,9%)	0/8 (0%)	allergia iperergia

Tabella 8.12: Aumento di una popolazione leucocitaria in assenza di leucocitosi.

ALTERAZIONI MORFOLOGICHE DEI LEUCOCITI. Le alterazioni morfologiche riscontrate a carico dei leucociti sono illustrate in tabella 8.13.

TIPI MORFOLOGICI	+	++	+++	++++	INCIDENZA TOTALE
linfociti reattivi	9 (cani: 8; gatti:1)	5 (cani:3; gatti:2)	-	1 (cani: 1)	cane: 23,7% gatto: 37,5%
monociti attivati	9 (cani: 8; gatti:1)	5 (cani: 5)	-	-	cane: 25% gatto: 12,5%
neutrofili ipersegmentati	1 (cani: 1)	1 (cani: 1)	-	-	cane: 3,8% gatto: 0%
eosinofli in banda	1 (cani 1/)	-	-	-	cane: 1,9% gatto: 0%
neutrofili tossici	2 (gatti: 2)	-	-	-	cane: 0% gatto: 25%

Tabella 8.13: Alterazioni morfologiche dei leucociti.

TROMBOCITOPENIA. La trombocitopenia, valutata sia mediante la conta cellulare automatizzata che mediante la stima piastrinica effettuata in sede di lettura dello striscio ematico, è stata riscontrata in 2 cani (incidenza 3,8%), entrambi con IBD idiopatica, di cui uno manifestava aggregazione piastrinica. L'incidenza della trombocitopenia nelle IBD idiopatiche del cane è stata, quindi, del 6,4% (2/31).

TROMBOCITOSI. La trombocitosi, valutata sia mediante la conta cellulare automatizzata che mediante la stima piastrinica effettuata durante l'osservazione al microscopio dello striscio ematico, è stata osservata in 12 soggetti: 9 cani e 3 gatti (tutti con IBD idiopatica), con un'incidenza percentuale rispettivamente del 17,3% nella specie canina e del 37,5% in quella felina. In tutti i casi l'MPV (*Mean Platelet Volume* - volume piastrinico medio) rientrava nei limiti di riferimento, nonostante la valutazione dello striscio rilevasse la presenza di macropiastrine in 4 casi su 12 (2 cani e 2 gatti). L'incidenza della trombocitosi nelle IBD idiopatiche del cane è stata del 22,6% (7/31).

ALTERAZIONI MORFOLOGICHE DELLE PIASTRINE. Le alterazioni morfologiche riscontrate a carico delle piastrine sono rappresentate dagli aggregati piastrinici, dalle macropiastrine e dalle piastrine attivate. L'incidenza di tali alterazioni, anche in base alla loro stima semiquantitativa, è illustrata in tabella 8.14. Per quanto concerne il reperto di macropiastrine, esso è risultato associato ad un incremento del MPV (*Mean Platelet Volume* - volume piastrinico medio) in 10 cani su 12 ed in nessun gatto.

ALTERAZIONE	+	++	+++	++++	INCIDENZA
aggregati piastrinici	21 (cani: 17; gatti:4)	2 (cani: 2)	3 (cani: 3)	1 (gatti: 1)	cane: 42,3% gatto: 62,5%
macropiastrine	14 (cani:12; gatti:2)	-	-	-	cane: 23,1% gatto: 25%
piastrine attivate	3 (cani:2; gatti: 1)	-	-	-	cane: 3,8% gatto: 12,5%

Tabella 8.14: Alterazioni morfologiche delle piastrine.

DISCUSSIONE

DIAGNOSI, SEGNALAMENTO E PREDISPOSIZIONI DI RAZZA. In questo studio non è stato possibile valutare l'incidenza di razza delle gastroenteriti croniche, a causa dell'impossibilità di determinare il numero totale di soggetti appartenenti alle varie razze canine e feline giunti presso il Dipartimento nel quinquennio considerato, per quanto possiamo riconoscere che, se si escludono i soggetti meticci, c'è una sovrarappresentazione del cane di razza Pastore Tedesco, concordemente con quanto riportato in letteratura (Craven et al., 2004).

Il numero esiguo di gatti rende tale stima piuttosto azzardata, anche se, escludendo la razza Europea, quella Persiana si è dimostrata ben rappresentata (3 soggetti su 8).

Tutti gli Autori concordano nell'affermare che le IBD non riconoscono predisposizioni né di sesso né di età (sebbene siano osservate con maggior frequenza in soggetti adulti o anziani) (Guilford, (c), 1996), ed i risultati di questo studio collimano con quanto riportato in letteratura.

Analogamente, anche l'incidenza dell'infiltrazione flogistica idiopatica di tipo linfoplasmacellulare, si è dimostrata in armonia con quanto affermato dalla maggior parte degli Autori, che riportano tale forma come la più frequente tra le IIBD, sia nel cane che nel gatto.

SINTOMATOLOGIA E LOCALIZZAZIONE DEL SITO DI FLOGOSI. Concordemente a quanto riportato in letteratura, da questo studio è emerso come spesso il vomito rappresenti l'unico sintomo nei gatti affetti tanto da gastrite quanto da enterite cronica. Il vomito in assenza di diarrea, infatti, ha avuto nella specie felina un'incidenza del 50%, a dispetto dell'incidenza della gastrite che è stata del 25%. Questo dato concorda con quanto riferito da Guilford (Guilford et al. (b), 1996) che riporta il vomito come sintomo più frequente di enterite nel gatto. Anche la sintomatologia riscontrata nel cane ha rispecchiato quanto affermato dalla maggior parte degli Autori: in tale specie, infatti, prevale una sintomatologia mista (il 53,8% dei soggetti presentava sia vomito che diarrea).

Per quanto concerne la localizzazione del sito di flogosi, i risultati di questo studio appaiono concordi con la letteratura (Guilford (c), 1996): nel gatto, rispetto al cane, prevalgono le patologie localizzate esclusivamente al piccolo intestino (incidenza del 50% nel gatto e del 40,4% nel cane), mentre nel cane la differenza esistente tra l'incidenza dell'ematochezia (34,6%) e quella delle patologie esclusivamente localizzate al colon (9,6%) evidenzia come in tale specie il grosso intestino venga spesso interessato da una generalizzazione della flogosi del piccolo.

ANEMIA. Il possibile reperto di anemia in corso di gastroenteriti croniche nel cane è segnalato da numerosi Autori, con un'incidenza nelle IBD idiopatiche del 12% (Craven et al., 2004). Dai risultati del presente studio, nel cane l'anemia è stata riscontrata con un'incidenza del 9,6% in corso di gastroenteriti croniche e del 9,7% in corso di IBD idiopatiche. Tale valore è, seppur di poco, inferiore a quanto riportato in letteratura.

Le anemie riscontrate erano tutte normocromiche, 4 normocitiche ed una microcitica, 4 di grado leggero ($37\% > \text{Hct} \geq 30\%$) e una di grado moderato ($29\% \geq \text{Hct} > 20\%$). In nessuno dei 5 soggetti è stata effettuata la conta dei reticolociti, e non è quindi stato possibile stabilire se le anemie fossero rigenerative o meno.

Poiché in corso di gastroenteriti croniche sia l'anemia da carenza di ferro che quella da malattia infiammatoria cronica determinano nell'organismo un abbassamento del ferro sierico, ma non necessariamente un'ipocromia, non stupisce il reperto di iposideremia ottenuto in 3 soggetti su 3 testati per tale parametro.

Nonostante nessuno dei cani anemici manifestasse evidenti perdite ematiche (assenza di ematemesi, melena ed ematochezia), non è stato possibile escludere l'esistenza di un sanguinamento occulto in nessuno dei soggetti, e i dati a disposizione (incluso l'MCV) non hanno permesso di distinguere i casi in cui l'anemia era dovuta all'infiammazione cronica da quelli con una reale carenza di ferro. A tale fine, sarebbe stato utile effettuare quantomeno la misurazione della ferritina sierica e la valutazione dei depositi di ferro midollare (vedi tabella 7.2), che variano in maniera differente nelle due patologie.

MICROCITOSI. Uno dei dati più interessanti emersi da questo studio è stato il reperto di microcitosi in assenza di anemia, rilevato con un'incidenza del 9,6% nel cane e del 25% nel gatto. Tra i soggetti interessati da questo fenomeno, alcuni (appartenenti ad entrambe le specie) hanno manifestato una concomitante riduzione dell'MCH, altri della sideremia (indagata solo su due cani), reperti che indurrebbero a supporre l'esistenza di una sottostante alterazione a carico del metabolismo del ferro.

L'esiguità della popolazione in esame (soprattutto per quanto concerne la specie felina) e la mancanza di una popolazione di controllo, non ha permesso di effettuare studi statistici molto approfonditi, che sarebbero sicuramente stati interessanti. Con il test t-Student è stato possibile soltanto affermare che la differenza tra gli MCV dei soggetti normocitemici e quello dei soggetti microcitemici è stata altamente significativa nel cane e significativa nel gatto, ma non è stato possibile dimostrare statisticamente l'associazione tra gastroenteriti croniche e microcitosi in assenza di anemia.

Nonostante neppure in bibliografia esista alcun riferimento in merito alla microcitosi in associazione alle gastroenteriti croniche, l'ipotesi clinica che sembra più probabile è che la carenza di ferro o la sua redistribuzione in corso di flogosi cronica influenzino il diametro eritrocitario, ancor prima di determinare l'instaurarsi di una vera e propria anemia. La cronicità di tale condizione è testimoniata dal rilievo di eritrocitosi compensatoria in due soggetti, un cane ed un gatto, il cui organismo tenta di sopperire alla ridotta capacità di trasportare l'ossigeno degli eritrociti microcitemici producendo un maggior numero di globuli rossi.

POLICROMASIA, ANISOCITOSI E CORPI DI HOWELL-JOLLY. La valutazione morfologica eritrocitaria eseguita su ciascun soggetto di questo studio, ha evidenziato un'alta incidenza, sia nel cane che nel gatto, tanto della policromasia quanto dell'anisocitosi. Il reperto di un numero moderato di policromatofili nel cane è considerato parafisiologico, ed effettivamente ben 9 dei 10 cani manifestavano una policromasia lieve (da 7 a 15 policromatofili per campo a 1000x). Tutto ciò porta a considerare quindi poco significativa l'associazione tra la policromasia e le

gastroenteriti croniche canine. Il reperto di policromasia nella specie felina (che è stato valutato con un'incidenza del 25%) ha invece un significato clinico ben più consistente: sebbene, infatti, il numero di policromatofili nel gatto non corrisponda all'effettivo numero di reticolociti, anche il rinvenimento di poche cellule policromatofile testimonia l'esistenza di una stimolazione a carico del midollo osseo.

L'incidenza dell'anisocitosi è, invece, significativamente alta per entrambe le specie (40,4% nel cane e 62,5% nel gatto). Questa alterazione può testimoniare l'esistenza di forme eritrocitarie immature circolanti (reticolociti), aventi un diametro maggiore di quello di un normale globulo rosso, e/o di emazie microcitiche, come in corso di carenza di ferro. La prima ipotesi sembra la meno probabile, almeno per quanto riguarda la specie canina, in quanto la lieve policromasia riscontrata in molti dei soggetti con anisocitosi non era sufficiente a giustificare una rigenerazione in atto.

Il reperto di corpi di Howell-Jolly in 2 cani su 52 (incidenza del 3,8%) può considerarsi significativo in tale specie, mentre non lo è nel gatto, specie in cui questo fenomeno è considerato parafisiologico.

Tanto la policromasia, quanto l'anisocitosi ed i corpi di Howell-Jolly testimoniano che, in corso di gastroenteriti croniche, il midollo osseo dei carnivori domestici viene in qualche modo stimolato. Anche questo fenomeno, come i precedenti, può rientrare tanto nel quadro della carenza di ferro, quanto in quello dell'infiammazione cronica, sebbene quest'ultimo meccanismo, poco indagato nel gatto, appaia essere il più probabile (per l'interazione fra citochine infiammatorie e midollo osseo si veda il capitolo 7).

LEUCOCITOSI. La leucocitosi è segnalata in associazione alle IBD idiopatiche canine con un'incidenza del 7% (Craven et al., 2004), ed i risultati di tale studio confermano quanto riportato in letteratura. La maggior parte delle leucocitosi riscontrate, sia nelle IBD idiopatiche che nelle altre gastroenteriti croniche, sono state di tipo infiammatorio (leucocitosi neutrofilica o neutrofilica e monocitica), mentre in un cane l'eosinofilia (sebbene accompagnata da lieve neutrofilia) ha

testimoniato una risposta immunitaria di tipo allergico/ipерergico, che è stata supportata, in seguito, dalla diagnosi di allergia/intolleranza alimentare ottenuta *ex iuvantibus*.

È da notare come l'incidenza della leucocitosi sia sorprendentemente bassa: infatti, considerando che tutti i soggetti in esame sono interessati da una patologia infiammatoria spesso di grave entità, ci si aspetterebbe di reperire alterazioni ben più significative a carico del leucogramma, evento che nella pratica non si verifica. La spiegazione di questo fenomeno può soltanto essere ipotizzata, ma è senza dubbio correlabile alla sua cronicità: l'organismo può avere, col tempo, raggiunto un equilibrio con la malattia, oppure la continua diapedesi dei globuli bianchi dal sangue alla mucosa gastroenterica potrebbe diminuire il tasso circolante dei leucociti, mascherandone l'effettivo aumento.

In corso di gastroenteriti croniche, il leucogramma si dimostra quindi un indice poco attendibile per la valutazione dello stato di flogosi, fine per il quale sarebbe auspicabile il ricorso ad altri parametri di laboratorio, come l'elettroforesi delle sieroproteine, la velocità di eritrosedimentazione (VES) e il fibrinogeno, o ad altri test ancora poco diffusi o sperimentali in veterinaria, come ad esempio quello della proteina C reattiva o dell'epcidina.

AUMENTO DI UNA POPOLAZIONE LEUCOCITARIA IN ASSENZA DI LEUCOCITOSI. Il reperto dell'aumento di una o due popolazioni leucocitarie in assenza di leucocitosi si è dimostrato più frequente, nelle gastroenteriti croniche, di quanto lo sia la leucocitosi stessa. L'incidenza della prima alterazione, infatti, è stata del 19,2% nel cane (contro il 7,7% della leucocitosi) e del 62,5% nel gatto (leucocitosi 12,5%). La classe leucocitaria che è risultata maggiormente interessata da incremento in assenza di leucocitosi è stata quella monocitica, che si è presentata aumentata con un'incidenza del 7,7% nel cane e del 25% nel gatto. La prevalenza di tale reperto rispetto all'aumento delle altre popolazioni leucocitarie non stupisce, in quanto i monociti esprimono la risposta dell'organismo alla flogosi cronica. Interessante è stata anche la moderata incidenza dell'aumento che si è verificato nella popolazione canina di questo studio a carico dei granulociti basofili e degli

eosinofili, classi cellulari che testimoniano l'esistenza di uno stato allergico/iperergico. Esse si sono innalzate singolarmente nell'1,9% e nel 5,8% dei cani (rispettivamente), e contemporaneamente in un solo soggetto (1,9%).

La spiegazione di come una classe leucocitaria possa aumentare senza determinare leucocitosi e in assenza di diminuzione delle altre popolazioni, risiede nell'ampiezza degli intervalli di riferimento adottati per le singole classi leucocitarie. È infatti possibile che una di esse si innalzi e che le altre subiscano fluttuazioni in negativo pur non uscendo dal *range* di normalità. Il motivo di tali fluttuazioni è sconosciuto, ma potrebbe essere parte integrante della risposta immunitaria, che a sua volta può essere normale, come accade nelle parassitosi o nelle flogosi da corpo estraneo, od alterata, come si ritiene avvenga nel caso delle IBD idiopatiche o delle allergie/intolleranze alimentari. Un'altra possibile spiegazione per la relativa diminuzione di alcune classi leucocitarie e l'aumento di altre può essere cercata nella perdita cronica di immunociti che si verifica nel sito di flogosi. Tale perdita, se imponente, dà generalmente luogo ad enteropatia proteino-disperdente e può arrivare a causare leucopenia (vedi oltre), ma nulla vieta che una perdita di lieve entità possa ridurre il numero di leucociti totali, magari mascherando una possibile leucocitosi, e comunque facendo risultare incrementate solo le classi maggiormente stimulate dalla flogosi, riducendo quasi impercettibilmente il numero delle altre popolazioni di globuli bianchi.

LEUCOPENIA. La leucopenia è segnalata nelle gastroenteriti croniche canine soprattutto in associazione a linfangectasia, e l'incidenza nelle IBD idiopatiche riscontrata in tale studio (6,4%, di cui 5,8% neutropenie e 1,9% linfopenie) collima con quella riportata da Craven (7%) (Craven et al, 2004). Dalla casistica di questo lavoro è emerso che nel cane la leucopenia può verificarsi, oltre che in associazione alla linfangectasia e ad altre IBD idiopatiche (casi n°15 e n°37), anche in corso di allergia/intolleranza alimentare (caso n° 45) ed in corso di coccidiosi (caso n°55).

ALTERAZIONI MORFOLOGICHE LEUCOCITARIE. Dall'analisi dell'incidenza delle alterazioni morfologiche leucocitarie, appare evidente come tanto nel cane

quanto nel gatto prevalgano le forme reattive (linfociti reattivi, monociti attivati, neutrofilii tossici), a testimonianza della risposta dell'organismo allo stato flogistico e al danno mucosale ad esso associato. Queste particolari categorie di leucociti attivati sono comparse molto spesso come unico segno ematologico di flogosi in soggetti che presentavano un leucogramma silente, a testimonianza ulteriore di quanto la valutazione dello stato di flogosi di un paziente non possa prescindere dalla lettura dello striscio ematico, particolarmente nelle gastroenteriti croniche in cui, come si è visto, le alterazioni evidenti del leucogramma rappresentano eventi piuttosto rari.

TROMBOCITOPENIA. La trombocitopenia è stata segnalata in associazione alle IBD idiopatiche canine con un'incidenza del 2,5% secondo Ridgway (Ridgway et al., 2001) e del 12,5% secondo Craven (Craven et al., 2004). I risultati di questo studio si collocano esattamente a metà strada, con un'incidenza del 6,4%. Contrariamente a quanto riportato da Ridgway, nessuno dei cani trombocitopenici manifestava la presenza di macropiastrine. Per quanto concerne l'ipotesi eziologica riguardo all'associazione fra trombocitopenia e IBD idiopatiche si rimanda a quanto detto nel capitolo 7.

TROMBOCITOSI E ATTIVAZIONE PIASTRINICA. La trombocitosi è stata riscontrata nel 17,3% dei cani e nel 37,5% dei gatti. L'incidenza di tale alterazione nelle IBD idiopatiche canine in questo studio è stata del 22,6%, molto superiore a quella riportata da Craven (7%) (Craven et al., 2004). La trombocitosi che si verifica in corso di gastroenteriti croniche può essere di tipo reattivo, e quindi rappresentare uno dei primi segni della reazione dell'organismo alla flogosi, oppure essere correlabile ad un'eventuale carenza di ferro (Watson et al., 2000). A supporto della prima ipotesi, l'incidenza del reperto di aggregati piastrinici e di piastrine attivate è stata significativa, tanto nella specie canina (42,3% e 3,8%) quanto in quella felina (62,5% e 12,5%).

MACROPIASTRINE. L'incidenza del rilievo di macropiastrine è stata del 23,1% nel cane e del 25% nel gatto, ma solo nel cane (in 10 soggetti su 12) tale reperto

corrispondeva ad un incremento dell'MPV. Questo dato deve essere interpretato alla luce del fatto che la presenza di un numero moderato di macropiastrine è considerata fisiologica nel gatto. Data questa premessa, il reperto di macropiastrine può essere associabile alle gastroenteriti croniche solo nel cane. Tale associazione non può essere imputabile ad una trombocitopenia concomitante, poiché quest'ultima era assente in tutti i soggetti, ma può essere il risultato di una trombocitemia pregressa (Harvey (d), 2001).

CONCLUSIONI

Questo studio, oltre a confermare le associazioni tra le gastroenteriti croniche e le modificazioni ematologiche riportate in letteratura, ha evidenziato ulteriori nuovi spunti di approfondimento. Come emerso dal rilievo di anemia, e da quello particolare della microcitemia in assenza di anemia, il ferro risulta giocare un ruolo centrale nella patogenesi delle alterazioni eritrocitarie che si verificano in corso di flogosi gastroenterica. Questo aspetto delle gastroenteriti croniche è stato indagato poco nel cane e ancor meno nel gatto, e, anche alla luce dei risultati di questo lavoro, meriterebbe maggior approfondimento.

Ulteriori indagini sarebbero poi auspicabili in merito agli indicatori di flogosi. Come emerso dai dati di questo studio, infatti, l'infiammazione gastroenterica determina modificazioni minime e poco frequenti dell'emogramma, mentre più sensibili risultano essere le alterazioni morfologiche dei globuli bianchi e quelle morfologiche e numeriche delle piastrine. Data l'impossibilità di applicare criteri del tutto oggettivi alla valutazione morfologica degli elementi corpuscolati del sangue, risulta evidente la necessità di impiegare nelle gastroenteriti croniche indicatori di flogosi più attendibili, come ad esempio la proteina C reattiva (già in uso in medicina umana) e l'epcidina, attualmente oggetto di studio nel cane.

BIBLIOGRAFIA

1. Baek S.J. Molecular cloning and espression of canine hepcidin. *Vet Clin Pathol* 33:223-227, 2004
2. Baudard M., Molina T., Benfiguig K., Betoux J.P., Zittuon R. Idiopathic thrombocytopenic purpura associated with Crohn's disease. *Hematologica* 83:92-93, 1998
3. Bennet D., May C. Joint diseases of dogs and cats. In Ettinger S.J., Feldman E.C. et al. *Textbook of veterinary internal medicine*. 2032-2077. W.B. Saunders, Philadelphy, 1995
4. Breitschwerdt E.B. Immunoproliferative enteropathy of basenjis. *Sem Vet Med Surg* 7:153-161, 1992
5. Breitschwerdt E.B., MacLachlan J., Argenzio R.A. et al. Gastric acid secretion in basenji dogs with immunoproliferative enteropathy. *J Vet Int Med* 5:34-39, 1991
6. Center S.A., Diseases of the gall bladder and biliary tree. In: Guilford W.G., Center S.A., Strombeck D.R. et al. *Strombeck's small animal gastroenterology* 860-888 Saunders Company, Philadelphia, 1996.
7. Chiodini R.J., Van Kruiningen H.J., Thayer W.R et al. Possible role in mycobacteria in inflammatory bowel disease. I. An unclassified Mycobacterium species isolated from patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 29:1073-1079, 1984

8. Craven M., Simpson J.W., Ridyard A.E., Chandler M.L. Canine inflammatory bowel disease: retrospective analysis of diagnosis and outcome in 80 cases (1995-2002). *Journal of Small Animal Practice* 45:336-342, 2004
9. Cronin C.C., Shanahan F. Anemia in Patients With Chronic Inflammatory Bowel Disease. *American Journal of Gastroenterology* 96(8):2296-2298, 2001
10. Day M.J. Gastrointestinal immunology. In: Hall E.J., Simpson J.W., Williams D.A. *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology*, 50-56. BSAVA, Gloucester, 2005
11. De Novo R.C. Diseases of the Stomach. In Tams T.R. et al., *Handbook of Small Animal Gastroenterology* 159-194 Saunders, St Louis, 2003
12. Dennis J.S, Kruger J.M., Mullaney T.P. Lymphocytic/plasmacytic colitis in cats: 14 cases. *JAVMA* 202:313-318, 1993
13. Duchmann R., Zeit M. Crohn's disease. In: Ogra P.L., Mestecky J., Lamm M.E. et al. *Mucosal Immunology*. 1055-1080. C.A.:Accademic Press, 1999
14. Edward D.F., Russel R.G. Probable vitamin K-deficient bleeding in two cats with malabsorption syndrome secondary to lymphocytic-plasmacytic enteritis. *J Vet Int Med* 1:97-101, 1987
15. Fleming R.E. Advances in understanding the molecular basis for the regulation of dietary iron absorption. *Curr Opin Gastroenterol* 21:201-206, 2005.
16. Furlanello T., Lubas G. Ematologia e profilo sideremico. 39° Congresso Nazionale SCIVAC - Medicina interna, 1999
17. Ganz T. Hcpidin, a key regulator pf iron metabolism and mediator of anaemia of inflammation. *Blood* 102:783-788, 2003
18. Gasche C. Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflammatory Bowel Disease*, 62:142-150, 2000

19. Gasche C.G., Lomer M.C.E., Cavill I., Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* 53:1190-1197, 2004
20. Gaschen L. The role of imaging in dogs and cats with vomiting and chronic diarrhoea. *The European Journal of Companion Animal Practice* 15(2):197-203, 2005
21. Geller A.J., Das K.M. Etiology of inflammatory bowel disease. *Cur Opin Gastroenterol* 6:561-564, 1990
22. Gentry P.A. Platelet biology. In: Feldman B.F., Zinkl J.G., Tain N.C. Schalm's - *Veterinary Hematology* - fifth edition. 459-466 Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2000
23. German A.J. (a) Diseases of the small intestine. In: Hall E.J., Simpson J.W., Williams D.A. et al. *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology*, 176-202, BSAVA, Gloucester, 2005
24. German A.J., Hall E.J., Day M.J. Chronic Intestinal Inflammation and Intestinal disease in dog. *J Vet Intern Med* 17:8-20, 2003
25. German AJ. (b) Diseases of the small intestine. In: Ettinger S.E., Feldman E.C. et al. *Textbook of veterinary internal medicine* 1332-1377. Elsevier Saunders, St. Louis, 2005
26. Gomez J.A., Russel S.W., Trowbridge J.W. et al. Canine histiocytic ulcerative colitis: An ultrastructural study of the early mucosal lesion. *Am J Dig Dis* 22:485-496, 1977
27. Grisham M.B., Granger D.N. Neutrophil-mediated mucosal injury. *Dig Dis Sci* 33:6S-15S, 1988
28. Guilford W.G, Strombeck D.R (a). Acute gastritis In: Guilford W.G., Center S.A., Strombeck D.R. et al. *Strombeck's small animal gastroenterology*. 261-275 Saunders Company, Philadelphia, 1996.

29. Guilford W.G. (a) Adverse reactions to food. In: Guilford W.G., Center S.A., Strombeck D.R. et al. Strombeck's small animal gastroenterology. 436-448 Saunders Company, Philadelphia, 1996.
30. Guilford W.G. (b) Approach to clinical problems in gastroenterology In: Guilford W.G., Center S.A., Strombeck D.R. et al. Strombeck's small animal gastroenterology. 50-76 Saunders Company, Philadelphia, 1996.
31. Guilford W.G. (c) Idiopathic inflammatory bowel diseases In: Guilford W.G., Center S.A., Strombeck D.R. et al. Strombeck's small animal gastroenterology. 451-486 Saunders Company, Philadelphia, 1996.
32. Guilford W.G., Strombeck D.R. (b) Chronic gastric diseases In: Guilford W.G., Center S.A., Strombeck D.R. et al. Strombeck's small animal gastroenterology. 275-302 Saunders Company, Philadelphia, 1996.
33. Hall E.J. Clinical laboratory evaluation of small intestinal function. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2(29):441-469, 1999
34. Hall E.J. (a), Batt R.M. Enhanced intestinal permeability to ⁵¹Cr-labeled EDTA in dogs with small intestinal disease. *JAVMA* 196: 91-95, 1990
35. Hall E.J., German A.J. Diseases of the small intestine. In: Ettinger S.E., Feldman E.C. et al. *Textbook of veterinary internal medicine* 1332-1377. Elsevier Saunders, St. Louis, 2005
36. Hall E.J., Simpson K.W. Malattie dell'intestino tenue. In: Ettinger S.J., Feldman E.C. et al. *Trattato di clinica medica veterinaria - Malattie del cane e del gatto* 1182-1237 Antonio Delfino editore, Roma, 2002
37. Hall E.J., Tennant B.J., Payne-Johnson C.E. et al. Boxer colitis. *Vet Rec* 130:148, 1991
38. Hall J.A. Malattie dello stomaco. In: Ettinger S.J., Feldman E.C. et al. *Trattato di clinica medica veterinaria - malattie del cane e del gatto*, 1154-1181. Antonio Delfino Editore, Roma, 2002

39. Hall J.A. (b), Twedt D.C., Burrows C.F. Gastric motility in dogs. II. Disorders of gastric motility. *J Vet Intern Med* 12:247-261, 1990
40. Hamatz A. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease. *Med Clin N Am* 78:1387-1395, 1994
41. Handt L.K., Fox J.G., Dewhirst F.E. et al.: *Helicobacter pylori* isolated from the domestic cat: public health implications. *Infection and Immunity* 62, 2367-2374, 1994
42. Harris M.L., Bayless T.M. Dietary antigens as aggravating factors in crohn's disease. *Dig Dis Sci* 34:1613-1614, 1989
43. Harvey J.W. (a) Erythrocytes, in: *Atlas of veterinary hematology*, 21-44. W.B. Saunders, Philadelphia, 2001
44. Harvey J.W. (b) Examination of Blood Samples, in: *Atlas of veterinary hematology*, 18-20. W.B. Saunders, Philadelphia, 2001
45. Harvey J.W. (c) Leukocytes, in: *Atlas of veterinary hematology*, 45-74. W.B. Saunders, Philadelphia, 2001
46. Harvey J.W. (d) Platelets. In: *Atlas of veterinary hematology*, 75-79. W.B. Saunders, Philadelphia, 2001
47. Henroteaux M. Results of an endoscopic study of colitis in dog, predominance of idiopathic colitis. *Ann Med Vet* 134:389-392, 1990
48. Hugot J.P., Chamaillard M., Zouali H., et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 411:599-603, 2001
49. Jacobs G., Collins-Kelly L, Lappin M et al. Lymphocytic-plasmacytic enteritis in 24 dogs. *J Vet Int Med* 4:45-53, 1990
50. Jergens A.E. Chronic diarrhoea. In: Hall E.J., Simpson J.W., Williams D.A. *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology*, 82-86. BSAVA, Gloucester, 2005

51. Jergens A.E., Willard M.D. Malattie dell'intestino crasso. In: Ettinger S.J., Feldman E.C. et al. Trattato di clinica medica veterinaria - Malattie del cane e del gatto 1238-1256 Antonio Delfino editore, Roma, 2002
52. Jergens A.E., Zoran D.L. Diseases of the colon and rectum. In: BSAVA Manual fo Canine and Feline Gastroenterology 203-212, BSAVA, Gloucester, 2005
53. Jewell D.P., Patel C. Immunology of inflammatory bowel disease. Scan J Gastroenterol (suppl) 114, 20:120-126, 1985
54. Jinbo T, Tamura J., Shinoara M., et al. Possible causal association between ulcerative colitis and idiopathic thrombocytopenic purpura. Clin Rheumatol 11:408-409, 1992
55. Kiron M. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease - new insights into autoimmune pathogenesis. Dig Dis Sci 44:1-13, 1999
56. Kirsner J.B. Chronic inflammation bowel disease: Overview of etiology and pathogenesis. In: Berk J.E., Haubrich W.S., Kalser M.H., et al. Bockus Gastroenterology. 2093- 2126 W.B. Saunders, Philadelphia, 1985.
57. Klein S., Jeejeebhoy K.N. Long-term nutritional menagement of patients with maldigestion and malabsorption. In: Sleisenger M.H., Fordtran J.S. Gastrointestinal disease: pathophysiology/diagnosis/menagement. W.B. Saunders, Piladelphia, 1009-1027, 1993
58. Kodaira M., Hanai H., Masayoshi K., et al. Further evidence that exacerbation of ulcerative colitis cause the onset of thtombocytipenia: a clinical case. American Journal of Gastroenterology 94-1408-1410, 1999
59. Krecic M.R. L'inflammazione intestinale nel gatto: patogenesi, diagnosi e relazione con il linfosarcoma. Supplemento a Veterinaria, anno 16, 2:75-82, 2002

60. Lecoindre P., Chevallier M., Peyrol S. et al.: Gastric Helicobacter in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2:19-27, 2000
61. Lee A., Krakowka s., Fox J.G et al.: Role of Helicobacter felis in chronic canine gastritis. *Vet Pathol* 29:487-494, 1992
62. Leib M.S. Colonoscopy In: Tams T.R. *Small animal endoscopy*. 211-244 Mosby, Philadelphia, 1990
63. Leib M.S. (a), Colonoscopy: diagnosis of chronic large bowel diarrhea. *Small Animal - Endoscopy*, 1995
64. Leib M.S. (b), Upper GI Endoscopy: diagnosis of chronic small bowel diarrhea. *Small animal - Endoscopy*, 1995
65. Liptak J.M., Hunt G.B., Barrs V.R.D. et al., Gastroduodenal ulceration in cats: eight cases and a review of the litterature. *Journal of feline Medicine and Surgery*, 4:27-42, 2002
66. Lubas G. Conta cellulare automatizzata in veterinaria. In: Lubas G. *Appunti di ematologia clinica comparata*. 52-62 Pisa, SEU, 1997
67. Mandell C.P. Essential thrombocythemia and reactive thrombocytosis In: Feldman B.F., Zinkl J.G., Tain N.C. *Schalm's - Veterinary Hematology - fifth edition*. 501-508 Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2000
68. Markowitz J., Daum F, Cohen S.A. et al. Immunology of inflammatory bowel disease: summary of subcommittee of immunosuppressive use in IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 12:411-423, 1991
69. Marks S.L. Diagnostic and therapeutic approach to cats with chronic diarrhoea. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2:105-109, 2000
70. Mattews J.G.W. Experimental ischemic colitis in the dog. In: Pfeiffer C.J. *Animal models of colitis*. CRC Press, Boca Raton, FL, 161-180, 1985

71. Matz M.E., Guilford W.G. Laboratory procedures for the diagnosis of gastrointestinal tract diseases of dogs and cats. *New Zealand Veterinary Journal* 51(6), 292-391, 2003
72. Mayer E.A., Raybould H., Koelbel C. Neuropeptides, inflammation, and motility. *Dig Dis Sci* 33:71S-77S, 1988
73. Muir P., Gruffydd-Jones T.J., Brown P.J. Hypereosinophilic. Syndrome in a cat. *Vet Rec* 132:358-359, 1993
74. Nahon S., Lahmek P., Massard J., Lesgourgues B., Mariaud de Serre N., Traissac L., Bodiguel V., Adotti F., Delas N. *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis and unexplained iron deficiency anemia: a reliable association? *Helicobacter* 8(6):573-577, 2003
75. Nelson R.W., Stookey L.J., Kazacos E. Nutritional management of idiopathic chronic colitis in the dog. *J Vet Int Med* 2:133-137, 1988
76. Nelson R.W., Turnwald G.H., Willard M.D. Disturbi endocrini, metabolici e lipidici. In: Willard M.D., Tvedten H. *Diagnostica di laboratorio nei piccoli animali*. 160-201 Elsevier, Milano, 2005
77. O'Brien R.T. Imaging the gastrointestinal tract, liver and pancreas. In: Hall E.J., Simpson K.W., Williams D.A. *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology*, 22-33. BSAVA, Gloucester, 2005
78. Oldenburg B., Koningsberger J.C., Van Berge Henegouwen. G.P., Van Asbeck B.S., Marx J.J.M. Review article: iron and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 15:429-438, 2001
79. Peeters M.E. Pyloric stenosis in the dog: development in the surgical treatment and a retrospective study in 47 patients. *Eur J Compan Anim Pract* 2:37-40, 1991

80. Perry L.A., Williams D.A., Pidgeon G. et al. Exocrine pancreatic insufficiency with associated coagulopathy in a cat. *J Am Anim Hosp Assoc* 27:109-114, 1991
81. Peterson J.L. Willard M.D., Lees G.E. et al. Toxoplasmosi in two cats with inflammatory intestinal disease. *J Am Vet Med Assoc* 199:473-476, 1991
82. Podolsky D.K., Isselbacher K.J. Composition of human colonic mucin: selective alteration in inflammatory bowel disease. *J Clin Invest* 72:142-153, 1983
83. Rappin M.R., Malattie polisistemiche da miceti. In: Nelson R.W., Couto C.G., Bunch S.E. et al. *Medicina interna del cane e del gatto*. 1223-1231 Masson. Milano, 2002
84. Reed S. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced duodenal ulceration and perforation in a mature rottwiler. *Can Vet J*. 43:971-972, 2002
85. Ridgway J., Jergens A.E., Niyo Y. Possible causal association of idiopathic inflammatory bowel disease with thrombocytopenia in the Dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 37:65-74, 2001
86. Ristic J.M.E., Stidworthy M.F. Two cases of severe iron deficiency anaemia due to inflammatory bowel disease in the dog. *Journal of Small Animal Practice* 43:80-83, 2002
87. Roudebush P., Guilford W.G. Reazioni indesiderate al cibo: allergie e intolleranze. In: Ettinger S.E., Feldman E.C. et al. *Trattato di clinica medica veterinaria - malattie del cane e del gatto*, 251-257. Antonio Delfino Editore, Roma, 2002
88. Rubin C.E. Histologic classification of chronic gastritis: an iconoclastic view. *Gastroenterology* 102:360-361, 1992
89. Seidman E, LeLeiko N., Ament M. et al. Nutritional issues in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 12:424-438, 1991

90. Sethi A.K., Sarna S.K. Colonic motor activity in acute colitis in conscious dogs. *Gastroenterology* 100:954-963, 1991
91. Simpson J.W. (a) Gastrointestinal Endoscopy. In: Hall E.J., Simpson K.W., Williams D.A. *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology*, 34-49. BSAVA, Gloucester, 2005
92. Simpson K.W. (b) Diseases of the stomach. In: Ettinger S.J., Feldman E.C. et al. *Textbook of veterinary internal medicine*, 1310-1331. Elsevier Saunders, St. Louis, 2005
93. Simpson K.W. (c) Diseases of the stomach. In: Hall E.J., Simpson J.W., Williams D.A. et al. *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology*, 151-175, BSAVA, Gloucester, 2005
94. Snook J. Are the inflammatory bowel diseases autoimmune disorders? *GUT* 31:961-963, 1990
95. Strober W, James S.P. The immunological basis of inflammatory bowel disease. *J Clin Immunol* 6:415-432, 1986
96. Strober W. et al. Oral tolerance. *J Clin Immunol* 18:11, 1998
97. Strober W. James S.P. The immunopathogenesis of gastrointestinal and hepatobiliary diseases. *J Am Med Assoc* 258:2962-2969, 1987.
98. Tams T.R. Chronic diseases of small intestine. In: Tams T.R. *Handbook of small animal gastroenterology* 211-250. Saunders, St Louis, 2003
99. Tams T.R. (a) Endoscopic examination of the small intestine In: Tams T.R. *Small animal endoscopy* 167-210 Mosby, Philadelphia, 1990
100. Tams T.R. (b) Gastroscopy In: Tams T.R. *Small animal endoscopy*. 89-165 Mosby, Philadelphia, 1990
101. Tams T.R. (c) Gastrointestinal endoscopy - Instrumentation, handling technique, maintenance. In: Tams T.R. *Small animal endoscopy*. 31-46 Mosby, Philadelphia, 1990

102. Thomas J.S. Protein electrophoresis. In: Feldman B.F., Zinkl J.G., Tain N.C. Schalm's - Veterinary Hematology - fifth edition. 899-903 Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2000
103. Tilley L.P., Smith F.W.K.Jr The 5 minute veterinary consult 60-63, 174-175, UTET, Torino, 1997
104. Toskes P.P., Donaldson R.M. Enteric bacterial flora and bacterial overgrowth syndrome. In: Sleisenger M.H., Fordtran J.S. Gastrointestinal disease: pathophysiology/diagnosis/management. W.B. Saunders, Philadelphia, 1106-1118, 1993
105. Travis S.P.L., Jewel D.P. Mechanisms of diarrhea in ulcerative colitis. Gastroenterology 105:643, 1993
106. Turnberg L.A., Riley S.A. Digestion and absorption of nutrients and vitamins. In: Sleisenger M.H., Fordtran J.S. Gastrointestinal disease: pathophysiology/diagnosis/management. W.B. Saunders, Philadelphia, 977-1008, 1993
107. Van der Gaag I., Happe R.P. Follow-up studies by peroral gastric biopsies and necropsy in vomiting dogs. Can J Vet Res 53:468-472, 1989
108. Van Kruiningen H.J. The ultrastructure of macrophages in granulomatous colitis of Boxer dogs. Vet Path 12:446-459, 1975
109. Walsh J.H. Gastrointestinal hormones. In: Jonson L.R. Physiology of the gastrointestinal tract. 181-253 Raven Press, New York, 1987
110. Walter M.C., Matthiesen D.T. Acquired antral pyloric hypertrophy in the dog. Vet Clin N Am 23:547-554, 1993
111. Waner T., Harrus S. Anemia of inflammatory disease. In: Feldman B.F., Zinkl J.G., Tain N.C. Schalm's - Veterinary Hematology - fifth edition. 205-209 Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2000

112. Watson A.D.J., Canfield P.J. Nutritional deficiency anemias. In: Feldman B.F., Zinkl J.G., Tain N.C. Schalm's - Veterinary Hematology - fifth edition. 190-195 Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2000
113. Wilcox B. Endoscopic biopsy interpretation in canine or feline enterocolitis. *Sem Vet Med Surg* 7:162-171, 1992
114. Willard M. (a) Manifestazioni cliniche dei disturbi gastrointestinali. In: Nelson R.W., Couto C.G., Bunch S.E. et al. *Medicina interna del cane e del gatto*. 316-336 Masson. Milano, 2002
115. Willard M. (b) Disturbi dell'apparato gastroenterico - indagini diagnostiche per il tratto digerente, in: Nelson R.W., Couto C.G., *Medicina interna del cane e del gatto*, 337-358, Masson, Milano, 2002
116. Willard M.D., Jergens A.E., Duncan R.B. et al. Interobserver variation among histopatologic evaluations of intestinal tissues from dogs and cats. *JAVMA* 8(220):1177-1182, 2002
117. Williams D.A. Malabsorption. In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology*, 87-90. BSAVA, Gloucester, 2005
118. Williams D.A. Malasorption, Small Intestinal Overgrowth, and Protein-Losing Enteropathy. In: Guilford W.G., Center S.A., Strombeck D.R. et al. *Strombeck's small animal gastroenterology*. 367-380 Saunders Company, Philadelphia, 1996.
119. Zoran D.L. Dieta e farmaci: la chiave per il trattamento delle colopatie nel gatto. *Supplemento a Veterinaria*, anno 16, n°1, 2002

RINGRAZIAMENTI

Il primo grazie, sicuramente dovuto ma non per questo meno sentito, va senza dubbio alla mia Relatrice, la dottoressa Veronica Marchetti, che ha saputo rendere interessanti e allo stesso tempo divertenti le molte ore passate in clinica; che mi ha insegnato il rigore scientifico e l'importanza del continuo aggiornamento, trasmettendomi una grande passione per la gastroenterologia. Un ringraziamento particolare va poi al Professor George Lubas, mio correlatore, che mi ha seguita ed aiutata nella parte di ematologia, ed alla Professoressa Grazia Guidi, mia controrelatrice, per la sua gentilezza e la sua disponibilità.

Un enorme grazie va ai miei genitori ed a mia sorella, senza i cui sacrifici non avrei potuto realizzare tutto questo, ed a tutta la mia grande e meravigliosa famiglia, nonna *in primis*, che ha sempre creduto in me e che ha incoraggiato le mie ambizioni e le mie passioni.

Come non ringraziare, poi, i diretti responsabili della mia conversione ai piccoli animali? Coloro che sopportano le mie continue domande e la mia goffaggine da più di quattro anni: il dottor Patrizio Magnanini, la dottoressa Anna Nava, la dottoressa Giuliana Cavazzini, la dottoressa Sabrina Demartini, Monica e Sara.

Ma il grazie più grande va senza dubbio alla mia eterna compagna d'esami nonché altra metà del mio cervello, Carlotta, senza la quale probabilmente non sarei mai arrivata alla laurea. Cosa dire? I ricordi sono veramente tantissimi: ogni singolo esame, a partire da quello di ammissione, le feste e le innumerevoli cene, i tirocini più pulp, le full-immersion pre-esame, costantemente accompagnate da una buona dose di delirante ilarità... ormai il cordone è stato reciso, ma il legame resterà sempre unico.

Nessun grazie basterà a compensare la pazienza che ha avuto Diego nel sopportare il mio nervosismo da laureanda, ma ho già promesso di iscrivermi agli isterici anonimi, e spero che la terapia di gruppo dia i suoi frutti...

Grazie anche a Carola, la mia più vecchia amica ed eterna confidente, che ha saputo rimanere tale nonostante sei anni di lontananza. Un ringraziamento particolare va poi ai miei amici e compagni di vita universitaria e festaiola: a Cristina, che mi ha insegnato a lasciarmi andare, ad Andrea, insostituibile compagno di viaggio e di bevute, ad Elisa, l'anima delle feste, a Vale, l'amico di tutti, a Betta, la mia mamma, e a Luca, l'unico uomo che sa essere più acido di una donna (ora siamo pari!).

Un enorme grazie ai miei coinquilini, Sergio, Bradi e Betta, mia famiglia adottiva e mio centro di gravità nella vita lontano da casa, e ai miei attuali ospiti, Michelina, Roby, Alex e Jovita, per cui non basterebbero mille ringraziamenti, dopo che mi hanno salvata da una vita sotto al Ponte di Mezzo, dandomi un tetto sotto cui scrivere, dell'ottimo cibo senegalese e tanta compgnia...

Un grazie collettivo (solo per mancanza di spazio) va a tutti gli amici della facoltà, con cui ho trascorso intere giornate e serate, tra corsi, biblioteca e partite dell'Atletico Gastrite: Stefano, Alberto, Nicolò, Giovanni, Peppe, Antonio, Annina, Erica, Fabiano, Ale (Cozzino), Davide (O'goloso), France (lo Scarpe), Iuri, il Cambi, Bobbo, il Roscio, Valentina, Linda, Giusy, Nicole, Elena, Jules & Ninì, il Babbo, Shmuel, il Franco, Caterina, Margherita, la Signò... spero di non aver dimenticato nessuno, il bello di Veterinaria è che gli amici sono tanti!

Grazie anche ai miei amici chiavaresi: la pacchia è finita, sto per tornare!!! Grazie a Jeppo (perché non sapevo di aver partorito una Guida in linea ambulante!), Marco, Ado, Sillo, Marco (il mio quasi cognatino!), Milena, Mario, Frenz, Manu & la Frà, Dani, Anna, Diego, Carlotta e Sava.