

Atypical case of treatment-resistant inflammatory bowel disease in cat

Nieśpielak P.¹, Paździor-Czapula K.², Czerski A.¹, Otrócka-Domagała I.², Department of Biostructure and Animal Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, Wrocław University of Environmental and Life Sciences¹, Department of Pathological Anatomy, Faculty of Veterinary Medicine, University of Warmia and Mazury in Olsztyn²

Inflammatory bowel disease (IBD) is the most common enteropathy in cats. This disorder is manifested by diarrhea, vomiting, weight loss and occurs most often in middle-aged and elderly cats. The most important and difficult part of diagnosing IBD is eliminating other diseases with similar symptoms. The aim of this paper was to describe an atypical case of treatment-resistant IBD in 10-year-old neutered male European shorthair cat. The cat was presented with progressive weight loss and leukocytosis. The response to administered medicaments and nutritional support was not satisfactory. Continuous increase in neutrophils count and general malaise was noted and finally the animal was euthanized. Histopathological examination revealed intense infiltration of the mucosa and submucosa of the small intestine with lymphocytes, plasma cells and neutrophils. Described case was atypical because of clinical symptoms, resistance to treatment, deterioration of hematology and atypical histopathological findings.

Keywords: IBD, cat, weight loss, leukocytosis.

Choroba zapalna jelit (inflammatory bowel disease – IBD) jest jedną z najczęściej występujących enteropatii przebiegających z naciekami komórkowymi u kotów (1). Charakteryzuje się naciekiem komórek zapalnych w błonie śluzowej jelit, przyczyniając się do jej rozrostu oraz innych zmian morfologicznych, co prowadzi do zaburzenia trawienia i wchłaniania. Proces choroby z reguły ogranicza się do jelita cienkiego. Wtórnie dochodzi do reaktywnego powiększenia węzłów chłonnych krezkowych. Wśród komórek naciekających błonę śluzową stwierdza się limfocyty, komórki plazmatyczne, eozynofile i neutrofile (2). Zmiany morfologiczne charakteryzują się zanikiem kosmków jelitowych, rozplemem tkanki łącznej i poszerzeniem jelitowych naczyń chłonnych (2, 3).

Objawy kliniczne towarzyszące chorobie zapalnej jelit są często identyczne z tymi jakie spotyka się w innych chorobach przewodu pokarmowego, takich jak alergia pokarmowa czy chłoniak jelit. Bez badania histopatologicznego wymienione jednostki są często niemożliwe do odróżnienia w badaniu klinicznym (1, 4). Na chorobę zapalną jelit najczęściej chorują koty w średnim i starszym wieku (5).

Nietypowy przypadek odpornej na leczenie choroby zapalnej jelit u kota europejskiego

Paulina Nieśpielak¹, Katarzyna Paździor-Czapula², Albert Czerski¹, Iwona Otrócka-Domagała²

z Katedry Biostruktury i Fizjologii Zwierząt Wydziału Medycyny Weterynaryjnej we Wrocławiu¹ oraz Katedry Anatomii Patologicznej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Olsztynie²

Badania wskazują, że średnia wieku zwierząt, u których pojawiają się objawy kliniczne, wynosi od 6 do 11 lat, nie stwierdza się predylekcji rasowych czy płciowych. Do objawów klinicznych choroby zapalnej jelit kotów zalicza się wymioty, biegunkę, brak apetytu i utratę masy ciała (1). Etiologia choroby nie jest znana, jednak czynnikami ryzyka mogą być zaburzenia składu flory jelitowej, uwarunkowania dietetyczne oraz indywidualne zaburzenia immunologiczne u poszczególnych osobników (6). W terapii uwzględnia się stosowanie leków przeciwzapalnych, jak np. prednizolon, dietę lekkostrawną, suplementację witaminy B₁₂, probiotyki oraz antybiotykoterapię. Dobre wyniki terapeutyczne notuje się, wdrażając do diety zwierzęcia białko hipoalergiczne lub jego hydrolyzaty (7, 8).

Opis przypadku

Właściciel 10-letniego kastrowanego kota samca rasy europejskiej zgłosił się do przychodni w związku z anoreksją, postępującą utratą masy ciała i gorszym samopoczuciem zwierzęcia. Kot wychodził z domu i był regularnie odrobaczany. W badaniu klinicznym nie stwierdzono powiększenia dostępnego do badania węzłów chłonnych ani nieprawidłowości osłuchowych klatki piersiowej. Badanie palpacyjne brzucha nie wykazało zmian. Temperatura ciała wynosiła 39,4°C, masa ciała wynosiła 3,3 kg. W związku z brakiem szczepień przeciwko chorobom zakaźnym wykonano test płytkowy w kierunku FIV/FeLV. W obu przypadkach uzyskano wynik ujemny. Badania biochemiczne krwi nie wykazywały odchylenia od normy (ALT 10 U/l, AST 38 U/l, AP 20 U/l, mocznik 40,90 mg/dl, kreatynina 1,3 mg/dl). W badaniu morfologicznym krwi natomiast stwierdzono leukocytozę z granulocytozą (leukocyty 38,10 tys./mm³; granulocyty 35,7 tys./mm³; monocyty 1,2 tys./mm³; limfocyty 2 tys./mm³), inne parametry krwi były w zakresie referencyjnym (krwinki czerwone 9,91 mln/mm³; hemoglobina 13,80 g/dl; hematokryt 42%; płytki krwi 426 tys./mm³; MCV

42,00 μm³; MCH 13,90 pg; MCHC 32,80 g/dl). W związku z wysoką leukocytozą zalecono stosowanie antybiotykoterapii i leków przeciwzapalnych oraz wykonanie kontrolnych badań krwi po zakończeniu leczenia. Zastosowano iniekcje, co drugi dzień, z florfenikolu w dawce 5 mg i deksametazonu w dawce 1 mg. Terapię stosowano przez 14 dni, w tym czasie odnotowano wzrost masy ciała do 3,6 kg i poprawę apetytu. Po zakończeniu podawania leków właściciel nie zjawiał się na wyznaczone badanie kontrolne.

Po miesiącu od zakończenia cyklu leczenia właściciel znów zgłosił się z kotem, u którego zaobserwował nawrót objawów klinicznych. Zwierzę traciło masę ciała, która wynosiła 3,35 kg, nie miało apetytu, poza tym nie stwierdzono żadnych innych zaburzeń. Pacjenta skierowano na badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, wykonano badanie morfologiczne i biochemiczne krwi, badanie w kierunku przewlekłego zapalenia trzustki oraz badanie kału. Wyniki wykazały silną leukocytozę (40, 60 tys./mm³) z granulocytozą (granulocyty 38,40 tys./mm³) oraz obniżeniem hematokrytu (31%). Swoistą kocią lipazę określono jakościowo i otrzymano wynik ujemny (aktywność lipazy była w zakresie normy). W kale nie wykazano obecności pasożytów. W badaniu ultrasonograficznym stwierdzono natomiast nieznacznie zgrubiałą ścianę jelita cienkiego i lekko powiększone węzły chłonne krezkowe. Inne narządy wewnętrzne nie wykazywały zmian. Ponownie zastosowano antybiotykoterapię i leki przeciwzapalne. Zalecono podawanie enrofloksacyliny w dawce 20 mg, raz dziennie i 5 mg prednizolonu, raz dziennie. Mimo braku objawów ze strony przewodu pokarmowego w postaci biegunek czy wymiotów, zalecono wdrożenie lekkostrawnej diety komercyjnej oraz podawanie witaminy B₁₂. Po tygodniu stosowania terapii kot przybrał na wadze 10 dag, jednak wskaźniki morfologiczne krwi uległy pogorszeniu. Liczba leukocytów wzrosła do wartości 51,90 tys./mm³, z liczbą granulocytów 48,40 tys./mm³, liczbą monocytów

i limfocytów nie uległa istotnej zmianie. W związku z otrzymanym wynikiem zalecono podawanie 1 mg deksametazonu, raz dziennie. Po kolejnym tygodniu stosowania terapii odnotowano wzrost apetytu i masy ciała do 3,52 kg. Po 20 dniach antybiotykoterapii zalecono podawanie w sposób ciągły jedynie deksametazonu, w 1 mg tabletkach, raz dziennie oraz zachowanie zaleceń dietetycznych. Po dwóch tygodniach kuracji opartej na samym leku przeciwzapalnym zalecono kontrolę w przychodni i wykonanie badania morfologicznego krwi. Badanie wykazało wzrost liczby leukocytów do 44,60 tys./mm³ i granulocytów do 39,80 tys./mm³, parametry biochemiczne mieściły się w zakresie referencyjnym, poziom glukozy wynosił 133 mg/dl. Kot miał apetyt, waga ciała wzrosła do 4,1 kg. Z wywiadu wynikało, że zwierzę było lekko osowiałe i nie miało objawów w postaci biegunek czy wymiotów. W związku z silną leukocytozą zalecono zwiększenie dawki deksametazonu do 1,5 mg, raz dziennie i dalsze stosowanie diety lekkostrawnej.

Po trzech tygodniach od ostatniej wizyty właściciel zgłosił się do przychodni z kotem w celu konsultacji. Od czterech dni zwierzę nie dostawało leku przeciwzapalnego i w tym czasie nastąpiło gwałtowne pogorszenie stanu zdrowia. Zwierzę nie jadło, pojawiła się ostra, krwawa biegunka i złe samopoczucie. Wykonano badanie morfologiczne krwi i stwierdzono leukocytozę 56,60 tys./mm³, z liczbą granulocytów 54,7 tys./mm³. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej wykazano znaczne powiększenie węzłów chłonnych krezkowych i znaczne pogrubienie błony śluzowej jelita cienkiego. Następnego dnia właściciel zdecydował się na eutanazję zwierzęcia.

Po uzyskaniu zgody właściciela wykonano badanie sekcyjne kota. Stwierdzono pogrubienie ściany jelita cienkiego. Błona śluzowa jelita czczego wykazywała ponadto przekrwienie, a jej powierzchnia była nierówna, pokryta średnią ilością śluzu (ryc. 1). Węzły chłonne krezkowe były powiększone (ryc. 2). Żołądek, wątroba i śledziona nie wykazywały zmian makroskopowych. Nerki miały prawidłowy kształt, wielkość i stosunek warstwy rdzennej do korowej. Do badania histopatologicznego pobrano fragmenty jelita czczego oraz węzłów chłonnych krezkowych.

Wycinki narządów utrwalono w 10% zbuforowanej formalinie, zatopiono w parafinie i wykonano skrawki mikrotomowe grubości 3 µm, które umieszczono na szkiełkach o wysokiej adhezji. Skrawki barwiono rutynowo hematoksyliną i eozyną. Barwieniem immunohistochemicznym oznaczono markery limfocytarne CD3 (przeciwciała poliklonalne mysie anti-królicze, rozcieńczenie 1:50, DAKO)



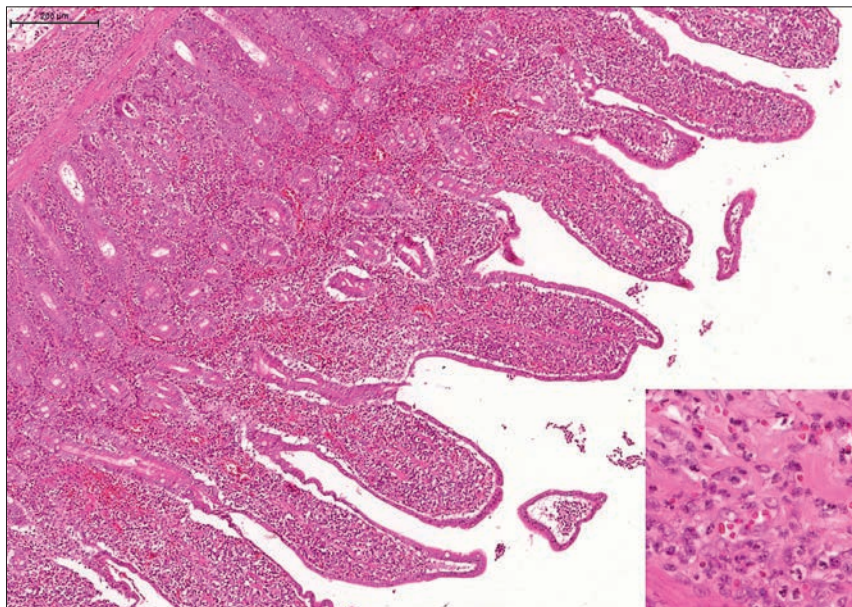
Ryc. 1. Przekrój podłużny jelita czczego. Błona śluzowa jelita czczego przekrwiona, o nierównej powierzchni, pokryta śluzem



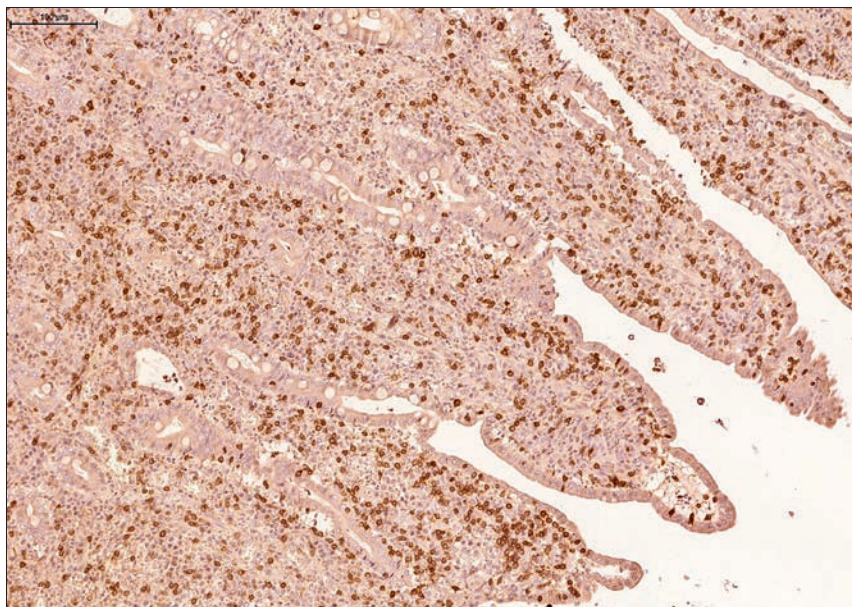
Ryc. 2. Powiększone węzły chłonne krezkowe

oraz CD79αcy (przeciwciała monoklonalne mysie anti-ludzkie, klon HM57, rozcieńczenie 1:25, DAKO), wykorzystując do

wizualizacji kompleksów antygen-przeciwciała przeciwciała wtórne skoniugowane z peroksydazą chrzanową oraz związane



Ryc. 3. Jelito cienkie. Kosmki jelitowe znacznie poszerzone, zwłaszcza u podstawy. Blaszką właściwą jelita cienkiego objęta masywnym naciekiem komórek zapalnych. W błonie podśluzowej nacieki neutrofilów i limfocytów mniej nasilone (wstawka); barwienie hematoksylina i eozyna



Ryc. 4. Jelito cienkie. W nacieku limfocytarnym blaszki właściwej jelita cienkiego dominowały limfocyty T (brązowa reakcja cytoplazmatyczno-błonowa). Barwienie immunohistochemiczne CD3/DAB

z polimerem. Jako substratu dla peroksydazy użyto 3,3-diaminobenzydyny (DAB), która wybarwiła kompleksy antygen-przeciwciała na kolor brązowy. Skrawki podbarwiono hematoksylina Meyera.

Badaniem histopatologicznym stwierdzono obecność masywnych nacieków komórek zapalnych w błonie śluzowej i podśluzowej jelita cienkiego (ryc. 3). Komórki zapalne gromadziły się w blaszce właściwej kosmków jelitowych, prowadząc do ich pogrubienia i zniekształcenia, a także w głębi błony śluzowej pomiędzy gruczołami jelitowymi. Ściana jelita była znacznie przekrwiona. Wśród komórek zapalnych stwierdzono bardzo liczne limfocyty, ponadto dosyć liczne neutrofile i komórki

plazmatyczne. Wśród limfocytów dominowały limfocyty T (ryc. 4), mniej licznie stwierdzano limfocyty B oraz plazmocyty, które grupowały się głównie w głębi błony śluzowej, pomiędzy gruczołami jelitowymi (ryc. 5). Nabłonek gruczołów jelitowych wykazywał dosyć wysoką aktywność mitotyczną (stwierdzono do 5 figur mitotycznych w polu widzenia, powiększenie 400×). Naciek komórek zapalnych w błonie podśluzowej był mniej obfity, złożony przede wszystkim z neutrofilów oraz limfocytów (ryc. 3, wstawka). Błona mięśniowa jelita cienkiego była równomiernie poszerzona, stosunek błony mięśniowej do śluzowej wynosił ok. 1 (grubość błony śluzowej wynosiła ok. 1,38 mm, grubość błony

mięśniowej wynosiła ok. 1,44 mm). Węzły chłonne krezkowe wykazywały hiperplazję grudek chłonnych, z powiększeniem zarówno centrum namnażania, jak i warstwy marginalnej, oraz rozplem limfocytów T warstwy przykorowej. W obrębie grudek chłonnych stwierdzono bardzo liczne makrofagi fagocytujące kruszywo komórkowe. Obraz węzłów chłonnych wskazywał na ich reaktywne powiększenie.

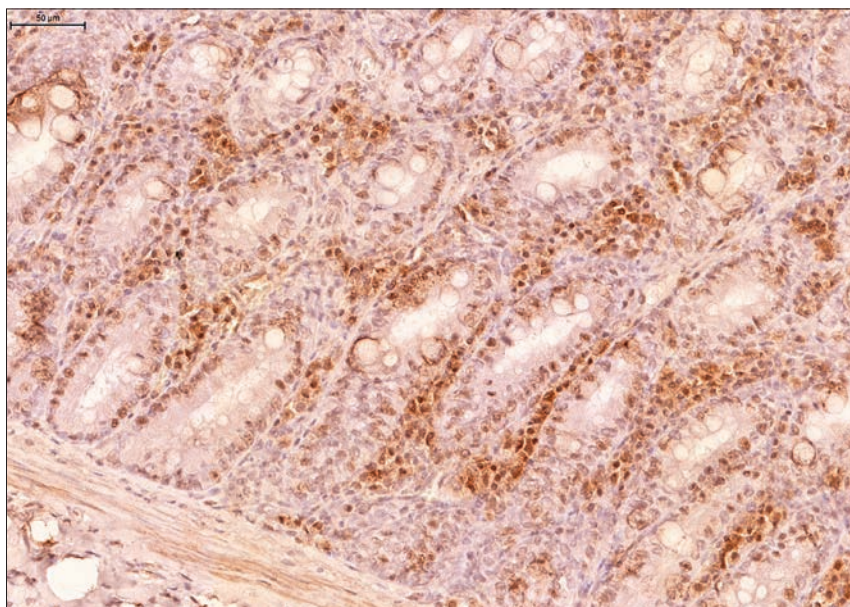
Omówienie przypadku

Na podstawie obrazu klinicznego, sekcijnego oraz histopatologicznego rozpoznano chorobę zapalną jelit. Choroba zapalna jelit jest chorobą przewlekłą, charakteryzującą się niekontrolowanym stanem zapalnym jelit w odpowiedzi na czynniki bakteryjne i środowiskowe przewodu pokarmowego w powiązaniu z zaburzeniami immunologicznymi (9, 10). Pomimo że w patogenie choroby mogą brać udział przewlekłe pasożyty lub nietolerancja pokarmowa, choroba ta jest uważana za idiopatyczną (11). Przeprowadzone badania na grupie kotów dowiodły, że duże znaczenie w przebiegu choroby zapalnej jelit odgrywają bakterie znajdujące się w obrębie błony śluzowej jelit – głównie *E. coli* i *Clostridium* spp. Wykazano, że liczba tych bakterii jest ściśle związana ze zmianami strukturalnymi błony śluzowej, z infiltracją komórek zapalnych oraz wzrostem produkcji cytokin zapalnych (IL-1, IL-8, IL-12; 6). Objawami klinicznymi choroby są najczęściej wymioty, biegunka i utrata masy ciała (9, 12). W opisanym przypadku jedynymi objawami klinicznymi choroby była anoreksja i spadek masy ciała. Objawy te są nieswoiste, towarzyszą wielu różnym chorobom, niekoniecznie związanym z układem pokarmowym. Nie stwierdzono objawów typowych dla zapalenia jelit. W opisanym przypadku wykluczono wiele chorób mogących powodować utratę apetytu, m.in. pasożyty, przewlekłą niewydolność trzustki, FeLV, FIV, niewydolność wątroby oraz nerek. W opisanym przypadku obraz morfologiczny krwi również nie był specyficzny, stwierdzany w przebiegu wielu chorób zakaźnych, głównie w fazie ostrej (13). Pogrubienie ściany jelit cienkich oraz powiększenie węzłów chłonnych krezkowych, stwierdzone w badaniu ultrasonograficznym, nasuwały podejrzenie chłoniaka jelitowego oraz zapalnej choroby jelit. Przyżyciowe rozróżnienie tych chorób jest możliwe jedynie w oparciu o badanie histopatologiczne wycinków biopsyjnych błony śluzowej jelit pobranych metodą endoskopową (1, 4, 5).

Badaniem histopatologicznym stwierdzono obecność różnokomórkowych nacieków zapalnych w błonach śluzowej oraz

podśluzowej jelita cienkiego, wśród których dominowały limfocyty oraz plazmocyty. Nacieki limfocytarno-plazmocytarne błony śluzowej są charakterystyczne dla choroby zapalnej jelit, jednak mogą też towarzyszyć innym chorobom, m.in. pasożytom jelitowym i nadwrażliwości pokarmowej (12). W badanym przypadku stwierdzono jednak poza naciekami limfocytarno-plazmocytaarnymi dużą liczbę neutrofilów naciekających błonę śluzową i podśluzową jelita cienkiego, co koresponduje z neutrofilią krwi obwodowej. Nacieki neutrofilów w błonie śluzowej jelit wskazują często na proces zakaźny (12). W opisanym przypadku stwierdzono ponadto znaczne poszerzenie błony mięśniowej przy zachowanej prawidłowej grubości błony śluzowej. Daniaux i wsp. (14) wykazali, że choroba zapalna jelit charakteryzuje się poszerzeniem błony mięśniowej, ale jej grubość nie przekracza 0,8 mm. W opisanym przypadku błona mięśniowa osiągała 1,44 mm i przyczyniała się do widocznego w badaniu ultrasonograficznym pogrubienia ściany jelita cienkiego.

W leczeniu choroby zapalnej jelit uwzględnia się stosowanie leków przeciwzapalnych – kortykosteroidów (prednizolon, metyloprednizolon, deksametazon) celem kontrolowania stanu zapalnego. Ponadto, z uwagi na rolę jaką w patogenezie choroby odgrywają bakterie jelitowe, należy również włączyć odpowiednią antybiotykoterapię. Do leków przeciwbakteryjnych o potwierdzonej skuteczności należą m.in. tylozyna, enrofloksacyna, metronidazol i sulfasalazyna (7). W osiągnięciu remisji objawów klinicznych ważne jest również zastosowanie odpowiedniej lekkostrawnej diety, bogatej we włókno pokarmowe i nienasycone kwasy tłuszczowe. U części zwierząt dobre efekty notowano po wprowadzeniu diety opartej o białko hydrolizowane. Dodatkowo zaleca się suplementację witaminy B₁₂ i podawanie probiotyków (15, 16). W opisanym przypadku zastosowano leczenie przeciwzapalne i antybakteryjne, włączono też stosowanie odpowiedniej diety wraz z suplementacją witaminową. Pomimo poprawy klinicznej, wynikającej z powrotu apetytu oraz przybierania na wadze, wyniki badania morfologicznego krwi się pogarszały. Po przerwaniu terapii ogólny stan zdrowia zwierzęcia uległ gwałtownemu pogorszeniu. Ostatecznie podjęto decyzję o eutanazji, ze względu na wiek zwierzęcia, ostrożne rokowanie oraz brak środków do przeprowadzenia dalszych badań. Z uwagi na możliwość kontrolowania objawów klinicznych odpowiednią terapią, rokowanie w przebiegu choroby zapalnej jelit jest określane jako dobre do bardzo dobrego (12).



Ryc. 5. Jelito cienkie. Limfocyty B oraz plazmocyty (brązowa reakcja cytoplazmatyczna) grupowały się głównie w głębi błony śluzowej, pomiędzy gruczołami jelitowymi. Barwienie immunohistochemiczne CD79 α cy/DAB

Przedstawiony przypadek choroby zapalnej jelit u kota jest nietypowy z uwagi na niespecyficzną manifestację kliniczną, uporczywe pogarszanie obrazu morfologicznego krwi krążącej, pomimo zastosowania odpowiedniego leczenia, oraz nietypowy obraz histopatologiczny. Nacieki neutrofilów w błonie śluzowej jelita cienkiego, jak i neutrofilia krwi obwodowej sugerują, że proces zapalny będący pierwotnie przewlekłym limfocytarno-plazmocytaarnym zapaleniem jelita cienkiego uległ zaostrzeniu na skutek nieznanego czynnika zakaźnego. Nie wyklucza się, że neutrofile mogą odgrywać rolę w patogenezie choroby zapalnej jelit oraz warunkować oporność na leczenie. Sugeruje się, że zapalna choroba jelit u kotów powinna być zawsze brana pod uwagę w diagnostyce różnicowej utraty apetytu nieznanego tła.

Piśmiennictwo

- Ragaini L., Aste G., Cavicchioli L., A. Boari A.: Inflammatory bowel disease mimicking alimentary lymphosarcoma in a cat. *Vet. Res. Comm.* 2003, **27**, 791–793.
- Hart J.R., Shaker E., Patnaik E., Garvey M.S.: Lymphocytic-plasmacytic enterocolitis in cats: 60 cases (1988–1990). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1994, **30**, 505–514.
- Baez, J.L., Hendrick, M.J., Walker, L.M., Washabau, R.J.: Radiographic, ultrasonographic, and endoscopic findings in cats with inflammatory bowel disease of the stomach and small intestine: 33 cases (1990–1997). *J Am Vet Med Assoc* 1999, **215**, 349–354.
- Wasmer M.L., Willard M.D., Helman R.G., Edwards J.F.: Food intolerance mimicking alimentary lymphosarcoma. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1995, **31**, 463–466.
- Scott K.D., Zoran D.L., Mansell J., Norby B., Willard M.D.: Utility of Endoscopic Biopsies of the Duodenum and Ileum for Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease and Small Cell Lymphoma in Cats. *J Vet Intern Med.* 2011, **25**, 1253–1257.
- Janecko S., Atwater D., Bogel E., Greiter-Wilke A., Gerold A., Baumgart M., Bender H., McDonough P.L., McDonough S.P., Goldstein R.E., Simpson K.W.: The relationship of mucosal bacteria to duodenal histopathology, cytokine mRNA, and clinical disease activity in cats with inflammatory bowel disease. *Vet. Microbiol.* 2008, **128**, 178–193.
- Krecic M.R.: Feline inflammatory bowel disease: treatment, prognosis, and new developments. *Compend Contin Educ Vet.* 2001, **23**, 964–973.
- Malewska K., Rychlik A., Nieradka R., Kander M.: Treatment of inflammatory bowel disease (IBD) in dogs and cats. *Pol. J. Vet. Sci.* 2011, **14**, 165–171.
- Hanauer, S.B.: Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflam. Bowel Dis.* 2006, **12**, S3–S9.
- Sartor, R.B.: Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol.* 2006, **3**, 390–407.
- Jergens A.E., Moore F.M., Haynes J.S., Miles K.G.: Idiopathic inflammatory bowel disease in dogs and cats: 84 cases (1987–1990). *J Am Vet Med Assoc.* 1992, **201**, 1603–1608.
- Jergens A.E.: Feline idiopathic inflammatory bowel disease. *J. Feline Med. Surg.* 2012, **14**, 445–458.
- Scott K.D., Zoran D.L., Mansell J., Norby B., Willard M.D.: Utility of endoscopic biopsies of the duodenum and ileum for diagnosis of inflammatory bowel disease and small cell lymphoma in cats. *J Vet Intern Med.* 2011, **25**, 1253–1257.
- Simpson K.W., Fyfe J., Cornetta A., Sachs A., Strauss-Ayali, D., Lamb S.V., Reimers, T. J.: Subnormal concentrations of serum cobalamin (vitamin B12) in cats with gastrointestinal disease. *J. Vet. Int. Med.* 2001, **15**, 26–32.
- Trepanier L.: Idiopathic inflammatory bowel disease in cats – Rational treatment selection. *J. Feline Med. Surg.* 2009, **11**, 32–38.
- Wasmer M.L., Willard M.D., Helman R.G., Edwards J.F.: Food intolerance mimicking alimentary lymphosarcoma. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1995, **31**, 463–466.

Paulina Nieśpielak, ul. Klasztorna 41/18, 52–234 Wrocław,
e-mail: participium@gmail.com