

Digest

VOLUME 3:
METTERE IN
PRATICA LA SCIENZA
DEL MICROBIOMA

**Diagnosi e interpretazione
clinica della disbiosi
intestinale**

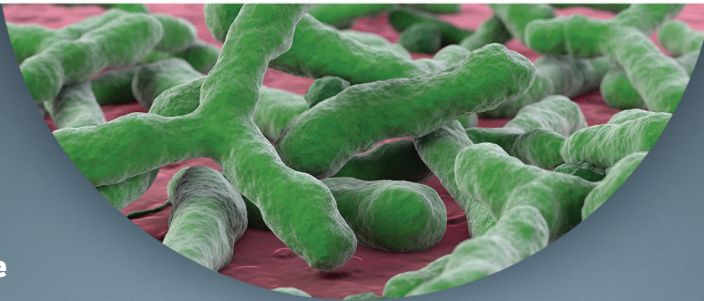
Jan Suchodolski
Dr. med. vet., PhD, AGAF,
Diplomate ACVM

**Enteropatia sensibile agli
antibiotici: esiste
veramente?**

Julien Dandrieux
BSc, Dr. med. vet., PhD,
Diplomate ACVIM (SAIM), MRCVS

**Nutrizione e trapianto di
microbiota fecale per
l'enteropatia cronica**

Kathrin Busch
Dr. med. vet.,
Diplomate ECVIMCA



Diagnosi e interpretazione clinica della disbiosi intestinale

Jan S. Suchodolski, Dr. med. vet., PhD, AGAF, DACVM
Texas A&M University, College Station, Texas, USA

Valutazione del microbioma

Poiché nella maggior parte dei casi i batteri fecali sono strettamente anaerobi, la **coltura batterica** di routine non rappresenta un esame utile e uno studio svolto ha mostrato diversità tra i diversi laboratori.¹

Il **sequenziamento di nuova generazione** ha dimostrato un'utilità negli studi di ricerca, ma difetta di riproducibilità per la valutazione dei singoli pazienti.

L'**indice di disbiosi (DI)** è un saggio basato su PCR disponibile in commercio che quantifica i batteri principali e prevede in modo accurato i cambiamenti del microbiota nei singoli pazienti.² L'interpretazione del DI deve essere accompagnata dalla valutazione dei singoli batteri, in particolare *Clostridium hiranonis*, coinvolto nel metabolismo degli acidi biliari, in quanto una sua riduzione rappresenta uno dei principali fattori che contribuiscono alla disbiosi (per l'interpretazione si veda la Figura 1).³

La disbiosi persistente viene frequentemente osservata nell'enteropatia cronica (CE) e gli animali con segni clinici intestinali aspecifici possono presentare anche un valore DI elevato, che indica la presenza di disfunzione intestinale cronica.⁴ Il DI viene anche utilizzato per lo screening dei donatori per il trapianto di microbiota fecale (FMT), in quanto il 15% circa degli animali clinicamente sani possono soffrire di disbiosi subclinica.

Terapia

Poiché la disbiosi costituisce un componente comune delle malattie gastrointestinali croniche, spesso si rende necessario un approccio terapeutico multimodale. Un DI elevato nella CE può rispecchiare la gravità e la cronicità del rimodellamento delle mucose e la disbiosi generalmente persiste anche in caso di remissione clinica. La terapia deve consistere sempre nella manipolazione dietetica come trattamento di prima linea, con la possibilità di combinarla in seguito, secondo necessità, con strategie aggiuntive quali probiotici, prebiotici, FMT e, in casi molto rari, antibiotici. La terapia nutrizionale modifica il microambiente luminale, con conseguenti miglioramenti in termini di segni clinici, ma spesso non riduce

Note

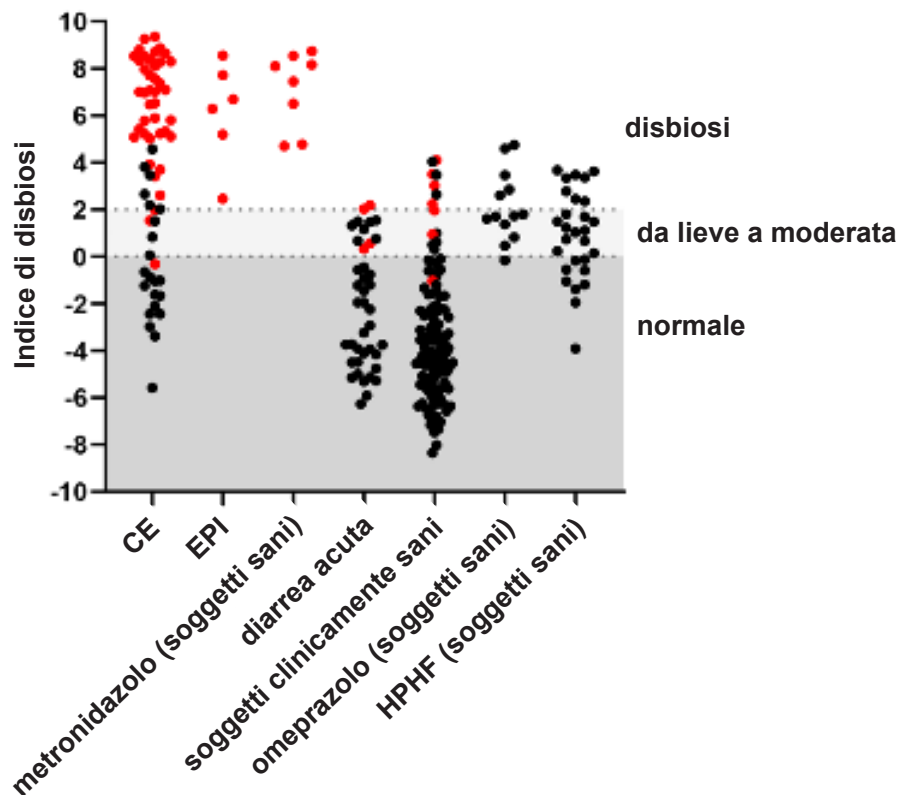
- La disbiosi persistente è dovuta comunemente al rimodellamento cronico dei tessuti nell'enteropatia cronica (CE).
- Gli antibiotici ad ampio spettro inducono una disbiosi significativa.
- La diarrea acuta porta a disbiosi lieve e transitoria.
- Come trattamento di prima linea per la CE è opportuno instaurare modifiche dietetiche.

direttamente la disbiosi. La terapia antinfiammatoria con corticosteroidi in cani affetti da CE ha dimostrato di ridurre il DI e normalizzare *C. hiranonis* dopo un anno. Il FMT può portare a una rapida normalizzazione del microbioma, ma nella CE stabilita generalmente si ha una ripresentazione della disbiosi entro alcune settimane e di norma si rendono necessari molteplici trapianti, a seconda della ricorrenza dei segni clinici.⁵

Riferimenti bibliografici

1. Werner, M., Suchodolski, J. S., Lidbury, J. A., Steiner, J. M., Hartmann, K., & Unterer, S. (2020). Diagnostic value of fecal cultures in dogs with chronic diarrhea. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(1), 199-208. doi: 10.1111/jvim.15982
2. Sung, C. H., Pilla, R., Chen, C. C., Ishii, P. E., Toresson, L., Allenspach-Jorn, K., . . . Suchodolski, J. S. (2023). Correlation between targeted qPCR assays and untargeted DNA shotgun metagenomic sequencing for assessing the fecal microbiota in dogs. *Animals*, 13(16), 2597. doi: 10.3390/ani13162597

Figura 1. Indice di disbiosi (DI) nei cani. I cani in colore rosso presentano quantità ridotte di *C. hiranonis*, un benefico batterio coinvolto nel metabolismo degli acidi biliari e importante per il mantenimento di un microbioma normale. Un valore DI superiore a 2 (cani) o 1 (gatti) è indicativo di disbiosi significativa, mentre un valore compreso tra 0 e 2 (cani) e 0 e 1 (gatti) rivela cambiamenti del microbioma da lievi a moderati. Un sottoinsieme di cani affetti da CE presenta un DI permanentemente aumentato, associato a riduzione di *C. hiranonis*. Alcuni cani con diarrea acuta hanno un valore DI alterato in modo lieve e transitorio (1–2 settimane). Gli antibiotici ad ampio spettro inducono una disbiosi che nella maggior parte dei casi tende a normalizzarsi entro 2-4 settimane dalla terapia, ma alcuni animali possono soffrire di disbiosi persistente per diversi mesi. L'omeprazolo porta a un aumento transitorio del DI, tuttavia con livelli normali di *C. hiranonis*, e il valore DI si normalizza entro 1-2 settimane dalla terapia. Alcuni animali alimentati con diete casalinghe molto squilibrate (ad esempio diete HPHF ad elevato contenuto di proteine e grassi, a base di carne cruda) possono avere un DI aumentato, associato tuttavia a *C. hiranonis* nella norma.⁶ Pubblicato con l'autorizzazione di Purina Institute, Manuale di Nutrizione Clinica del Cane e del Gatto, 2023.



- Wang, S., Martins, R., Sullivan, M. C., Friedman, E. S., Misic, A. M., El-Fahmawi, A., De Martinis, E. C. P., O'Brien, K., Chen, Y., Bradley, C., Zhang, G., Berry, A. S. F., Hunter, C. A., Baldassano, R. N., Rondeau, M. P., & Beiting, D. P. (2019). Diet-induced remission in chronic enteropathy is associated with altered microbial community structure and synthesis of secondary bile acids. *Microbiome*, 7(1), 126. doi: 10.1186/s40168-019-0740-4
- Sung, C. H., Marsilio, S., Chow, B., Zornow, K. A., Slovak, J. E., Pilla, R., Lidbury, J. A., Steiner, J. M., Park, S. Y., Hong, M. P., Hill, S. L., & Suchodolski, J. S. (2022). Dysbiosis index to evaluate the fecal microbiota in healthy cats and cats with chronic enteropathies. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 24(6), e1-e12. doi: 10.1177/1098612X221077876
- Toresson, L., Spillmann, T., Pilla, R., Ludvigsson, U., Hellgren, J., Olmedal, G., & Suchodolski, J. S. (2023). Clinical effects of faecal microbiota transplantation as adjunctive therapy in dogs with chronic enteropathies—A retrospective case series of 41 dogs. *Veterinary Sciences*, 10(4), 271. doi: 10.3390/vetsci10040271
- Schmidt, M., Unterer, S., Suchodolski, J. S., Honneffer, J. B., Guard, B. C., Lidbury, J. A., Steiner, J. M., Fritz, J., & Kolle, P. (2018). The fecal microbiome and metabolome differs between dogs fed Bones and Raw Food (BARF) diets and dogs fed commercial diets. *PLoS One*, 13(8), e0201279. doi: 10.1371/journal.pone.0201279

Enteropatia sensibile agli antibiotici: esiste veramente?

Julien Dandrieux, BSc, Dr. med. vet., PhD, DACVIM (SAIM), MRCVS
University of Edinburgh, Easter Bush Campus, Midlothian, Scozia,
Regno Unito

L'enteropatia infiammatoria cronica (CE) è definita come una malattia gastrointestinale primaria di durata pari o superiore a tre settimane. Si rendono necessarie valutazioni volte a scartare patologie localizzate in sede extra-intestinale e di origine parassitaria, per poi eseguire prove di trattamento. Sebbene in passato si ottenessero biopsie endoscopiche nel corso delle indagini iniziali, ora ciò è riservato ai casi in cui non vi è risposta al trattamento o con patologia grave. In molti animali esiste una risposta ai cambiamenti dietetici, per cui la prima prova di trattamento consiste generalmente in una dieta a base di proteine idrolizzate o di nuove fonti di proteine.¹

Perché non somministrare antibiotici in una fase successiva?

Gli antibiotici, come il metronidazolo, la tilosina o l'ossitetraciclina, in precedenza venivano usati nei casi in cui non vi era risposta alla prova alimentare. Esistono tuttavia diversi fattori che sconsigliano in generale l'uso degli antibiotici per la CE:

- Un segno tipico della CE è la disbiosi intestinale, che può essere aggravata dagli antibiotici fino a necessitare diversi mesi per la risoluzione.
- Il follow-up a lungo termine ha mostrato che la maggior parte dei cani trattati con antibiotici per la CE presentano recidive e richiedono un trattamento antibiotico continuativo o ricorrente.
- Sono in aumento le preoccupazioni in merito allo sviluppo di antibiotico-resistenza associata all'uso inadeguato di tali sostanze. Alla luce dell'eventuale risposta a breve termine e alla necessità di un uso ripetuto degli antibiotici, la CE non dovrebbe essere considerata una patologia tale da giustificare l'utilizzo.

Quando valutare la somministrazione di antibiotici?

Per via di quanto sopra illustrato, è opportuno non somministrare alla leggera trattamenti antibiotici ed è stata suggerita una proposta per l'uso razionale di tali farmaci.²

Note

- I cani a cui è stata diagnosticata l'enteropatia infiammatoria cronica (CE) generalmente presentano una risposta a breve termine alla terapia antibiotica; ciò si aggiunge alle preoccupazioni per quanto riguarda lo sviluppo di resistenza batterica. Per questo motivo si sconsiglia di valutare la somministrazione di antibiotici nella maggior parte dei cani affetti da CE.
- La colite granulomatosa è un tipo specifico di CE che è stata descritta principalmente nei Boxer e nei Bulldog Francesi e in cui si rendono necessari gli antibiotici per tenere sotto controllo la malattia.
- Il trapianto di microbiota fecale (FMT) rappresenta una nuova strategia che è stata descritta per migliorare la disbiosi intestinale frequentemente associata alla CE.

Gli antibiotici dovrebbero essere presi in considerazione negli animali che presentano segni indicativi di infiammazione sistemica, quali piressia, neutrofilia con spostamento a sinistra o neutropenia, particolarmente laddove sia stata documentata un'infezione batterica.

È stato inoltre descritto un sottotipo di CE, la colite granulomatosa, che colpisce in primo luogo Boxer e Bulldog Francesi ed è caratterizzata da una presenza invasiva di *Escherichia coli* nella mucosa colonica. Questi cani non rispondono al trattamento standard per la CE, ma generalmente presentano una risposta eccellente ai fluorochinoloni, anche se spesso si rendono necessari lunghi percorsi di trattamento ed è stata segnalata la comparsa di resistenza.³ Alla luce della gravità e

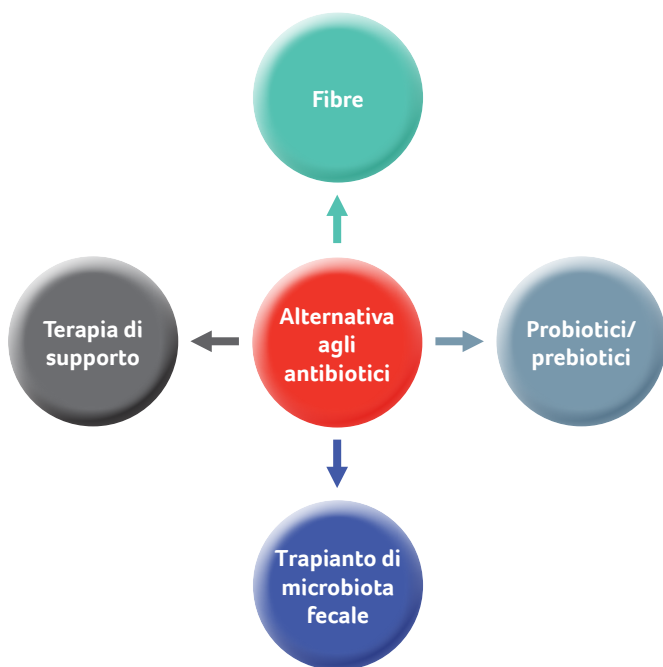
dell'eziologia di questa forma di CI, unite a una mancanza di risposta al trattamento convenzionale, per essa si consiglia l'uso di antibiotici idonei. Le colture batteriche della parete del colon possono essere utili per valutare l'antibiotico-resistenza e fornire indicazioni sulla scelta dell'antibiotico da utilizzare.

A cosa è possibile ricorrere in alternativa agli antibiotici?

L'alimentazione è la strategia di prima scelta e possono essere necessarie diverse prove alimentari prima di stabilire che i pazienti non rispondono all'alimentazione o hanno una risposta solo parziale. Anziché gli antibiotici è possibile valutare diverse strategie nei cani che non rispondono a una prova alimentare o che presentano una ricorrenza dei segni gastrointestinali a seguito di una risposta iniziale (**Figura 1**).

Se gli episodi sono poco frequenti e lievi, è possibile fornire cure di supporto a domicilio, ad esempio antiemetici o stimolanti dell'appetito. Nei casi con segni più pronunciati sono state suggerite diverse strategie volte a modificare il microbioma intestinale.

Figura 1. Panoramica delle diverse strategie attualmente valutate in alternativa agli antibiotici per gli animali domestici che non rispondono alle prove alimentari.



Alcuni cani con segni intestinali rilevanti rispondono all'integrazione con fibre. Una strategia alternativa consiste nell'uso di probiotici, tuttavia attualmente non esistono in letteratura abbondanti riferimenti basati sull'evidenza circa l'utilità di questi prodotti nei cani con CE.

In tempi più recenti è emerso un forte interesse verso il trapianto di microbiota fecale (FMT), una procedura che prevede il trasferimento di microbioma intestinale da un donatore sano a un paziente malato. Anche se attualmente sono in corso indagini volte a stabilire il donatore, la via di somministrazione e il ricevente ideale, esistono evidenze del fatto che questa strategia possa essere utile in alcuni animali.⁴

Per ricapitolare, vi sono diversi fattori che sconsigliano l'uso degli antibiotici nei cani con enteropatia cronica, in particolare la risposta a breve termine a tali sostanze e le preoccupazioni in merito allo sviluppo di antibiotico-resistenza con possibili conseguenze sia sulla salute animale che umana. Attualmente sono in fase di ricerca attiva diverse strategie, tra cui riveste particolare interesse l'uso del FMT, in quanto il CE è caratterizzato da disbiosi batterica.

Riferimenti bibliografici

1. Makielski, K., Cullen, J., O'Connor, A., & Jergens, A. E. (2019). Narrative review of therapies for chronic enteropathies in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(1), 11-22. doi: 10.1111/jvim.15345
2. Cerquetella, M., Rossi, G., Suchodolski, J. S., Schmitz, S. S., Allenspach, K., Rodríguez-Franco, F., Furlanello, T., Gavazza, A., Marchegiani, A., Unterer, S., Burgener, I. A., Pengo, G., & Jergens, A. E. (2020). Proposal for rational antibacterial use in the diagnosis and treatment of dogs with chronic diarrhoea. *Journal of Small Animal Practice*, 61(4), 211-215. doi: 10.1111/jsap.13122
3. Manchester, A. C., Dogan, B., Guo, Y., & Simpson, K. W. (2021). *Escherichia coli*-associated granulomatous colitis in dogs treated according to antimicrobial susceptibility profiling. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(1), 150-161. doi: 10.1111/jvim.15995
4. Toresson, L., Spillmann, T., Pilla, R., Ludvigsson, U., Hellgren, J., Olmedal, G., & Suchodolski, J. S. (2023). Clinical effects of faecal microbiota transplantation as adjunctive therapy in dogs with chronic enteropathies—A retrospective case series of 41 dogs. *Veterinary Science*, 10(4), 271. doi: 10.3390/vetsci10040271

Nutrizione e trapianto di microbiota fecale (FMT) per l'enteropatia cronica

Kathrin Busch, Dr. med. vet., DECVIM-CA (Internal Medicine)

Ludwig Maximilians University, Munich, Germania

Le enteropatie croniche hanno un'eziologia multifattoriale. Oltre alla predisposizione genetica e a una risposta immunitaria locale eccessiva, allo sviluppo della malattia infiammatoria intestinale nell'uomo è associato in particolare il microbioma intestinale.¹ È noto inoltre che, nella maggior parte dei cani affetti da enteropatia cronica (CE), è presente un microbioma alterato rispetto agli individui sani.²

Dieta

L'alimentazione esercita un impatto significativo, sia a breve che a lungo termine, sulla composizione del microbiota intestinale;³ può inoltre influenzare il sistema immunitario mucosale, la permeabilità e la motilità intestinale. La gestione dietetica rappresenta pertanto la misura terapeutica di maggior importanza nel trattamento dei cani con enteropatie croniche (CE). Anche nei cani affetti da malattia da moderata a grave è possibile conseguire un miglioramento clinico solo intervenendo sull'alimentazione.⁴

È tuttavia fondamentale considerare che spesso l'enteropatia sottostante persiste, anche durante la fase di remissione clinica, con il potenziale di recidiva. È possibile prevedere un miglioramento clinico a seguito di cambiamenti alimentari entro 1-2 settimane. Se una modifica alimentare non riesce a indurre un miglioramento dei segni clinici, si dovrebbe tentare almeno con un'altra dieta, anche a base di proteine idrolizzate. È inoltre raccomandabile mantenere il regime alimentare più adeguato anche in assenza di significativo miglioramento dei segni clinici dopo aver provato diverse diete. Questi cani necessitano inoltre di ricevere terapie aggiuntive, quali il trapianto di microbiota fecale o la terapia immunosoppressiva.

Trapianto di microbiota fecale (FMT)

Il termine FMT si riferisce al trasferimento di feci di un donatore sano nell'intestino di un ricevente malato, con l'obiettivo di influenzare il microbioma intestinale. In medicina umana, il FMT ha dimostrato un'efficacia superiore agli antibiotici nel trattamento di infezioni da *Clostridioides difficile* e mostra risultati promettenti

Note

- Modifiche della dieta e l'uso di integratori nutrizionali dovrebbero costituire la prima strategia di gestione nei cani e gatti con CE.
- In caso di insuccesso della prima prova alimentare, si raccomanda un'altra modifica alimentare. È opportuno tentare una dieta idrolizzata prima di instaurare una terapia immunosoppressiva o tentare l'uso del FMT.
- La dieta dovrebbe continuare a formare parte della terapia anche a seguito di remissione parziale. Il FMT rappresenta una possibilità per i cani con CE che non offrono una risposta completa, in quanto consente di modularne il microbiota intestinale e può migliorare i segni clinici.

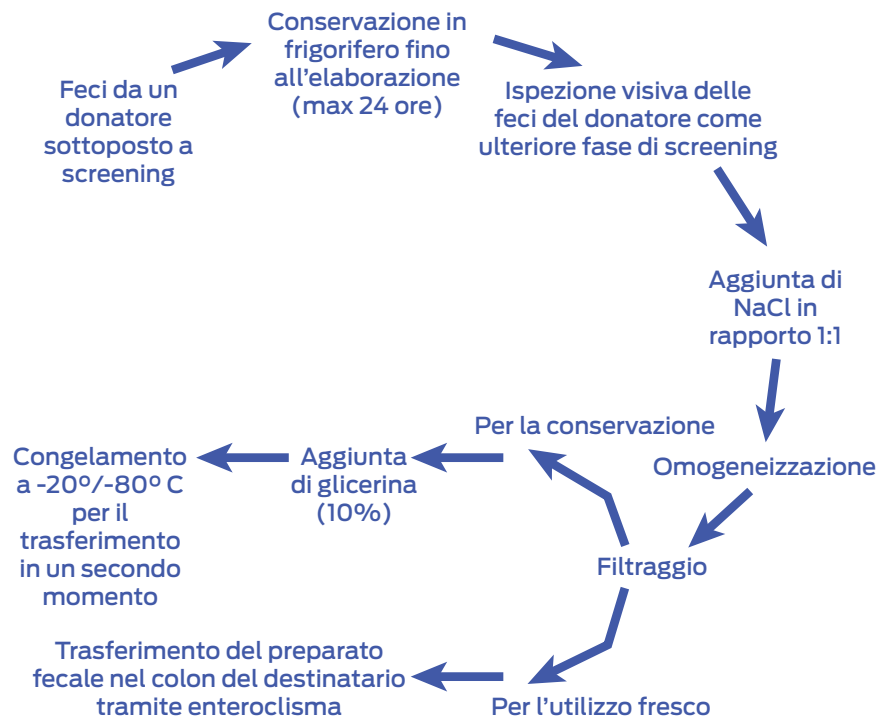
in vari altri disturbi, sia gastrointestinali che extra-gastrointestinali, tra cui la sindrome metabolica e l'obesità, i disturbi neurologici e le malattie epatiche.⁵ In medicina veterinaria, il FMT ha ridotto il tempo alla normalizzazione e la durata dell'ospedalizzazione nei cuccioli con infezione da parvovirus.⁶ In uno studio recente che ha valutato cani con CE senza risposta al trattamento standard, i ricercatori hanno osservato una riduzione dei segni clinici tra cui il miglioramento della consistenza fecale o dell'attività generale a seguito del FMT in 31 cani su 41.⁷

Le indicazioni del FMT includono attualmente la CE e la diarrea a seguito di somministrazione di antibiotici. Il FMT può indurre cambiamenti nel microbioma intestinale che tendono generalmente a scomparire dopo 3-4 settimane. Specialmente nelle condizioni croniche, raccomandiamo una terapia concomitante con modifiche dietetiche per ottenere risultati positivi a lungo termine. Attualmente,

l'uso del FMT per malattie extra-gastrointestinali non è sufficientemente corroborato, ma presenta risultati promettenti.

Un donatore ideale di feci è un cane adulto normopeso e sano, non affetto da patologie croniche, che mostra un comportamento nella norma e non sottoposto a terapie farmacologiche, in particolare che non ha assunto antibiotici negli ultimi 6 mesi.⁸ Le procedure di cui si compone il FMT sono riportate alla **Figura 1**.

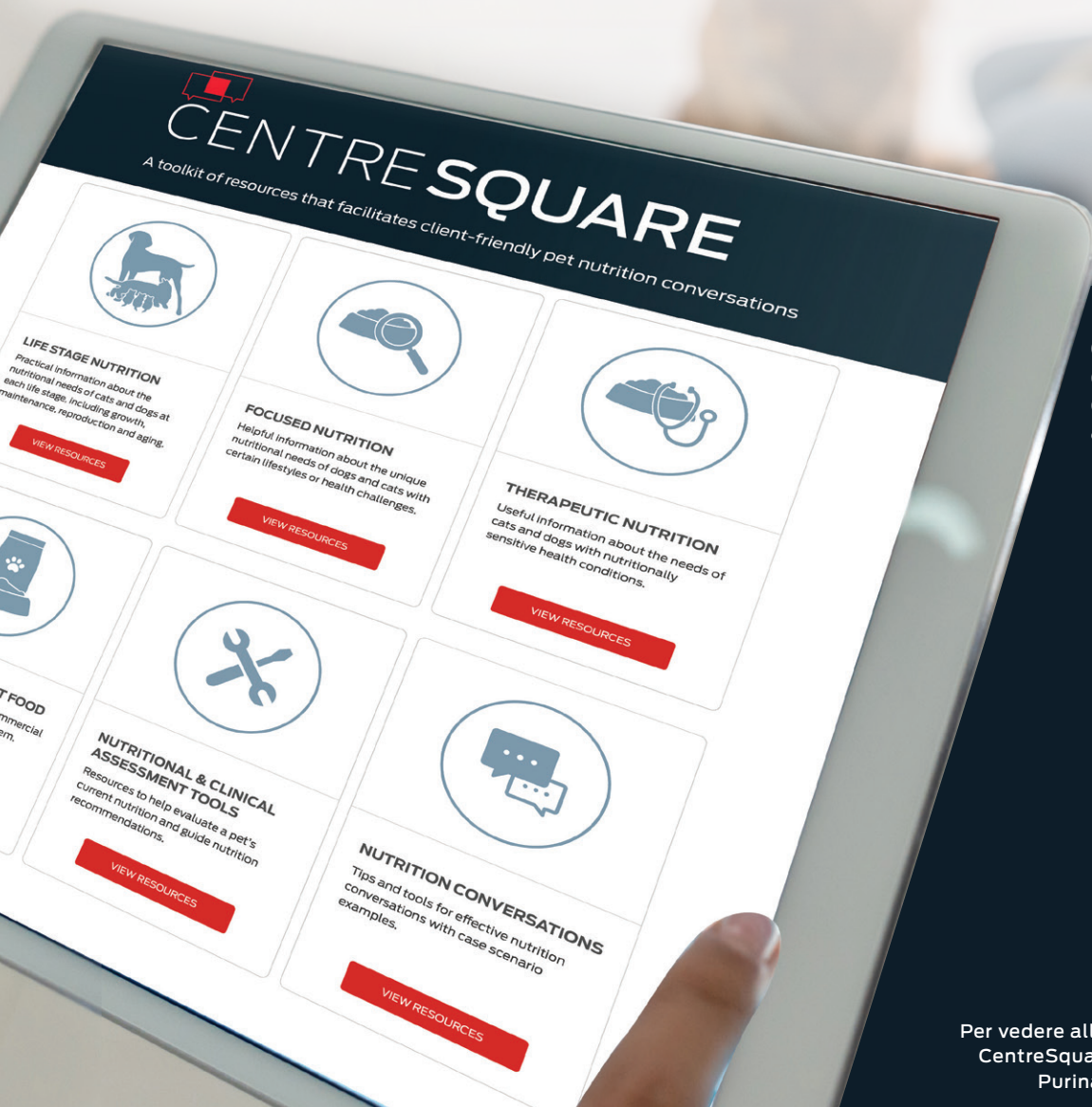
Figura 1. Le procedure di cui si compone il FMT.



Riferimenti bibliografici

1. Nishida, A., Inoue, R., Inatomi, O., Bamba, S., Naito, Y., & Andoh, A. (2018). Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clinical Journal of Gastroenterology*, 11(1), 1-10. doi: 10.1007/s12328-017-0813-5
2. Pilla, R., & Suchodolski, J. S. (2019). The role of the canine gut microbiome and metabolome in health and gastrointestinal disease. *Frontiers in Veterinary Science*, 6, 498. doi: 10.3389/fvets.2019.00498
3. Wu, G. D., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y. Y., Keilbaugh, S. A., Bewtra, M., Knights, D., Walters, W. A., Knight, R., Sinha, R., Gilroy, E., Gupta, K., Baldassano, R., Nessel, L., Li, H., Bushman, F. D., & Lewis, J. D. (2011). Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, 334(6052), 105-108. doi: 10.1126/science.1208344
4. Mandigers, P. J., Biourge, V., van den Ingh, T. S., Ankringa, N., & German, A. J. (2010). A randomized, open-label, positively-controlled field trial of a hydrolyzed protein diet in dogs with chronic small bowel enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(6), 1350-1357. doi: 10.1111/j.1939-1676.2010.0632.x
5. Minkoff, N. Z., Aslam, S., Medina, M., Tanner-Smith, E. E., Zackular, J. P., Acra, S., Nicholson, M. R., & Imdad, A. (2023). Fecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent *Clostridioides difficile* (*Clostridium difficile*). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4(4), CD013871. doi: 10.1002/14651858.CD013871.pub2
6. Pereira, G. Q., Gomes, L. A., Santos, I. S., Alfieri, A. F., Weese, J. S., & Costa, M. C. (2018). Fecal microbiota transplantation in puppies with canine parvovirus infection. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(2), 707-711. doi: 10.1111/jvim.15072
7. Toresson, L., Spillmann, T., Pilla, R., Ludvigsson, U., Hellgren, J., Olmedal, G., & Suchodolski, J. S. (2023). Clinical effects of faecal microbiota transplantation as adjunctive therapy in dogs with chronic enteropathies—A retrospective case series of 41 dogs. *Veterinary Sciences*, 10(4). doi: 10.3390/vetsci10040271
8. Chaitman, J., & Gaschen, F. (2021). Fecal microbiota transplantation in dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 51(1), 219-233. doi: 10.1016/j.cvsm.2020.09.012

I TUOI CLIENTI HANNO DOMANDE SULLA NUTRIZIONE ANIMALE.
CentreSquare™ rende più semplice fornire risposte credibili basate su dati scientifici.



CentreSquare è un toolkit gratuito di risorse online per facilitare conversazioni sulla nutrizione in ambito veterinario adatte ai clienti.

- Naviga in un'ampia serie di argomenti, tra cui la nutrizione per il benessere degli animali, la salute del cervello, la salute intestinale e molto altro.
- Tieniti informato con le nozioni scientifiche più aggiornate.
- Strumenti di facile utilizzo e importanti messaggi con termini che tutti i tuoi clienti saranno in grado di capire.
- Sia che tu disponga di 5 o 30 minuti, su CentreSquare troverai qualche informazione utile e interessante.



Per vedere all'opera gli strumenti e gli argomenti di CentreSquare, scansiona questo codice o visita PurinaInstitute.com/CentreSquare.

ISCRIVITI PER RICEVERE COMUNICAZIONI SCIENTIFICHE E OTTIENI UN E-BOOK GRATUITO

Quando effettui l'iscrizione per ricevere comunicazioni scientifiche da Purina Institute, sarai tra i primi a ricevere:

- Informazioni sulle più recenti scoperte nell'ambito della scienza della nutrizione.
- Risorse nutrizionali e guide gratuite su cui basare le conversazioni con i tuoi clienti.
- Inviti a eventi e webinar.
- Avvisi di nuovi contenuti.
- Newsletter per restare informato.

[Visita PurinaInstitute.com/Sign-Up](http://PurinaInstitute.com/Sign-Up)

