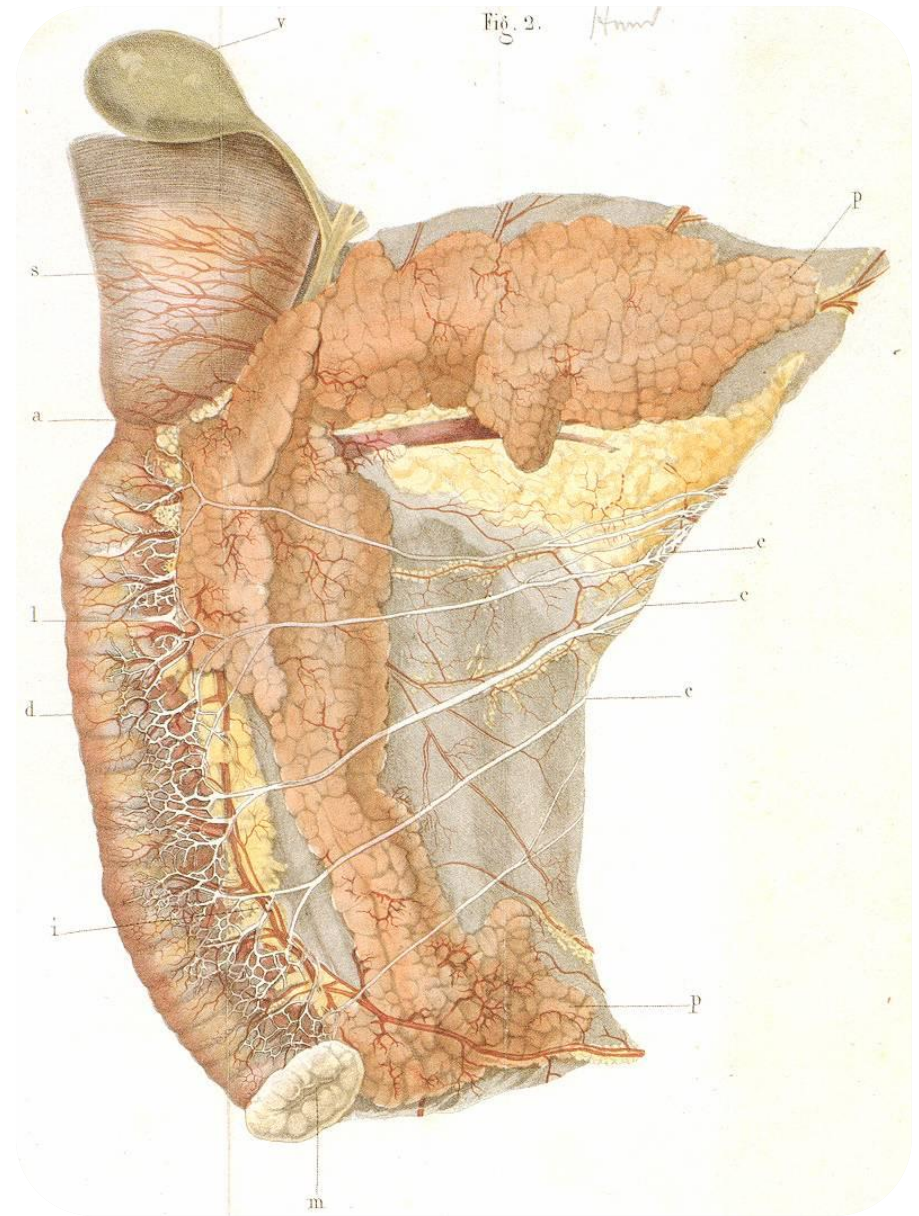


Insufficienza pancreatica esocrina

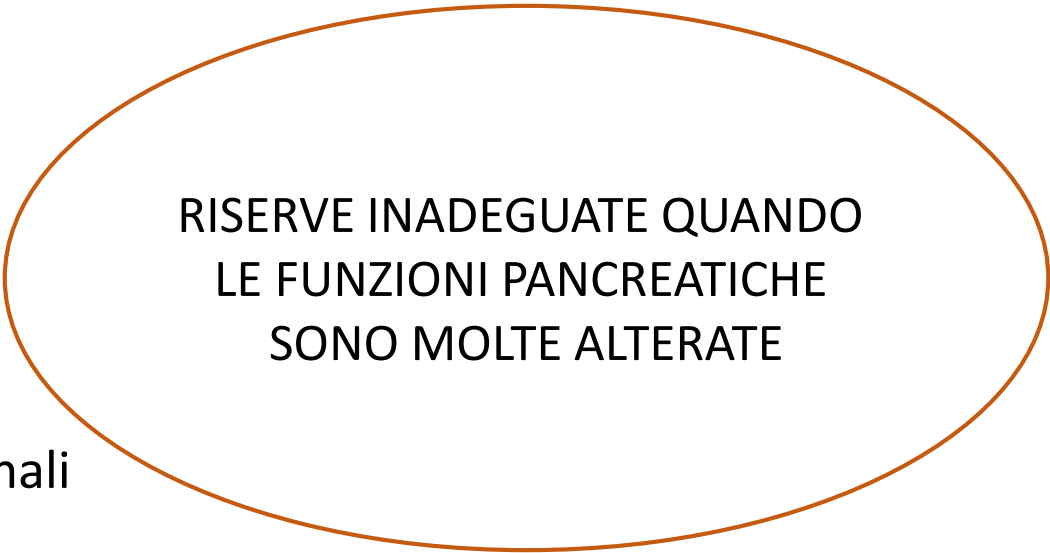
Sindrome causata da un'insufficiente sintesi e secrezioni di enzimi pancreatici

- Enorme capacità di riserva del pancreas
- Segni clinici compaiono quando la capacità secretiva del pancreas si riduce di più del 90%



VIE ALTERNATIVE DI DIGESTIONE EXTRAPANCREATICHE

- Lipasi linguale
- Lipasi gastrica
- Pepsina gastrica
- Esterasi e peptidasi intestinali



RISERVE INADEGUATE QUANDO
LE FUNZIONI PANCREATICHE
SONO MOLTE ALTERATE

- Perdita assoluta delle cellule pancreatiche acinose:
- ATROFIA PANCREATICA ACINOSA
- PANCREATITE CRONICA

- NEOPLASIA PANCREATICA – OSTRUZIONE DEL DOTTO (rara causa)

Atrofia Pancreatica Acinosa (PAA)



- La causa più comune di IPE nel cane
- Di solito non associata a diabete mellito
- Studiata da più di 50 anni: atrofia o ipoplasia?

ARTICLES

Exocrine Pancreatic Atrophy in German Shepherd Dogs and Rough-coated Collies: An End Result of Lymphocytic Pancreatitis

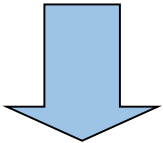
M. E. WIBERG, S. A. M. SAARI, AND E. WESTERMARCK

- Stadio finale di una pancreatite linfocitaria immuno-mediata nel GSD e Rough Collie
- Carattere autosomico recessivo
- Qualora segni presenti, l'atrofia pancreatica è già completa.
- Al momento della diagnosi assenti le componenti infiammatorie

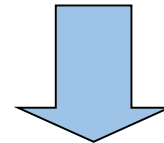


PAA e Tiroidite uomo e cane

- Stretta analogia fra patologie di natura autoimmune
- Sintomi di insufficienza compaiono quando la maggior parte dell'organo viene sottratto alla sua attività secernente



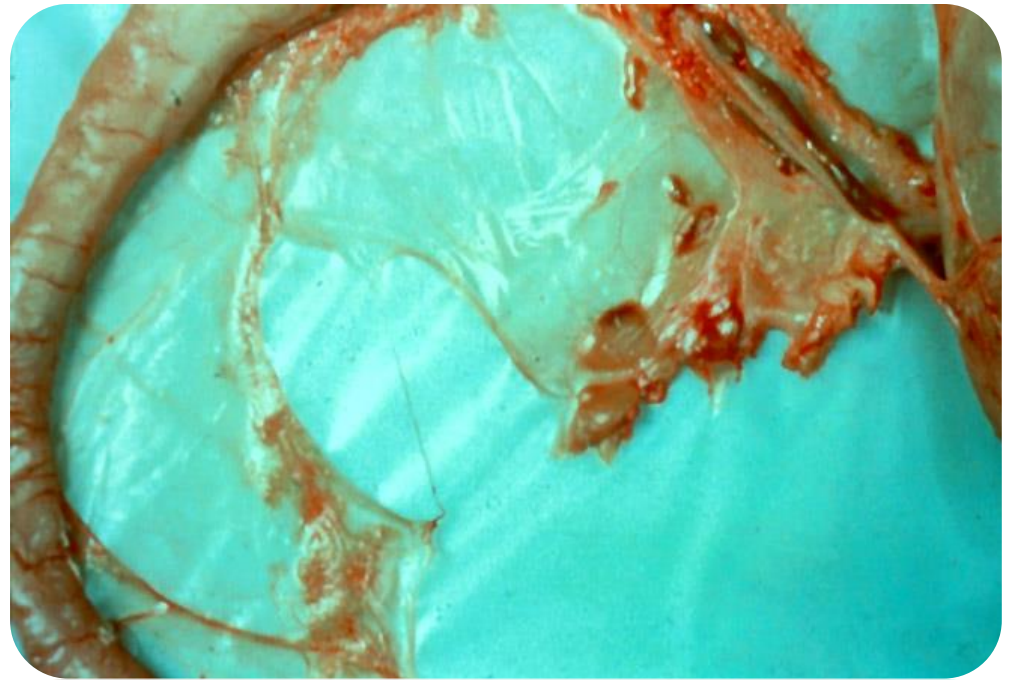
ENZIMI = EPI



ORMONI TIROIDEI = IPOTIROIDISMO

Atrofia Pancreatica Acinosa (PAA) o Pancreatite Atrofica Linfocitaria

- **Fase subclinica:** atrofia parziale, assenza di segni clinici di malassorbimento, possibile evoluzione nella forma clinica
- **Fase clinica:** atrofia totale e presenza di segni clinici
- 93% cani < 4 anni*



* Raiha and Westermarck, 1989

Pancreatite cronica

- La più frequente causa di IPE nel gatto
- Meno frequente causa di IPE nel cane
- Più spesso associata a DM



PATOGENESI

CARENZA ENZIMI DIGESTIVI

MALDIGESTIONE

MALASSORBIMENTO

DIARREA OSMOTICA

MOLTIPLICAZIONE BATTERICA
INTESTINALE



POPOLAZIONE BATTERICA E MALASSORBIMENTO

- Deconiugazione sali biliari → maldigestione grassi
- Metabolizzazione acidi grassi indigeriti → produzione idrolisati irritanti per mucosa
- Danni alla mucosa intestinale con riduzione enzimi orletto a spazzola:
Diarrea cronica, dimagrimento, flatulenza, steatorrea, borborigmi

SINTOMATOLOGIA IPE CANE

Feci abbondanti, giallastre, grigie

Aumento frequenza defecazione

Flatulenza

Dimagrimento

Scarso accrescimento



SINTOMATOLOGIA IPE CANE

- Vomito (38-40%)
- Nervosismo, aggressività (30%)
- Polifagia (10%)
- Coprofagia (10%)
- Feci cremose (10%)
- Mantello scadente, eczemi (5-10%)

SINTOMATOLOGIA IPE GATTO

- Dimagrimento (85%)
come unico segno clinico (6%)
- Diarrea cronica (65%)
- Feci voluminose (44%)
- Vomito (42%)
- Polifagia (42%)



Studio condotto su
52 gatti con IPE

(Steiner et al. 2002)

SINTOMATOLOGIA IPE GATTO

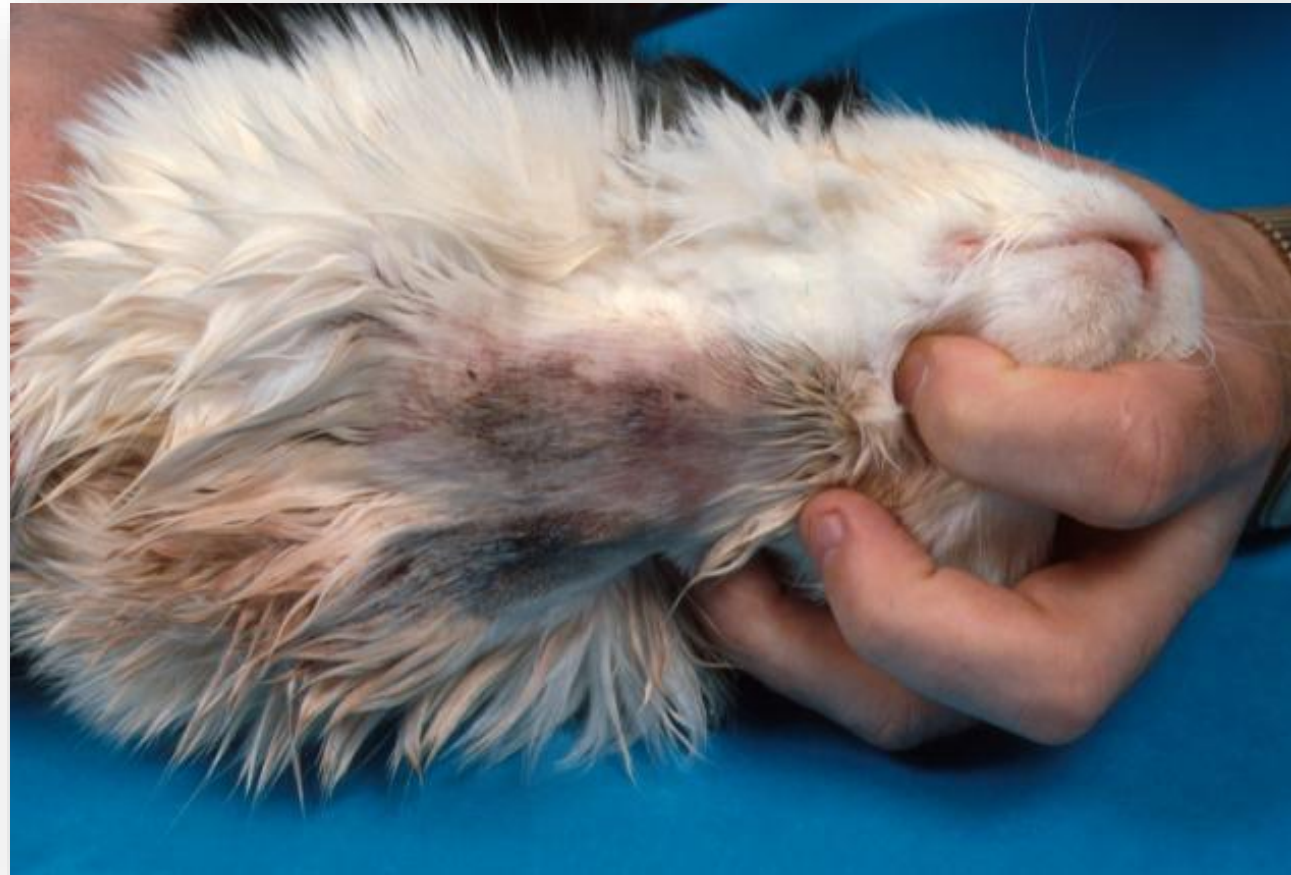
- Mantello maladagiato e unto (13.5%)
- Flatulenza (8%)
- Borborigmi (4%)



(Steiner et al. 2002)

SINTOMATOLOGIA IPE GATTO

- Tendenza all'emorragie (4%)



(Steiner et al. 2002)

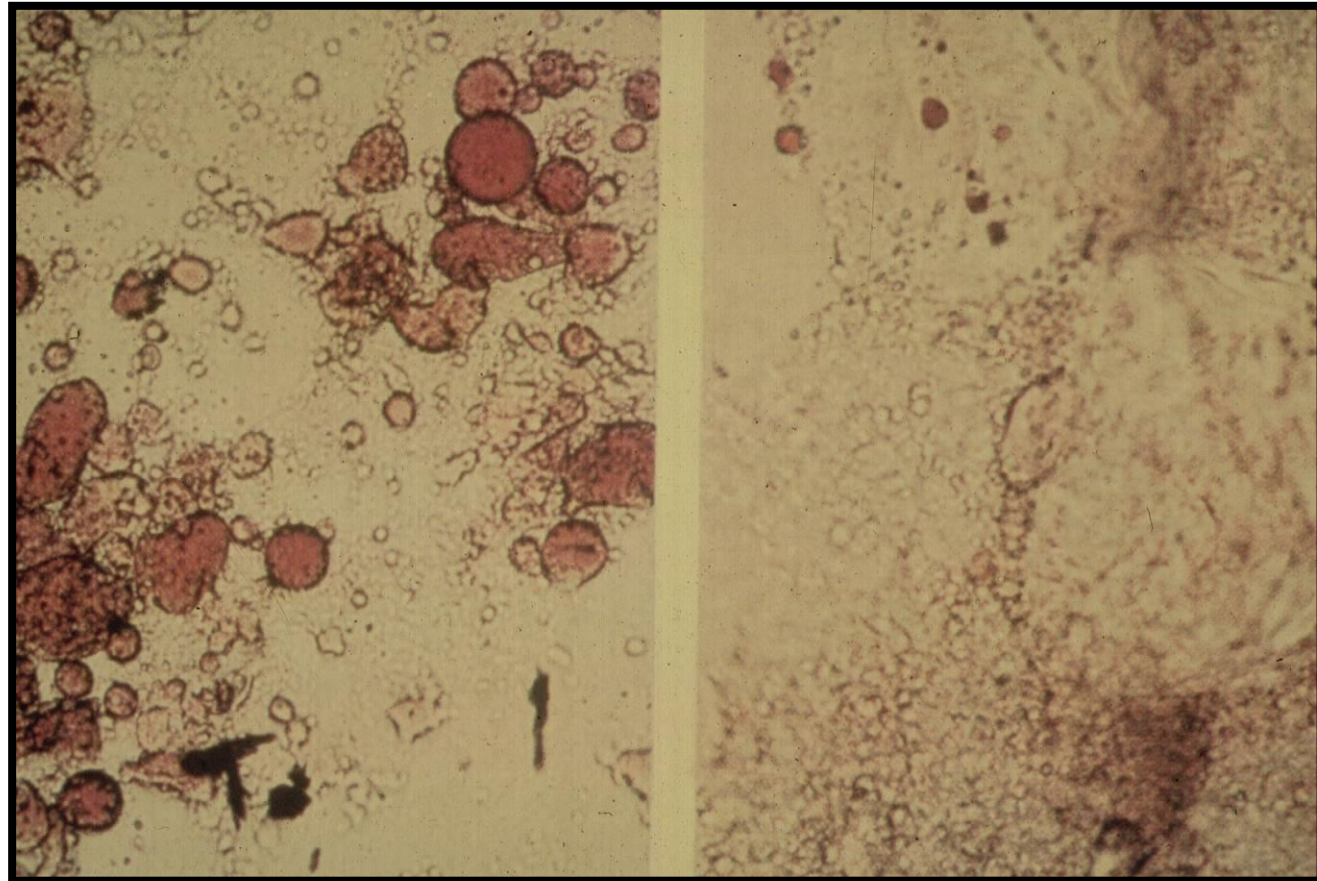
ESAMI DI LABORATORIO

- Di solito di nessuno indirizzo diagnostico (spesso nella norma)
- Lieve aumento ALT, AST (tossine)
- Colesterolo e lipidi spesso ridotti
- Amilasi e Lipasi di nessuna utilità diagnostica
- Aumento degli acidi biliari sierici per aumento della porzione non coniugata (cane)

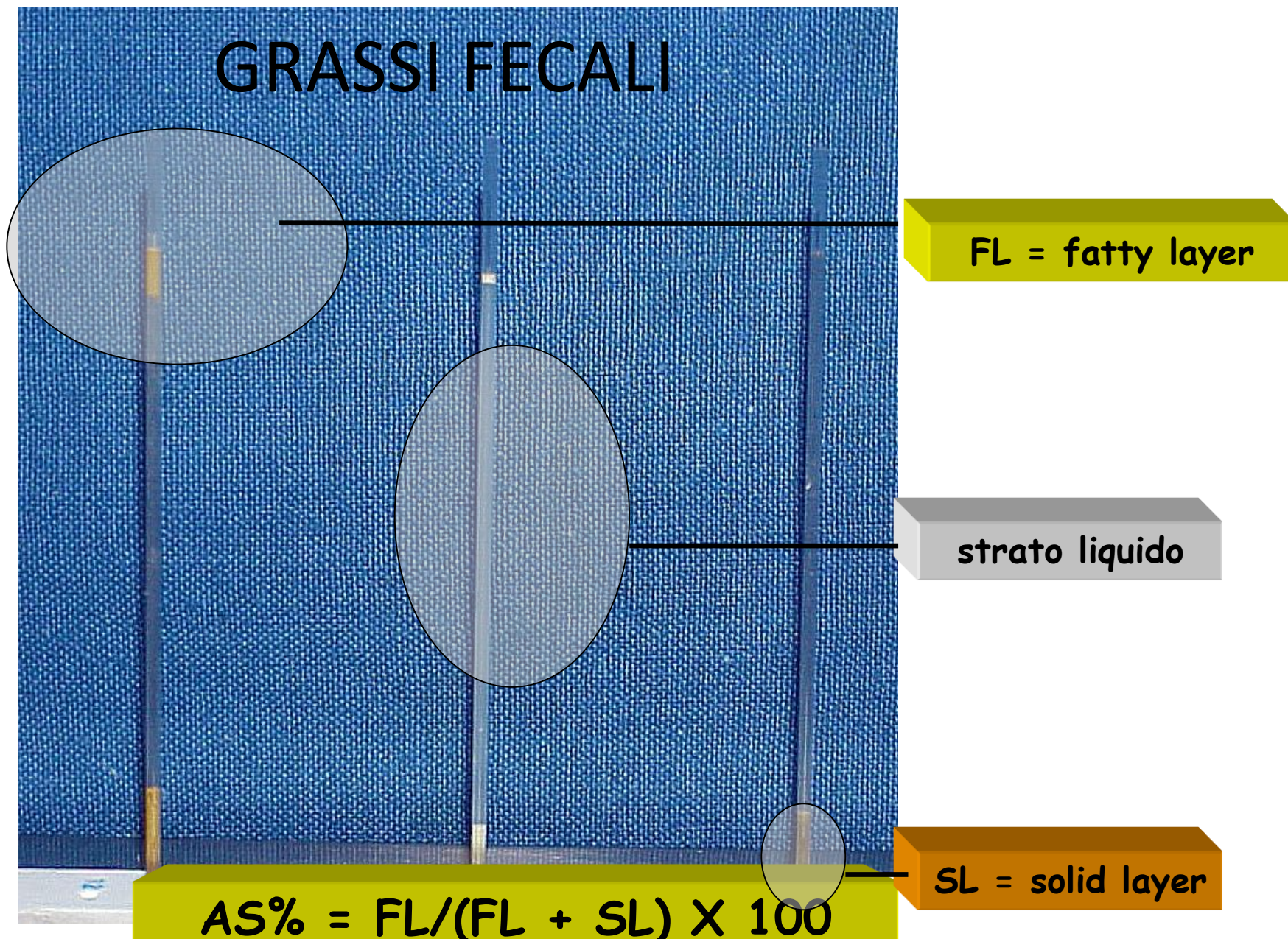


Numerosi tests diagnostici “STORICI”

Grasso fecale

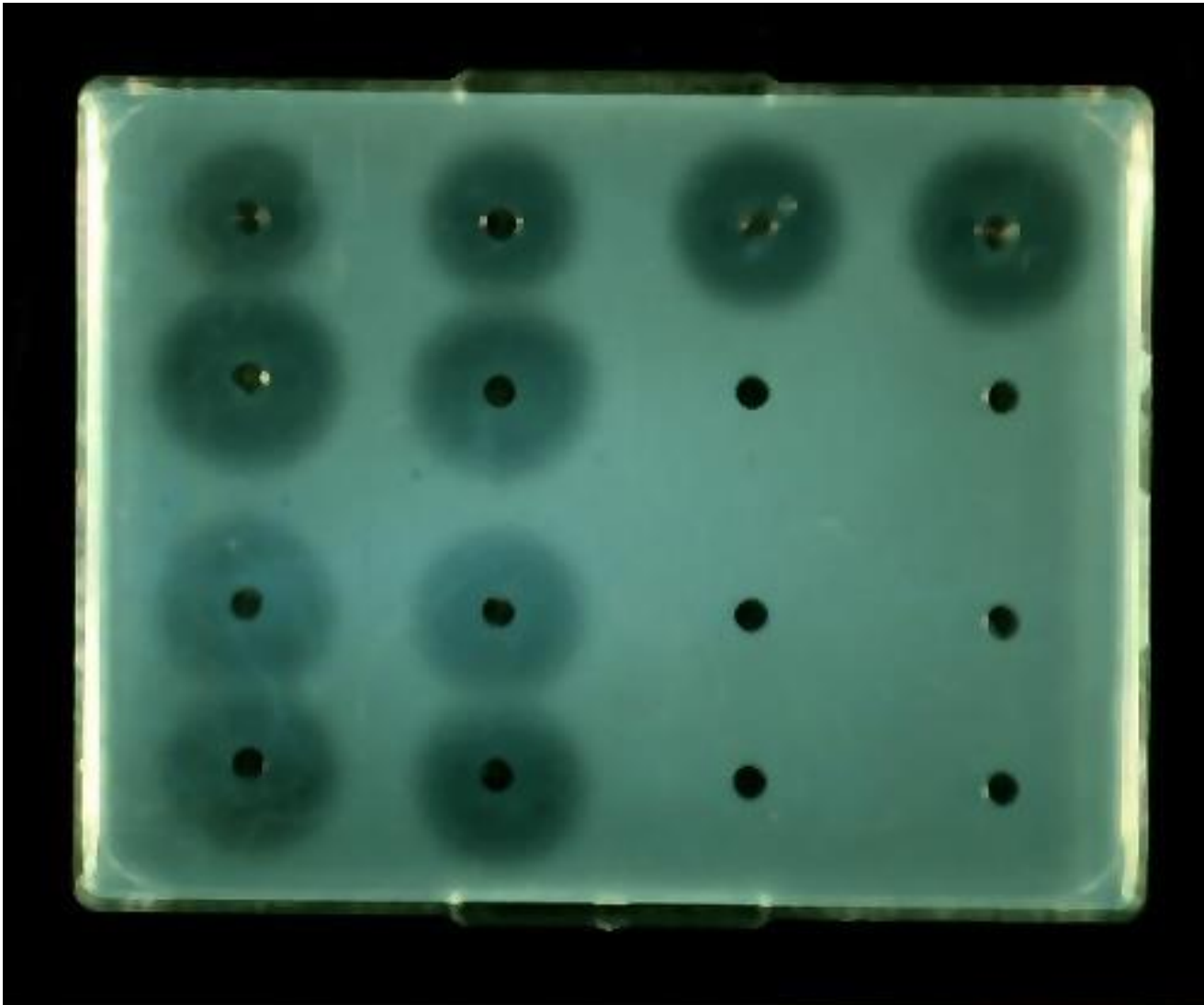


Steatocrito



Agar gel diffusion

Attività proteolitica fecale



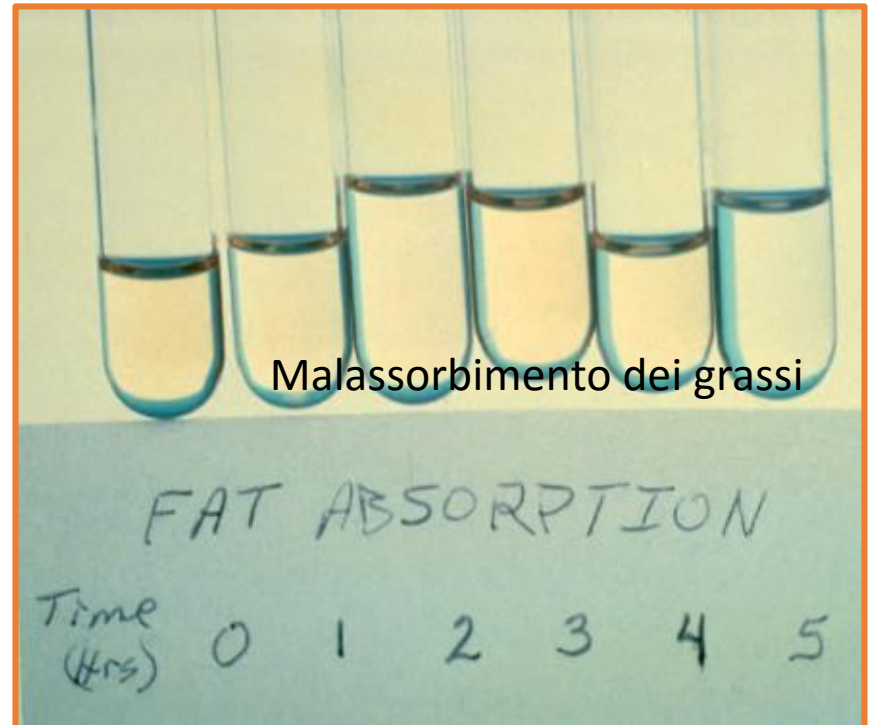
Assorbimento dei grassi dopo carico orale con olio

Normale assorbimento dei grassi



T 0
PRE

2 ore
POST carico orale



Malassorbimento dei grassi

T 0 1 2 3 4 5

ore dopo carico orale

Trial terapeutico

Approssimativamente il 20% dei cani con IPE

NON risponde alla supplementazione

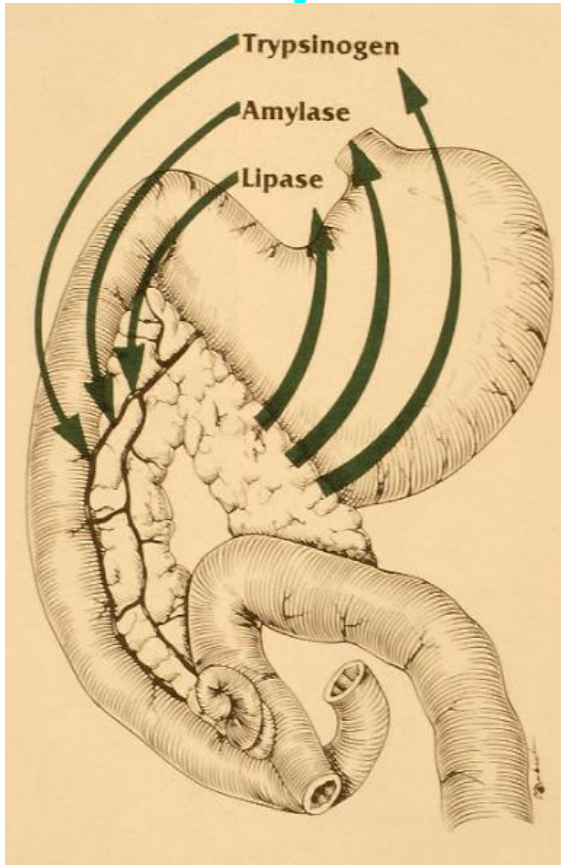
enzimatica della dieta

Fondamenti scientifici alla base dell'inadeguatezza
del trial terapeutico

**DISPONIBILITA' DI UN TEST DOTATO DI ELEVATISSIMA SENSIBILITA' E
SPECIFICITA' (TLI)**

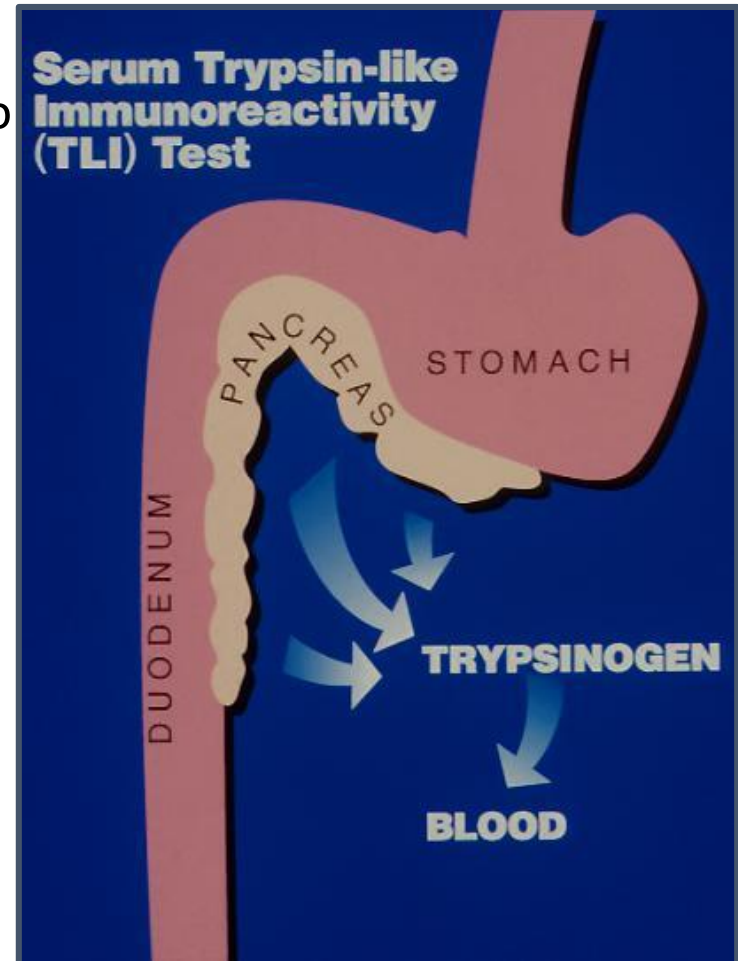
- Enzimi pancreatici di scarsa qualità
- Formulazione degli enzimi (polvere vs compresse vs capsule)
- Dieta a elevato tenore lipidico
- Malattie batteriche del piccolo intestino (SIBO)
- Acidità gastrica
- Carenze vitaminiche (lipo vs idro)
- Semplicemente NON note

Immunoreattività Tripsino-simile



nina
TLI

- Tripsinogeno prodotto solo dal pancreas
- Piccole quantità di Tripsinogeno diffondono sangue
- La metodica determina sia il tripsinogeno che la tripsina
- Il test è specie specifico (cane vs gatto vs uomo)
- Non influenzato da somministrazione enzimi pancreatici nè da malattie piccolo intestino
- Influenzato dalla funzione renale



Suspected Isolated Pancreatic Lipase Deficiency in a Dog

Panagiotis G. Xenoulis, Jonathan M. Fradkin, Steven W. Rapp, Jan S. Suchodolski, and Jörg M. Steiner

- Siberian Husky F 4 m: da 2 mesi segni di maldigestione
- TLI= 7 (5-35) nella norma
- PLI (< 29 : 29-200) ridotto
- Istologia pancreas e intestino: negativa
- Deficienza isolata della lipasi, risponde ad una dieta povera di grassi + enzimi pancreatici

Valori sierici subnormali di TLI

- 2.5-5.0 ug/l – “gray zone” (controlli > 5.0 ug/l).
 - Forma subclinica (immuno-mediata) pancreatite linfocitaria (SEPI)
 - Pancreatite cronica subclinica
 - IPE – immediatamente dopo un pasto

Serum Trypsinlike Immunoreactivity Measurement for the Diagnosis of Subclinical Exocrine Pancreatic Insufficiency

Maria E. Wiberg, Anna-Kaisa Nurmi, and Elias Westermarck

TLI Diagnosis of EPI

427

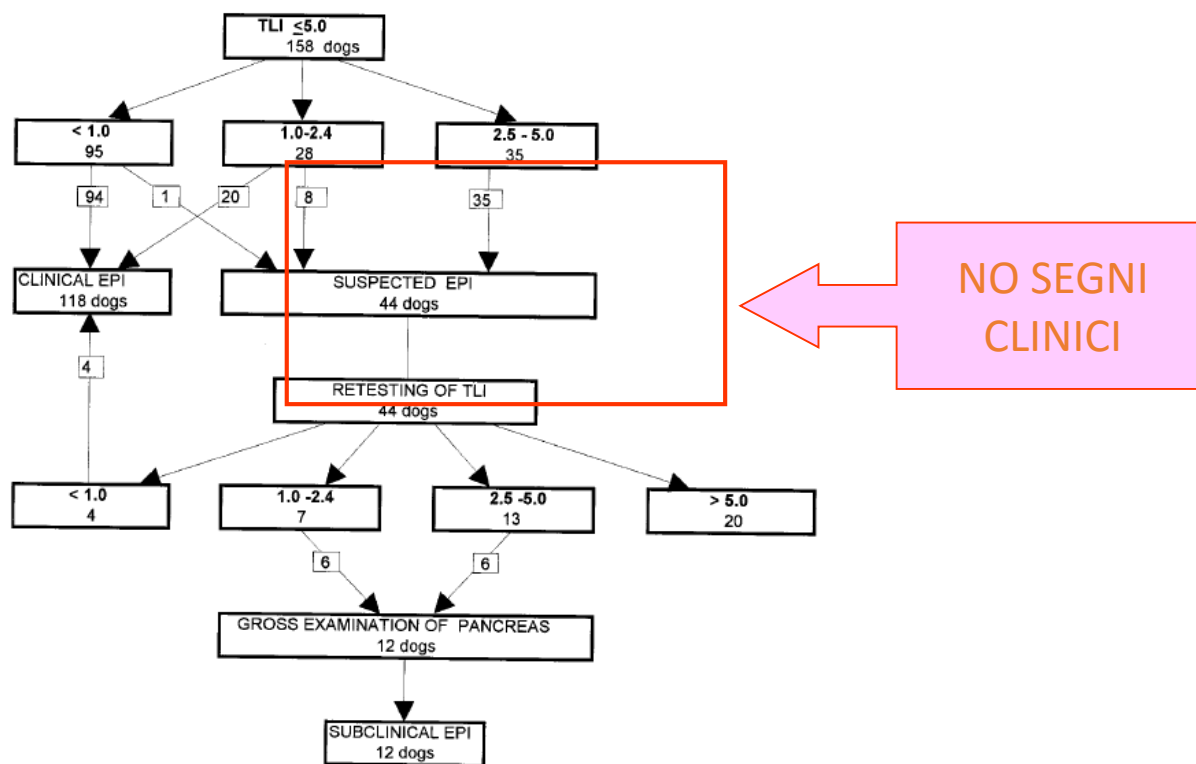


Fig 1. Of 158 dogs with a single serum trypsinlike immunoreactivity (TLI) concentration $\leq 5.0\ \mu\text{g/L}$, 114 showed clinical exocrine pancreatic insufficiency (EPI) as diagnosed by typical clinical signs and abnormally low TLI concentrations ($<2.5\ \mu\text{g/L}$). Retesting of TLI measurements was performed on 44 dogs. In 20 of 44 dogs without clinical signs of EPI, TLI concentrations were persistently $<5.0\ \mu\text{g/L}$. Gross examination of the pancreas was performed on 12 of 20 dogs, confirming diagnosis of subclinical EPI. Numbers above refer to serum TLI concentrations; numbers below refer to number of dogs tested.

Serum Trypsinlike Immunoreactivity Measurement for the Diagnosis of Subclinical Exocrine Pancreatic Insufficiency

Maria E. Wiberg, Anna-Kaisa Nurmi, and Elias Westermarck

TLI Diagnosis of EPI

427

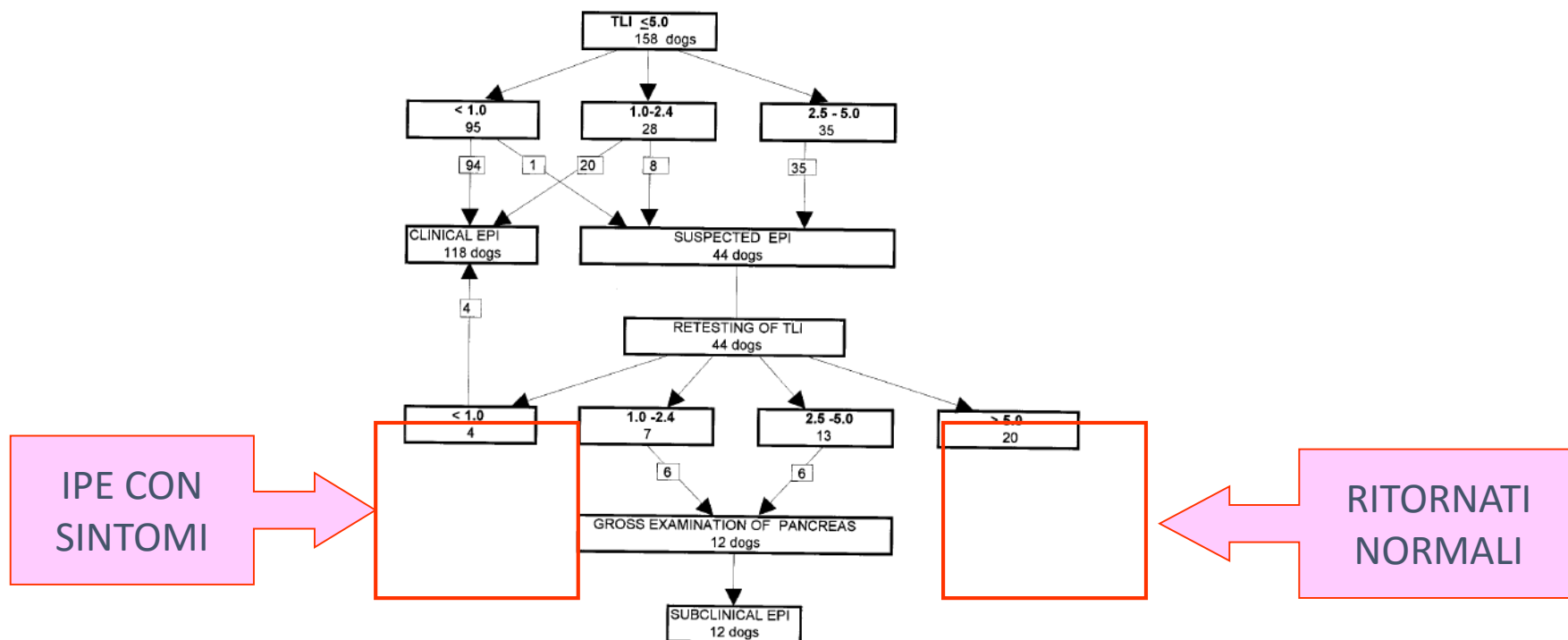


Fig 1. Of 158 dogs with a single serum trypsinlike immunoreactivity (TLI) concentration $\leq 5.0 \mu\text{g/L}$, 114 showed clinical exocrine pancreatic insufficiency (EPI) as diagnosed by typical clinical signs and abnormally low TLI concentrations ($< 2.5 \mu\text{g/L}$). Retesting of TLI measurements was performed on 44 dogs. In 20 of 44 dogs without clinical signs of EPI, TLI concentrations were persistently $< 5.0 \mu\text{g/L}$. Gross examination of the pancreas was performed on 12 of 20 dogs, confirming diagnosis of subclinical EPI. Numbers above refer to serum TLI concentrations; numbers below refer to number of dogs tested.

Cani possono rimanere nella fase subclinica
per anni e la comparsa o meno dei segni
clinici non viene influenzata da farmaci
immunosoppressori

Wiberg and Westermack, 2002

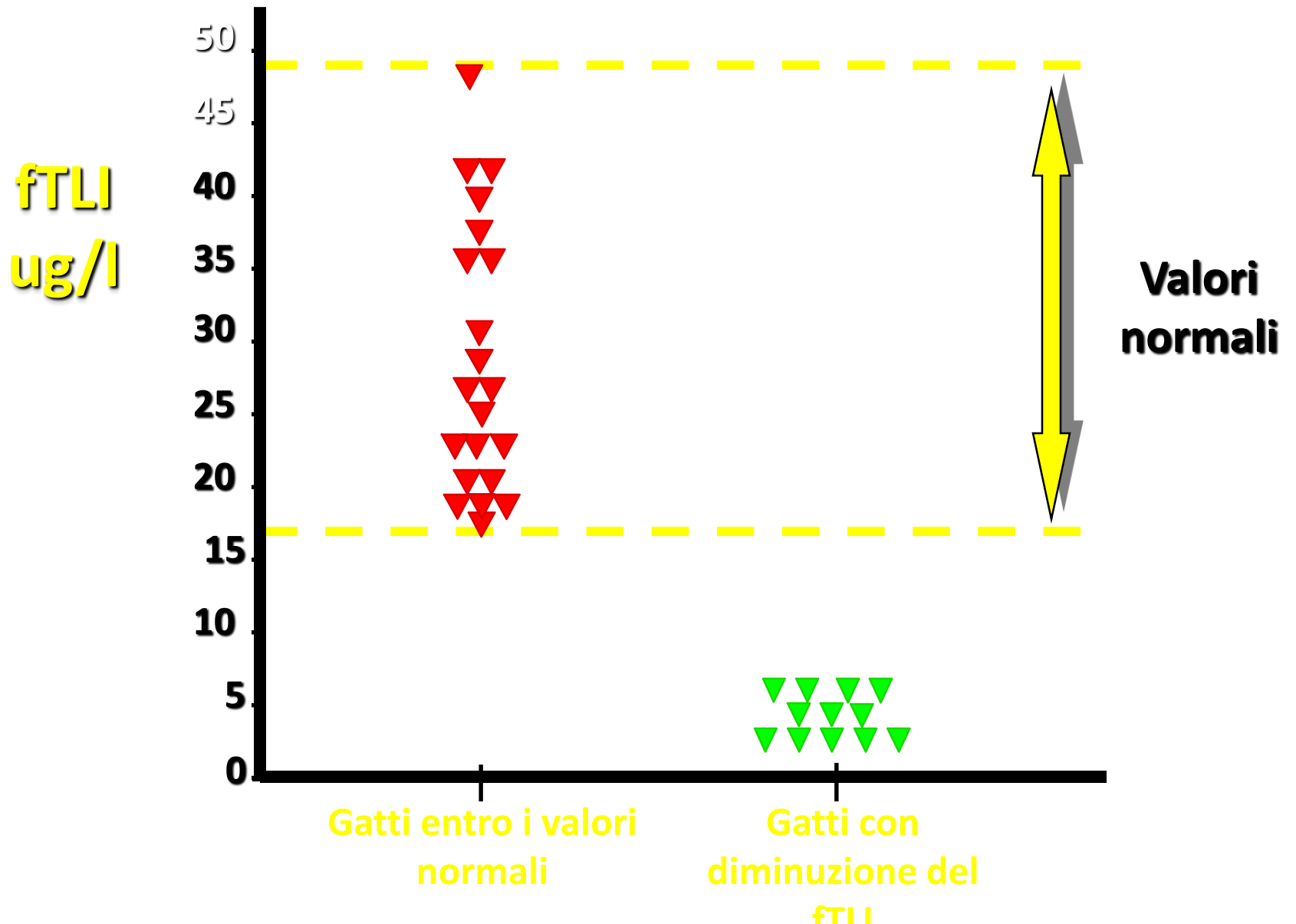
TLI felino fTLI

Specie specifico per il gatto

Primariamente usato per la diagnosi di IPE



Gatti con IPE



Gatto europeo FS a. 9 Fufina



Gatto europeo FS a. 9 Fufina

- Da 4 mesi dimagrimento
- Polifagia con occasionali episodi iporessia
- Feci voluminose (NON diarrea?!?!?)
- Trattato con antielmintici

Gatto europeo FS a. 9 Fufina

- Nessuna risposta a trail terapeutici con:

estratti pancreatici

prednisolone

prednisolone e metronidazolo

Dieta: ipoallergenica + idrolizzati

Gatto europeo FS a. 9 Fufina

- Esame completo emocromo e biochimico e urine
- Tutto privo di significato
- Lieve aumento ALT
- T_4 : nei limiti della norma

Diarrea cronica del piccolo intestino

Quale il miglior approccio diagnostico dopo aver fatto trial antielmintico
e dietetico?

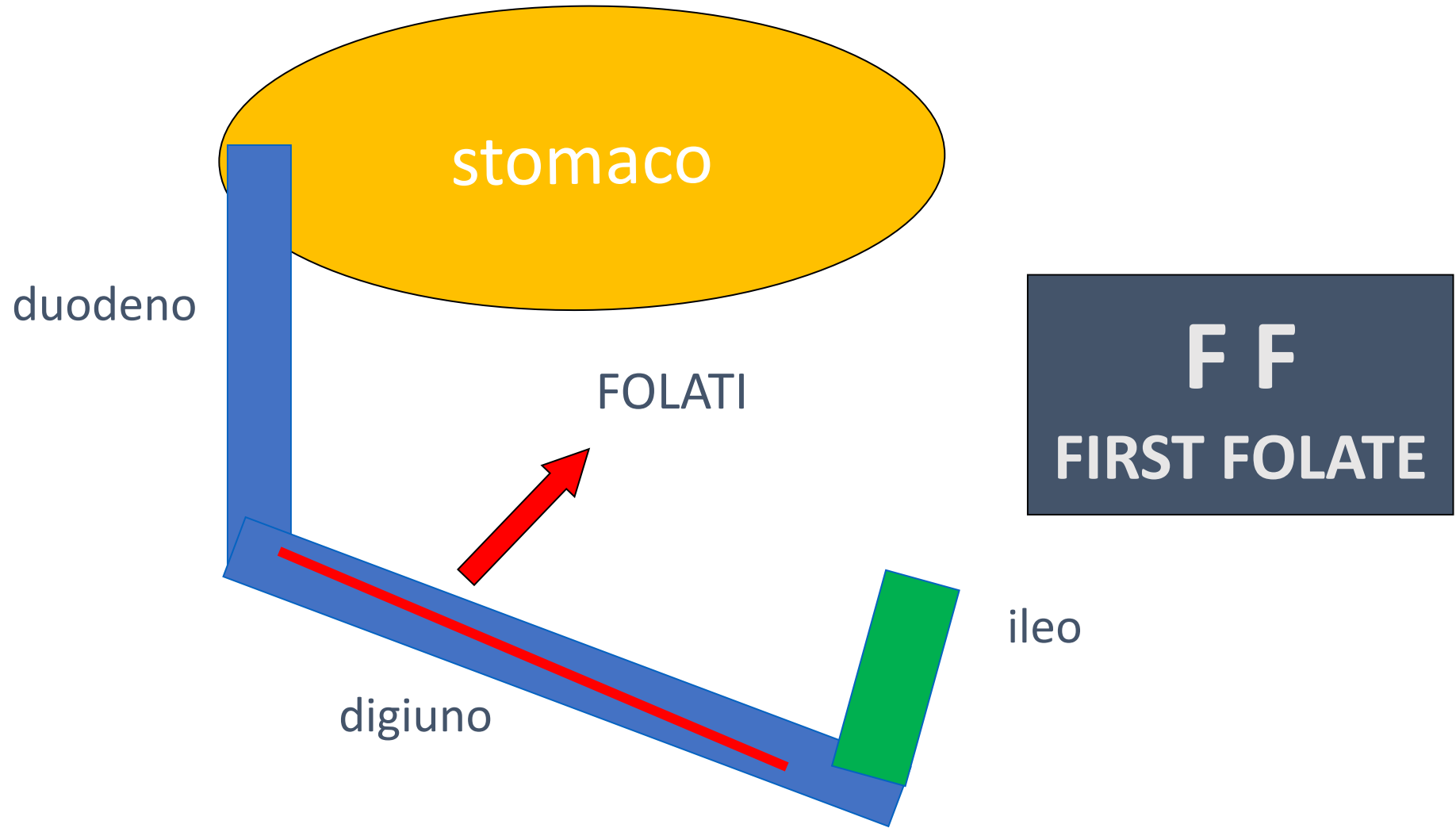
Gatto europeo FS a. 9 Fufina

- fTLI = 3 $\mu\text{g}/\text{L}$ BASSO
 - (12 - 80 $\mu\text{g}/\text{L}$)

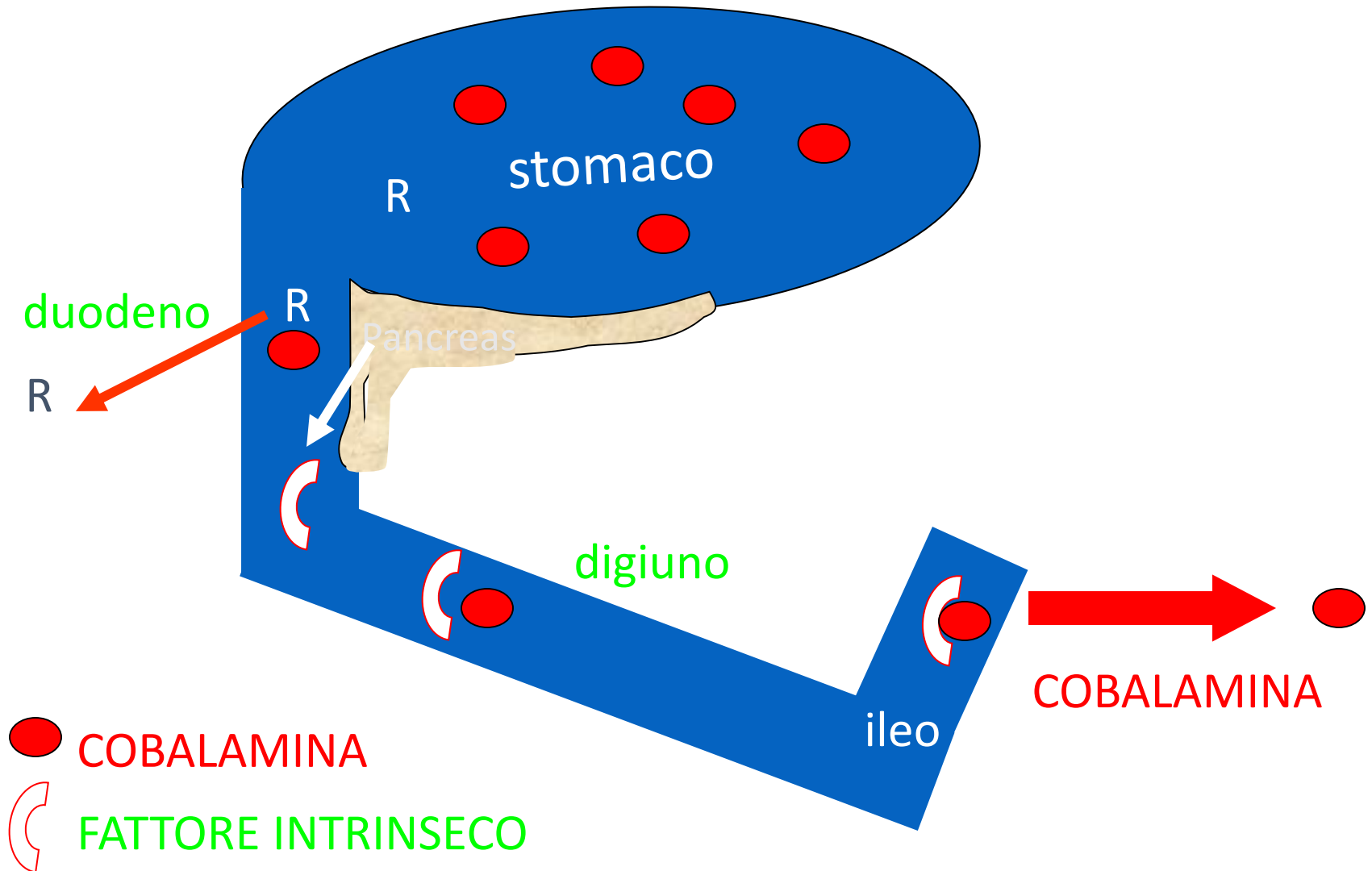
- Cobalamina = <100 ng/L BASSO
 - (300 - 1200 ng/L)

- Folate= 5.2 $\mu\text{g}/\text{L}$ BASSO
 - (6.4 - 21.0 $\mu\text{g}/\text{L}$)

ASSORBIMENTO FOLATI



ASSORBIMENTO COBALAMINA



CONCENTRAZIONI SIERICHE DEI FOLATI E COBALAMINA INFLUENZABILI DA

- NATURA
- ESTENSIONE - SEDE
- DURATA DELLA ANOMALIA MUCOSA
- DAL TIPO E NUMERO DI BATTERI PRESENTI

Gatto europeo FS a. 9 Fufina

- Folati e cobalamina poco sensibili ma molto specifici
- Malattia intestinale molto probabile associata a IPE
- La carenza di cobalamina **COMPLICA** il quadro e **RIDUCE** l'efficacia della terapia.
- Endoscopia gastrointestinale consigliata?

Gatto europeo FS a. 9 Fufina

• **TRATTAMENTO SCELTO:**

- Enzimi pancreatici
- Cobalamina (via Parenterale)
- Folato (1 mg sid per 1 mese)
- Prednisolone (5 mg bid)
 - Da considerare metronidazolo / tilosina
 - Da considerare modificazione dieta



COBALAMINA

- Cani: 250-1200 ug
- Gatti: 150-250 ug
- Frequenza:
 - settimanale per 6 volte
 - ogni 2 settimane per 3 volte
 - 1 dose dopo 1 mese
 - controllo dopo 1 mese
- Via di somministrazione: sottocutanea

Fufina ottimo decorso

Importanza della diagnosi certa e della correzione e controllo delle ipovitaminosi ed eventuali colonizzazioni batteriche

L'IPE felina è comunemente associata
a:

- Diminuita cobalamina sierica
- Diminuzione folati sierici
- Diminuzione vitamine lipo solubili?

Prognostic Factors in Canine Exocrine Pancreatic Insufficiency: Prolonged Survival is Likely if Clinical Remission is Achieved

Daniel J. Batchelor, Peter-John M. Noble, Rebecca H. Taylor, Peter J. Cripps, and Alexander J. German

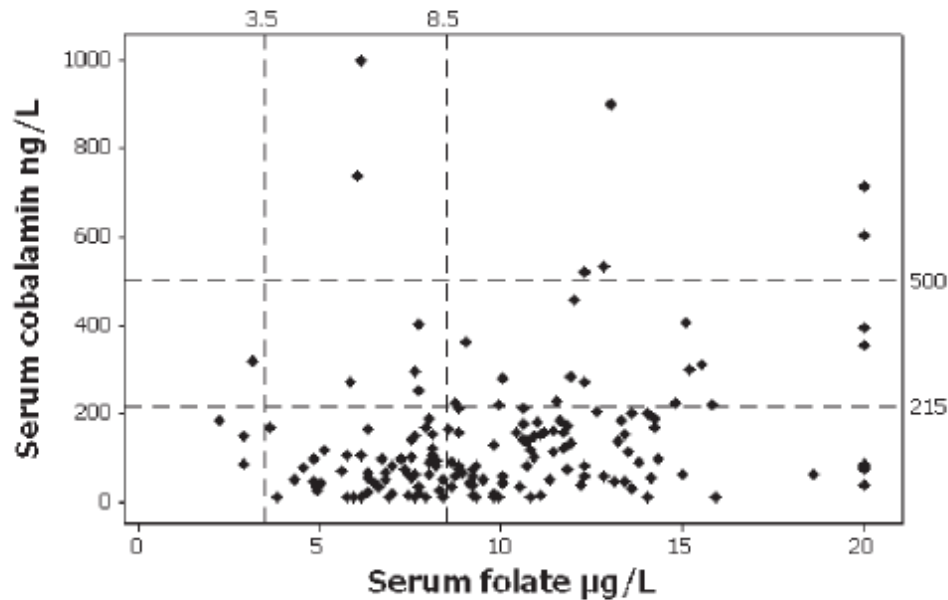


Fig 1. Serum folate and cobalamin concentrations in 163 dogs.

Serum Folate and Cobalamin Concentrations

Serum folate and cobalamin concentrations were measured at the same time as cTLI in 163 dogs, and results are presented in Figure 1. Serum folate concentration was high in 98/163 (60%) dogs, normal in 61/163 (37%), and low in 4/163 (2%). Serum cobalamin concentration was high in 7/163 (4%) dogs, normal in 21/163 (13%), and low in 135/163 (82%). The combination of high folate and low cobalamin concentrations was seen in 77/163 dogs (47%). Fifty-eight dogs (36%) had marked hypocobalaminemia (<100 ng/L) at the time of diagnosis.

IPE nel cane è comunemente associata a:

- Diminuita cobalamina sierica
- **Aumento dei folati sierici**
- Diminuito tocoferolo sierico

Cane M Pointer m. 6

Diarrea e dimagrimento da
4 mesi



Anamnesi:

Diarrea iniziata a 2 mesi di età

Assenti sangue nelle feci e tenesmo

Muco fecale visto una volta

Notevole dimagrimento e accrescimento stentato

Cane altrimenti assolutamente normale



Esame fisico diretto:

2/9 BCS, anse intestinali ripiene di gas e liquido

Trattamenti precedenti



Metronidazolo:	14 giorni
Sulfamidici:	9 giorni
Prednisone+Metronidazolo:	14 giorni
+Sulfasalazina:	5 giorni
Fenbendazolo:	5 giorni
Enzimi Pancreatici:	14 giorni
Tilosina:	18 giorni

DIETE

Hill's Science : 6- 10 giorni

Hill's - i/d: 4 - 6 giorni

Purina CNM-EN: 9-11 giorni

Eukanuba FP: 20 giorni

Hill's D/D: 6 giorni

Profilo biochimico

- ALT= 50 IU/L (15-50)
- Prot. Tot.= 5.9 g/dl (5.7-7.7)
- Albumine= 2.8 g/dl (2.5-3.8)
- Colesterolo= 115 mg/dl (110-300)
- Amilasi = 655 (< 1036)
- Lipasi= 430 (< 1769)
- Trigliceridi= 45
- Urea= 23 mg/dl (15-45)
- Creatinina= 1.17 mg/dl (0.75-1.30)
- Glucosio= 88 mg/dl (75-103)
- Calcio= 9 mg/dl (8-12)
- Fosforo= 4.6 mg/dl (2.5-4.7)
- Sodio= 146 mEq/l (144-152)
- Potassio= 4.7 mEq/l (4.0-5.2)



TLI:
0.7 $\mu\text{g}/\text{L}$ (5-35)

SIGNIFICATO CLINICO DI UNA DIAGNOSI ERRATA

Diarrea piccolo intestino



```
graph TD; A[Diarrea piccolo intestino] --> B[Maldigestione (IPE)]; A --> C[Malassorbimento]; B --> D[Necessità di supplementazione con enzimi pancreatici]; C --> E[Necessità di dieta, antibiotici, o steroidi e/o biopsia intestinale];
```

**Maldigestione
(IPE)**

**Necessità di
supplementazione
con enzimi pancreatici**

Malassorbimento

**Necessità di dieta,
antibiotici, o steroidi e/o
biopsia intestinale**

SIGNIFICATO CLINICO DI UN ERRORE DIAGNOSTICO

Diarrea del piccolo intestino

Maldigestione (IPE)

Necessità di supplementazione
con enzimi pancreatici

Non migliora con steroidi o
antibiotici o cambi di dieta

Non può certo trovare beneficio da una
biopsia intestinale

Malassorbimento

Necessità di dieta, antibiotici, o
steroidi o biopsia intestinale

La supplementazione con enzimi
pancreatici è una perdita di tempo e
di denaro

Dati relativi ad una indagine (survey) da 34 dei > 300 casi Stato al momento del survey:

- **18 (53%) buona risposta**
- **16 (47%) deceduti !!**
 - 10 (62%) entro 1 anno dalla diagnosi
 - 6 (38%) dati non disponibili

