

La pancreatite acuta nel cane: eziopatogenesi, sintomatologia e diagnosi



La pancreatite è definita come l'infiammazione del pancreas e risulta essere la patologia più comune del pancreas esocrino. I segni clinici che la accompagnano sono solitamente aspecifici e gli esami emato-biochimici di base non presentano parametri specifici in grado di diagnosticare questa patologia. Per arrivare alla diagnosi è pertanto necessario un protocollo diagnostico completo e specifico, capace di escludere patologie con sintomatologia simile e di confermare la pancreatite. Nella presente review vengono descritti i principali aspetti eziopatogenetici, sintomatologici e diagnostici della pancreatite acuta canina.



Andrea Petrelli*,
Med Vet



Federico Fracassi
Med Vet, PhD,
Dipl. ECVIM-CA

INTRODUZIONE

Con il termine pancreatite si definisce l'infiammazione del pancreas; all'interno di questa definizione si riconoscono principalmente due forme, una acuta che si presenta con l'infiammazione del pancreas non associata a cambiamenti permanenti e una cronica dove si verificano atrofia e fibrosi del tessuto pancreatico¹.

Essendo il quadro sintomatologico sovrapponibile, è possibile differenziare le due forme solo attraverso l'esame istopatologico del pancreas²; è inoltre possibile che pancreatiti ricorrenti mimino la forma cronica o che questa si presenti dopo un lungo periodo subclinico³. Poter riconoscere una forma rispetto alle altre implica la capacità di prevedere il suo andamento e le sue possibili complicazioni quali l'insufficienza pancreatica esocrina o il diabete mellito che possono potenzialmente associarsi a una forma cronica⁴.

In medicina umana la classificazione della pancreatite acuta è stata standardizzata in due tipologie (pancreatite interstiziale edematosa e pancreatite necrotizzante)⁵, mentre in medicina veterinaria manca una classificazione ufficiale.

Ancora oggi la pancreatite acuta (PA) è particolarmente temuta a causa della sua elevata mortalità, che in medi-

cina umana varia dal 3%⁶ al 35%⁷. I fattori capaci di causare questa patologia sono ancora poco noti; sono stati individuati alcuni fattori predisponenti, tuttavia i meccanismi cellulari non sono ancora stati del tutto chiariti.

Anche in medicina veterinaria la pancreatite acuta è molto studiata poiché, oltre ad essere un modello di sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS) di origine non infettiva, è anche causa di una elevata mortalità che va dal 27 al 58%⁸. Questa revisione della letteratura si prefigge di mettere a fuoco i principali aspetti eziopatologici, clinici e diagnostici della pancreatite acuta nel cane.

EZIOLOGIA E CENNI DI FISIOPATOGENESI

Nel cane la pancreatite acuta riconosce numerosi possibili fattori scatenanti e non sempre è possibile individuarne la causa specifica¹.

Un aspetto importante è rappresentato dall'alimentazione; è stato infatti dimostrato come alimenti iperlipidici e ipoproteici⁹, alimentazione eccessiva, l'esposi-

zione a cibi inusuali o ingestione di rifiuti, possano notevolmente aumentare il rischio di sviluppare una pancreatite¹⁰.

Nel cane la pancreatite acuta riconosce numerosi possibili fattori scatenanti e non sempre è possibile individuarne la causa specifica.

Studi in medicina umana hanno reso evidente come l'ipercalcemia, l'iperlipidemia e soprattutto l'ipertrigliceridemia possano essere ritenuti fattori predisponenti nell'insorgenza della patologia¹¹.

Una predisposizione di razza è stata individuata nel Miniature Schnauzer e sembra essere dovuta a una prevalenza maggiore di tre mutazioni puntiformi sul gene SPINK, ossia il gene coinvolto nella codifica della sintesi dell'inibitore della tripsina pancreatico². Anche altre razze sono ritenute essere maggiormente a rischio e fra queste vengono segnalate lo Shetland Sheepdog, lo Yorkshire Terrier, il Barbone taglia media e quello nano, il Bichon Frisé, il Golden e il Labrador Retriever¹.

Numerosi farmaci sono ritenuti capaci di indurre la pancreatite nel cane e fra quelli più comunemente impiegati vi sono l'azatioprina, il clorotiazide e l'idroclorotiazide, lo zinco, il bromuro di potassio, la vinblastina, la furosemide, i sulfamidici, il cisplatino, L-asparaginasi e il 5-aminosalicilato⁸. Nonostante in passato le terapie cortisoniche fossero ritenute in grado di causare pancreatite, il tema è attualmente controverso e numerosi studi non sono riusciti a stabilire il loro ef-

fettivo ruolo sia in medicina veterinaria^{12,13} che in umana¹⁴⁻¹⁶. La manipolazione del pancreas o un trauma addominale chiuso possono essere potenzialmente capaci di far sviluppare questa patologia, come pure l'esecuzione di biopsia o la chirurgia dell'organo stesso¹⁷. In medicina umana è stato inoltre dimostrato come l'occlusione parziale o totale dei dotti escretori possa indurre la pancreatite¹⁸. Più che la manipolazione del pancreas durante la chirurgia, molto più pericolosa è l'ischemia post-operatoria causata dall'anestesia. Altre possibili cause d'ischemia del pancreas sono la grave disidratazione e lo shock¹. Tra gli interventi chirurgici in grado di predisporre la pancreatite è stata descritta la surrenalectomia¹⁹.

Alcuni disturbi endocrini quali l'ipotiroidismo, il diabete mellito e l'ipercortisolismo (Sindrome di Cushing) sembrano predisporre alla pancreatite acuta⁴. In queste endocrinopatie si ha spesso una alterazione nelle concentrazioni lipidiche sieriche, inoltre, sia nel diabete mellito che nella Sindrome di Cushing può essere presente polifagia, che può portare a una alimentazione inappropriata.

Nei cani, al contrario dell'uomo, pancreatiti mediate da infezioni batteriche sono rare e sono state descritte soltanto in corso di ascessi pancreatici²⁰; inoltre, ad oggi, sono stati riportati alcuni casi di pancreatite in corso di infezioni protozoarie (*Leishmania* e *Babesia*); in tali casi, tuttavia, la patologia è stata attribuita con molta probabilità ad un danno indotto da farmaci utilizzati (antimoniali, imidocarb) piuttosto che ad un'azione dei parassiti^{21,22}, anche se un recente studio sembrerebbe dimostrare come i farmaci antimoniali non rientrino nella patogenesi della pancreatite²³.

Nel cane le pancreatiti autoimmuni sono rare, tuttavia sono state descritte forme croniche con infiltrati linfoplasmocellulari che hanno risposto alla somministrazione di corticosteroidi²⁴ (Figura 1).

Ogni cellula acinosa del pancreas è in grado di produrre più di dieci enzimi differenti. Alcuni di questi, a causa della loro natura potenzialmente dannosa, sono sintetizzati come zimogeni inattivi. In seguito alla loro sintesi, gli enzimi e i proenzimi sono

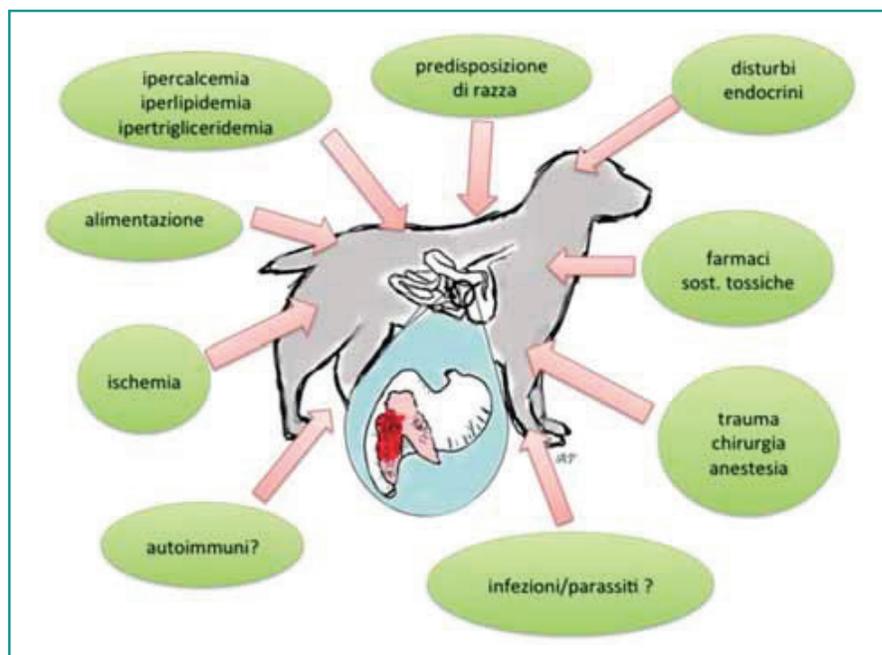


Figura 1 - Schematizzazione dei fattori eziologici capaci di indurre la pancreatite acuta nel cane.

Tabella 1 - Forma inattiva e attiva degli enzimi digestivi prodotti dal pancreas.		
Categoria Enzimi	Forma Inattiva	Forma Attiva
Proteasi	Tripsinogeno	Tripsina
	Chimotripsinogeno A e B	Chimotripsinasi A e B
	Procarbossipeptidasi A e B	Carbossipeptidasi A e B
	Proelastasi	Elastasi
	Pronucleasi	Nucleasi
	Procollagenasi	Collagenasi
Amilasi	-	Amilasi
Lipasi	-	Lipasi

stoccati tutti insieme in vescicole o in granuli di zimogeno nella cellula a livello apicale²⁵ e ciò consente il loro rilascio simultaneo nel lume intestinale. In questo modo, nonostante la quantità totale di enzimi rilasciata sia influenzata dal tipo di pasto (maggiore nei pasti grassi), il loro rapporto risulta essere conservato²⁶. I principali enzimi prodotti dal pancreas sono gli enzimi proteolitici che vengono secreti in forma di proenzimi inattivi; al contrario, le lipasi e le amilasi pancreatiche sono secrete in forma attiva (Tabella 1)²⁷. Raggiunto il lume intestinale, il tripsinogeno è attivato in tripsina dall'enzima enterochiansi. La tripsina è in grado di attivare a sua volta gli altri enzimi proteolitici²⁶. L'attivazione prematura degli zimogeni all'interno degli acini pancreatici, con conseguenti fenomeni auto-digestivi, è ritenuta essere la causa dello sviluppo della pancreatite¹. Fisiologicamente il pancreas è protetto dall'azione digestiva degli enzimi grazie a diversi meccanismi: a) gli enzimi che potenzialmente possono recare danno all'organo sono stoccati sotto forma di zimogeni inerti e vengono attivati solo dopo aver raggiunto il lume intestinale²⁸; b) i granuli di zimogeno sono tenuti separati dai granuli lisosomiali²⁹; c) all'interno degli acini pancreatici vi è un inibitore secretorio della tripsina (PSTI: pancreatic secretory trypsin inhibitor) capace di bloccare rapidamente l'attivazione del tripsinogeno in tripsina²⁸; d) nel sangue sono presenti anti-proteasi capaci di inattivare l'eventuale tripsina in circolo³⁰. Se le cellule acinari del pancreas, a causa di un blocco apicale, non riescono più ad immettere gli enzimi pancreatici all'interno dei dotti escretori, quello che ne consegue è la co-localizzazione simultanea dei granuli di zimogeno e lisosomiali sull'apice della cellula, con conseguente fusione e attivazione del tripsinogeno in tripsina mediato soprattutto dalla catepsina B, una proteasi lisosomiale²⁸ (Figura 2). La tripsina è capace di indurre l'attivazione di tutti gli altri enzimi pancreatici²⁷, nel caso in cui questa risulti attivata più del 10%, i meccanismi difensivi, compreso l'inibitore secretorio della tripsina, non risultano più sufficienti a limitare il processo di at-

L'attivazione prematura degli zimogeni all'interno degli acini pancreatici, con conseguenti fenomeni auto-digestivi, è ritenuta essere la causa dello sviluppo della pancreatite.

tivazione³¹. Recentemente sono state individuate alterazioni genetiche in grado di predisporre a pancreatite. Mutazioni presenti sul gene SPINK-1 (serine protease inhibitor, Kazal type-1) sono infatti capaci di causare la mancata funzionalità dell'inibitore secretorio della tripsina con conseguente propensione di questi soggetti a

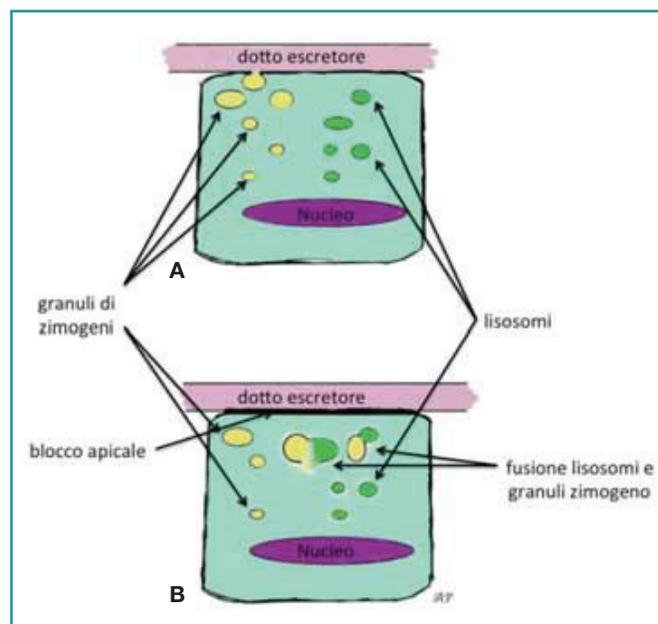


Figura 2 - Rappresentazione di una cellula acinosa pancreatica: nella figura in alto (A) è possibile osservare una normale cellula acinosa pancreatica; nella figura in basso (B) è possibile osservare come a causa dell'impossibilità di immettere i granuli di zimogeno all'interno del dotto escretore, si ha la fusione di questi con i lisosomi portando all'attivazione e al loro rilascio all'interno della cellula.

sviluppare pancreatite³². In seguito all'attivazione prematura degli enzimi digestivi pancreatici si ha un danno locale: le fosfolipasi attaccano il doppio strato fosfolipidico delle cellule acinari portando alla necrosi pancreatica, le lipasi idrolizzano i trigliceridi pancreatici e peripancreatici in acidi grassi, formando a loro volta una saponificazione del calcio, le elastasi distruggono l'elastina presente nei vasi portando al sanguinamento e infine si ha la liberazione di chinine, polipeptidi vasoattivi, che portano alla vasodilatazione e all'ipoperfusione del pancreas⁴.

Studi di medicina umana hanno osservato che durante la pancreatite acuta si ha la circolazione nel sangue di numerose citochine e chemochine infiammatorie³³. In seguito al danno tissutale locale, si ha lo sviluppo dell'infiammazione con conseguente vasodilatazione locale, aumentata permeabilità capillare, coagulazione del fluido nello spazio interstiziale, migrazione dei granulociti e gonfiore del tessuto pancreatico³². L'attivazione dei granulociti e macrofagi porta al rilascio di citochine pro-infiammatorie quali l'interleuchina 1 (IL-1), l'interleuchina 6 (IL-6), l'interleuchina 8 (IL-8), il tumor necrosis factor (TNF- α)³⁴ e di interleuchine anti-infiammatorie quali l'interleuchina 10 (IL-10)³⁵. Questo fenomeno è chiamato "tempesta di citochine"³⁶.

I neutrofili contengono diverse specie reattive dell'ossigeno (ROS), agenti ossidanti quali il superossido (O₂⁻), il perossido d'idrogeno (H₂O₂) e lo ione idrossido (OH⁻) che provocano danni diretti alle cellule ed inoltre promuovono la permeabilità vascolare e cellulare, portando anche ad una maggiore espressione dei mediatori infiammatori quali gli eicosanoidi³⁷. Le cellule acinari pancreatiche possiedono la capacità di produrre TNF- α ³⁸ che, a sua volta, agisce in sinergia con altre citochine infiammatorie quali l'IL-1, promuovendo l'adesione cellulare e regolando i meccanismi di morte cellulare³⁶.

Essendo correlate con la gravità della pancreatite, queste citochine sono utilizzate nei maggiori studi clinici di medicina umana come end-points in seguito al trattamento della pancreatite acuta, in quanto sono capaci di predire l'*outcome* e l'eventuale insufficienza d'organo⁴¹.

Il fattore attivante le piastrine (PAF) è una citochina prodotta soprattutto dai neutrofili; è stato associato al danno polmonare nelle pancreatiti acute dell'uomo⁴². L'azione delle proteasi porta all'attivazione del sistema chinina-calicreina. Il pancreas è un tessuto con un'alta concentrazione di questa molecola, che normalmente, viene immagazzinata come pre-calicreina. La calicreina pancreatica rilascia callidina, mentre quella plasmatica rilascia bradichinina. Queste peggiorano l'edema inducendo vasodilatazione arteriosa e aumentando la permeabilità capillare. Il fenomeno è amplificato dall'attivazione di neuroni nocicettivi da parte di

fattori citotossici e prostaglandine⁴³.

La sostanza P è un peptide prodotto dalle terminazioni nervose che si lega ai recettori NK-1. Oltre ad essere un mediatore per il dolore, incrementa anche la permeabilità vascolare, e riveste un ruolo fondamentale per la progressione della pancreatite. È correlato al danno polmonare e in sinergia con NO amplifica il dolore⁴⁴.

I recettori per l'angiotensina II e i metaboliti del Sistema Renina-Angiotensina (RAS) sono sovra-regolati; l'ipossia potrebbe essere dovuta a questa causa⁴⁵. Purtroppo il RAS è stato poco studiato durante la pancreatite acuta³⁰.

I segni clinici riportati nella pancreatite sono molti e aspecifici e non esistono segni clinici o combinazione di segni che risultano essere patognomonic per la diagnosi di questa patologia.

ASPETTI CLINICI

La pancreatite si osserva più comunemente in cani di mezza età (> di 5 anni), anche se può colpire animali giovani o molto vecchi⁴⁶, sovrappeso, con una storia di pancreatite precedente o con problemi ricorrenti gastroenterici o di endocrinopatie⁴⁷.

Le cinque razze in cui è stata vista una maggiore prevalenza della patologia sono il Miniature Schnauzer, lo Shetland Sheepdog, lo Yorkshire Terrier, il Barbone Nano, il Bichon Frisé¹.

I segni clinici riportati nella pancreatite sono molti e aspecifici. Non esistono segni clinici o combinazione di segni che risultano essere patognomonic per la diagnosi di pancreatite⁴⁶; quelli che sono riportati con maggior frequenza sono l'anoressia (91%) e il vomito (90%), seguiti dalla debolezza (79%), dolore addominale (58%) e dalla disidratazione (46%)⁴⁷ (Tabella 2). Questi però variano molto in base alla gravità della patologia, infatti, in molti lavori scientifici vengono riportati percentuali diverse dovute soprattutto alle di-

Tabella 2 - Segni clinici con relative frequenze in corso di pancreatite acuta nel cane.

Sintomi	%
Anoressia	91
Vomito	90
Debolezza	79
Dolore addominale	58
Disidratazione	46
Diarrea	33
Febbre	21

verse gravità con cui gli animali vengono presentati alla visita clinica. Nella maggior parte dei casi lievi vi è una ripresa in un paio di giorni^{48,49}, mentre in forme più gravi si possono sviluppare complicazioni sistemiche quali distress respiratorio, insufficienza renale acuta, coagulazione intravasale disseminata, arrivando perfino all'insufficienza multiorganica (MOF) che spesso esita nella morte del soggetto⁵⁰. Alcuni segni clinici di patologie concomitanti possono coprire i segni clinici lievi di pancreatite, indirizzando il clinico verso altri sospetti diagnostici. Queste patologie, peraltro, possono essere la conseguenza della forma cronica di pancreatite, spesso più difficile da diagnosticare per la presenza di segni clinici più lievi⁴⁶.

Il dolore addominale è un segno di non facile valutazione in quanto altamente aspecifico (Tabella 3) e difficile da quantificare negli animali. Nel paziente umano con pancreatite, il dolore addominale è uno dei segni chiave. Un classico segno descritto in tutti i libri di testo in corso di pancreatite acuta nel cane è la così detta "posizione a preghiera"² (Video), questo atteggiamento



Video 1
Cane con "atteggiamento a preghiera".
<http://cms.scivac.it/it/v/12350/1>

Tabella 3 - Diagnosi differenziali di dolore addominale acuto.

Sistema Gastroenterico		
Stomaco	Piccolo Intestino	Grosso intestino
Dilatazione gastrica-volvolo Ostruzione Corpo estraneo Ulcera o perforazione Neoplasia Gastrite acuta Ischemia Reflusso gastroesofageo Intussuscezione gastroduodenale	Ostruzione Corpo estraneo Ulcera o perforazione Neoplasia Enterite Ischemia Intussuscezione	Torsione Ostruzione Costipazione Ulcera o perforazione Neoplasia Colite, tiflite Ischemia Intussuscezione ileo-colico Inversione cecale
Epatobiliare e Pancreas		
Fegato	Vie Biliari	Pancreas
Epatite; colangioepatite Ascesso Ematoma Lacerazione Torsione lobare Neoplasia	Colecistite Colelitiasi Mucocele Rottura cistifellea Ostruzione	Pancreatite Ascesso Pseudocisti Neoplasia Ischemia, necrosi
Urologico		
Reni	Vescica	Uretere e uretra
Infezione (pielonefrite) Urolitiasi Ostruzione Rottura Neoplasia Ischemia renale Nefrite acuta Tossicosi	Cistite asettica/infezione Urolitiasi Ostruzione Rottura Neoplasia	Urolitiasi Ostruzione Rottura Neoplasia
Emolinfatico		Altro
Milza	Linfonodi	
Neoplasia Splinite Torsione Infarto Ascesso Ematoma Lacerazione, rottura	Infiltrato neoplastico Linfoadenite Linfoadenopatia reattiva	Prostatite Piometra/rottura utero Peritonite

giamento però non deve essere considerato come segno patognomonico di tale patologia in quanto indicativo di dolore addominale acuto. In casi gravi possono essere presenti ecchimosi o petecchie, indicative di uno stato di coagulazione intravasale disseminata (CID)⁵¹.

ANALISI DI LABORATORIO

Gli esami emato-biochimici e delle urine non permettono di individuare elementi specifici per diagnosticare la pancreatite; tuttavia, sono necessari per escludere le altre diagnosi differenziali che possono determinare una sintomatologia simile. Le valutazioni ematochimiche di base permettono inoltre di valutare lo stato metabolico generale dell'animale¹.

Gli esami emato-biochimici e delle urine non permettono di individuare elementi specifici per diagnosticare la pancreatite; tuttavia, sono necessari per escludere le altre diagnosi differenziali che possono determinare una sintomatologia simile.

Esame emocromocitometrico

Il reperto più comunemente osservabile è una leggera trombocitopenia causata dalla messa in circolo delle proteasi che possono determinare una condizione più o meno grave di CID, e una leucocitosi neutrofilica con shift a sinistra data dalla risposta infiammatoria. Il valore ematocrito può risultare aumentato a causa della disidratazione ma può anche essere presente una anemia legata allo stato infiammatorio o per un sanguinamento⁵¹ (Tabella 4).

Esame biochimico sierico

L'esame biochimico può evidenziare un lieve aumento delle transaminasi¹, un incremento della GGT, della fosfatasi alcalina e della bilirubina imputabili alla presenza di un'ostruzione biliare o per un incremento del cortisolo ematico. Ad oggi non è risaputo se l'aumento dei trigliceridi e del colesterolo rappresentino la causa o la conseguenza della pancreatite⁵¹. È comune osservare uno squilibrio elettrolitico dovuto al vomito e alla disidratazione, il potassio può diminuire a causa del vomito, dell'anoressia e del rilascio di aldosterone in seguito all'ipovolemia; il sodio può risultare diminuito o normale, il cloro viene perso attraverso il vomito, il fosforo aumenta in seguito ad una ridotta escrezione renale secondaria a una compromissione renale⁵¹ mentre l'ipocalcemia è imputabile o all'ipoalbuminemia o alla saponificazione dei sali di calcio con gli acidi grassi nelle aree di steatonecrosi peripancreatica².

Tabella 4 - Alterazioni con relative frequenze riscontrabili all'esame emocromocitometrico in corso di pancreatite acuta nel cane.

Alterazione cbc	%
Neutrofilia	55
Anemia	29
Neutropenia	3

L'incremento dell'azotemia può essere legato alla disidratazione o all'insufficienza renale secondaria alla pancreatite¹. L'albumina può aumentare in seguito alla disidratazione o diminuire in conseguenza a una perdita intestinale, al malassorbimento, alla perdita renale o per una patologia epatica concomitante o per il fatto che rappresenta una proteina di fase acuta negativa. Il glucosio aumenta nel 30-88% dei casi; ciò è legato all'incremento di ormoni iperglicemizzanti e per l'instaurarsi di insulino-resistenza. In alcuni casi la glicemia può invece risultare diminuita in seguito ad anoressia prolungata e/o sepsi⁵¹ (Tabella 5).

In uno studio di Mansfield *et al.* del 2008 è stato osservato come la concentrazione sierica della proteina c-reattiva, entro due giorni dalla comparsa dei sintomi, si correli con la prognosi⁵². In un altro studio è stato osservato come questa si riduca durante il trattamento pur rimanendo significativamente più elevata rispetto ai controlli sani al quino giorno⁵³.

Esame delle urine

L'analisi delle urine evidenzia comunemente un aumento del peso specifico secondario alla disidratazione; nelle forme più gravi di pancreatite, può tuttavia essere evidente una sua diminuzione dovuta all'instaurazione di un'insufficienza renale².

Tabella 5 - Alterazioni con relative frequenze riscontrabili all'esame biochimico sierico in corso di pancreatite acuta nel cane.

Alterazione biochimico	%
↓ Cloro	81
↑ ALP e GGT	79
↑ Colesterolo	48-80
↑ ALT e AST	61
↑ Fosforo	55
↑ Bilirubina	53
↑ Albumina	39-50
↓ Sodio	33
↓ Potassio	20
↓ Albumina	17
↑ Sodio	12

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

Le indagini radiografiche ed ecografiche addominali sono lo standard corrente di approfondimenti di diagnostica per immagini utilizzati in medicina veterinaria in corso di segni di dolore acuto di origine addominale. Nell'uomo, invece, la tomografia computerizzata elicoidale rappresenta la modalità standard di valutazione dell'addome acuto⁵⁴.

I segni di pancreatite non sono facilmente apprezzabili all'esame radiologico, inoltre l'interpretazione risulta essere altamente soggettiva; risulta tuttavia utile per escludere o includere altre diagnosi differenziali¹. In corso di pancreatite acuta si possono osservare una diminuzione dei contrasti nella porzione craniale destra dell'addome con un aspetto definito "a vetro smerigliato"¹, inoltre può essere presente un effetto massa dovuto alla necrosi del grasso peripancreatico⁵¹. Il duodeno può avere una forma a "C" dovuta a un aumento dell'angolo tra l'antra pilorico e il duodeno prossimale⁵⁵, è possibile osservare ileo paralitico, lo spostamento dello stomaco a sinistra e del duodeno discendente a destra o del colon trasverso caudalmente⁶. La perdita di dettaglio dei visceri addominali può essere dovuta all'associazione tra peritonite e versamento addominale⁵⁵ (Figura 3).

I segni evidenziabili ecograficamente sono in relazione alla gravità della patologia, alla durata e all'estensione dell'infiammazione del tessuto pancreatico e peripancreatico⁵⁶. La sensibilità di tale metodica nell'identificare una pancreatite è fortemente dipendente dall'operatore e dalla qualità dello strumento utilizzato e in uno studio ormai datato (1998) la sensibilità è risultata del 68%⁵⁷. Nonostante non vi siano recenti pubblicazioni a riguardo, è presumibile che grazie all'evoluzione tecnologica in ambito ultrasonografico ad oggi si abbia una sensibilità maggiore.

In corso di pancreatite è comunemente osservabile un pancreas aumentato di volume, con margini irregolari, ipoecogeno e occasionalmente può apparire come una massa. Il mesentere peripancreatico può apparire iperecogeno dovuto all'infiammazione del grasso peripancreatico, alla steatonecrosi ed inoltre può essere evidenziabile la presenza di versamento addominale. Il

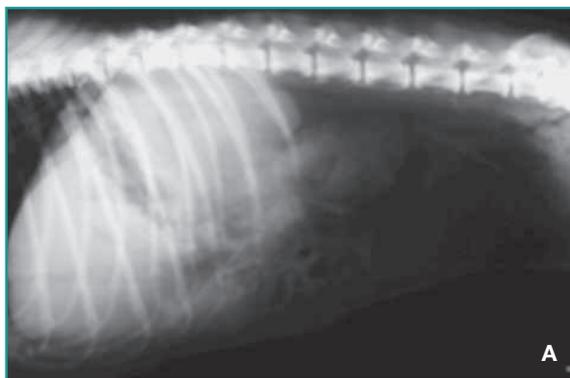


Figura 3 - Esame radiografico dell'addome di un soggetto con pancreatite acuta. Nella proiezione latero-laterale (A) è evidente una dislocazione caudale dello stomaco associata alla presenza di un'area a radiopacità tissulare nella regione cranio-ventrale dell'addome. In proiezione sagittale ventro-dorsale (B) è altresì evidente lo spostamento caudale dello stomaco associato ad una perdita dei dettagli nei quadranti craniali dell'addome. *Tratto da: Archivio Servizio di Diagnostica per Immagini- Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie.*

duodeno può risultare corrugato, con la presenza al suo interno di gas o liquido, ipomotile (indicativo di ileo paralitico) e ci possono inoltre essere segni di ostruzione biliare extraepatica. I cani durante l'esame ecografico possono mostrare segni di dolore⁵⁸ (Figura 4). L'assenza di lesioni evidenziabili ecograficamente non permette tuttavia di escludere questa patologia⁵⁹. In medicina umana viene utilizzato il mezzo di contrasto CEUS nei casi in cui non possa essere utilizzata la tomografia computerizzata; studi preliminari in me-



Figura 4 - Pancreatite acuta: scansione trasversale del lobo destro pancreatico disomogeneamente ipoecogeno, a margini irregolari, contornato da mesentere iperecogeno. *Tratto da: Archivio ecografico del Servizio di Diagnostica per immagini del Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie, Bologna. Cortesia Prof. Alessia Diana.*

dicina veterinaria hanno dimostrato come tale tecnica possa potenzialmente trovare applicabilità anche nel cane⁶⁰. In un recente studio di Lim S.Y. *et al.* (2015) è stato osservato come attraverso la metodica CEUS sia possibile osservare cambiamenti vascolari sia a livello pancreatico che duodenale in corso di pancreatite acuta canina, non presenti nei soggetti sani utilizzati come controllo nello studio⁵⁹.

Le indagini radiografiche ed ecografiche addominali sono lo standard corrente di approfondimenti di diagnostica per immagini utilizzati in medicina veterinaria in corso di segni di dolore acuto di origine addominale.

Come già detto in precedenza, la tomografia computerizzata viene largamente utilizzata in medicina umana e rappresenta il gold standard per la diagnosi⁶¹. Nel cane questa metodica è poco utilizzabile per questioni di costi, per la necessità di anestesia⁶ e poiché il pancreas è troppo piccolo per essere osservato correttamente⁶¹. In un recente studio è stata comparata la tomografia computerizzata con mezzo di contrasto con l'ecografia addominale in corso di pancreatite acuta canina e i vantaggi evidenziati con la prima metodica sono stati la capacità di valutare interamente il pancreas (non sempre possibile attraverso l'esame ultrasonografico), la possibilità di osservare cambiamenti a livello pancreatico e peri-pancreatico; questa metodica è inoltre meno operatore-dipendente⁶².

Per quanto riguarda altre tecniche diagnostiche, quali ad esempio la risonanza magnetica nucleare e l'ultrasonografia endoscopica, in medicina veterinaria attualmente non vi sono studi⁵¹.

MARKERS DI PANCREATITE

Amilasi e Lipasi

Le amilasi e le lipasi sieriche sono poco specifiche per la diagnosi di pancreatite² in quanto sono prodotte non solo dal pancreas esocrino ma anche da altri organi⁶³. La specificità è del 50%⁶⁴ mentre la sensibilità è del 41-69% per la amilasi sierica e del 32-73% per la lipasi sierica⁶⁵.

Molte malattie di origine non pancreatica possono incrementare i valori sierici dell'attività di entrambi gli enzimi⁶⁶. Il desametasone e il prednisone possono portare a un incremento delle lipasi e in maniera maggiore delle amilasi^{12,13}.

In un recente lavoro di Kook *et al.* del 2014 è stata indagata la possibilità di utilizzare l'1,2-o-dilauryl-rac-glicerolo glutarico acid-(6'-methylresorufin) estere (DGGR) come metodica per quantificare le concentrazioni sieriche di lipasi nei soggetti con pancreatite acu-

ta. Questa metodica, diversamente dalla precedente che prevedeva l'utilizzo dell'1,2-diglyceride (1,2DiG), ha portato ad ottenere risultati in accordo con quelli ottenuti dagli stessi campioni analizzando la lipasi pancreatica specifica, facendo ipotizzare un suo possibile uso futuro nella determinazione della lipasi sierica⁶⁷.

Elastasi-1 pancreaticca

L'elastasi-1 pancreaticca (PE-1) ha una sensibilità del 61,4% e una specificità del 91,7% nel diagnosticare la pancreatite ed inoltre la sensibilità tende ad aumentare in corso di pancreatiti gravi⁶⁸.

Immunoreattività Tripsino-simile e peptide di attivazione del tripsinogeno

L'immunoreattività tripsina-simile (TLI) è uno dei marker più accurati e specifici di funzionalità pancreatica⁸. Oltre alla misurazione del tripsinogeno presente nel siero, è in grado di individuare anche la tripsina libera e quella legata a inibitori di proteasi². È stato osservato che in pancreatiti indotte sperimentalmente questo marker presenta un rapido aumento sierico seguito da un altrettanto repentino decremento⁸ dovuto alla perdita renale e alla scarsa emivita ematica. È utilizzata poco per la diagnosi della pancreatite in quanto risulta avere una sensibilità del 36-47%². Questo test è il gold standard per la diagnosi di insufficienza pancreatica esocrina (EPI)².

Lo SNAP cPL è un ottimo test per escludere la pancreatite, tuttavia, vista la moderata specificità, la diagnosi non deve basarsi solo sulla positività di questo test.

Lipasi pancreaticca immunoreattiva

La misurazione della lipasi pancreaticca-specifica immunoreattiva canina (cPLI) permette di andare a quantificare nel siero la concentrazione di questo enzima prodotto esclusivamente dal pancreas che normalmente aumenta in corso di pancreatite⁶⁹. Questo accade perché si ha la sua fuoriuscita dalle cellule acinari riversandosi all'interno del circolo ematico in grandi quantità⁷⁰. In principio il test si basava su dosaggio radioimmunologico⁷¹, oggi invece sfrutta un test immunoenzimatico (cPL)⁷⁰ con una correlazione quasi del 100%⁷².

Il test commerciale (Spec-cPL) ha come range di riferimento < 200 µg/L per i cani sani e un valore > di 400 µg/L per i cani affetti da pancreatite⁷³. Valori tra 200 e 399 µg/L sono comunque potenzialmente compatibili con pancreatite⁶⁵. La sensibilità di questo test va dal 21% nei casi di pancreatite lieve al 71% nelle forme

gravi⁷²; la specificità è invece del 98% se si utilizza come cut-off per la diagnosi una concentrazione di lipasi pancreatici specifica > di 400 µg/L⁷⁴. È perciò un ottimo test per confermare la pancreatite in quanto un suo risultato positivo permette di dire che difficilmente si tratta di una patologia diversa dalla pancreatite⁴. Alcune patologie su base endocrina quali ad esempio la sindrome di Cushing⁷⁵, il diabete mellito e l'ipotiroidismo⁷⁶ possono dare dei falsi-positivi mentre non è ancora stato chiarito se un incremento del cPL in corso di IBD sia dovuto alla presenza di una pancreatite cronica sottostante, tra l'altro descritta in medicina umana⁷⁷ o semplicemente sia un'alterazione del test⁷⁸. È stato validato un test ad uso clinico capace di velocizzare l'ottenimento dei risultati utilizzando la stessa metodica del Spec-cPL, ossia lo SNAP cPL. Questo test SNAP presenta uno spot di riferimento che corrisponde ad una concentrazione di lipasi pancreatici specifica di 200 µg/L⁷². È un test semi-quantitativo: nel caso in cui l'intensità dello spot risulta minore rispetto allo spot di riferimento, allora la concentrazione sierica

della lipasi pancreatici specifica del soggetto è inferiore a 200 µg/L; se invece l'intensità è uguale o maggiore allora anche la concentrazione sierica sarà maggiore (Figura 5)⁷². La sensibilità di questo test varia dal 92% al 94% e la specificità dal 71% al 78%⁶⁹. Lo SNAP cPL è un ottimo test per escludere la pancreatite, tuttavia, vista la moderata specificità, la diagnosi non deve essere effettuata solo sulla positività del test⁶⁵.

Un recente studio ha inoltre dimostrato come la sensibilità e la specificità di questi test possono aumentare in caso in cui si utilizzi come campione il versamento peritoneale che può essere presente in corso di pancreatite⁷⁹ (Tabella 6).

CITOLOGIA E ISTOLOGIA

L'esame citologico ottenuto per ago-aspirazione ecoguidata in corso di pancreatite è una procedura a volte di non semplice esecuzione ma sicura⁴. Attraverso la citologia si può osservare uno striscio con pattern ipercellulare caratterizzato prevalentemente da neutrofili intatti o degenerati. Lo sfondo può contenere ab-



Figura 5 - Snap test. Nella foto a sinistra (A) il risultato è negativo (il soggetto presentava una concentrazione della lipasi pancreatici specifica di 28 µg/L); nella foto di destra (B) il risultato è nettamente cPLI positivo (il soggetto presentava una concentrazione della lipasi pancreatici specifica di 2001 µg/L). Per gentile concessione del Gastrointestinal Laboratory, College Station (Tx). Cortesia Dott. Jörg Steiner.

Tabella 6 - Schematizzazione degli studi sul cPL: nella tabella vengono riportati i titoli degli articoli e le conclusioni.

Articolo	Conclusioni
Canine pancreatic-specific lipase concentrations in dogs with heart failure and chronic mitral valvular insufficiency ⁸⁰ .	Aumento cPLI in corso di insufficienza cardiaca congestizia.
Agreement of serum Spec cPL with the 1,2-Dilauryl-Rac-Glycero Glutaric Acid-(6'-methylresorufin) Ester (DGGR) lipase assay and with pancreatic ultrasonography in dogs with suspected pancreatitis ⁸⁷ .	Concentrazione della lipasi sierica utilizzando la metodica DGGR in accordo con i valori dello Spec cPL.
Pancreas-specific lipase concentrations and amylase and lipase activities in the peritoneal fluid of dogs with suspected pancreatitis ⁷⁹ .	Aumento della sensibilità e della specificità dello Spec cPL utilizzando il versamento addominale in cani con sospetta pancreatite.
Canine pancreatic-specific lipase concentrations in clinically healthy dogs and dogs with naturally occurring hyperadrenocorticism ⁷⁵ .	Aumento concentrazione del cPLI e della positività allo SNAP test in corso di iperadrenocorticism.
Serum canine pancreatic lipase immunoreactivity in experimentally induced and naturally occurring canine monocytic ehrlichiosis (<i>Ehrlichia canis</i>) ⁸¹ .	Alcuni cani con Erlichiosi presentano un incremento del cPLI senza segni clinici riferibili alla pancreatite.
Serum Pepsinogen-A, canine pancreatic lipase immunoreactivity, and C-Reactive protein as prognostic markers in dogs with gastric dilatation-volvulus ⁸² .	Aumento della concentrazione del cPLI in corso di dilatazione volvolo-gastrico.
Association of postprandial serum triglyceride concentration and serum canine pancreatic lipase immunoreactivity in overweight and obese dogs ⁸³ .	Aumento della concentrazione del cPLI senza segni clinici riferibili a pancreatite in cani sovrappeso od obesi che presentano un incremento dei trigliceridi dopo il pasto.
Sensitivity and specificity of canine Pancreas-Specific Lipase(cPL) and other markers for pancreatitis in 70 dogs with and without histopathologic evidence of pancreatitis ⁷⁰ .	Lo Spec cPL è il test con maggiore sensibilità e specificità rispetto agli altri test sierologici per diagnosticare lesioni istopatologiche del pancreas.
Association between serum triglyceride and canine pancreatic lipase immunoreactivity concentrations in Miniature Schnauzers ⁸⁴ .	Correlazione tra ipertrigliceridemia e aumento del cPLI in Miniature Schnauzers.
Stability of canine pancreatic lipase immunoreactivity concentration in serum samples and effects of long-term administration of prednisone to dogs on serum canine pancreatic lipase immunoreactivity concentrations ⁸⁵ .	La somministrazione di prednisone per 4 settimane non altera la concentrazione del cPLI.
A pilot study evaluating changes in pancreatic lipase immunoreactivity concentrations in canines treated with L-asparaginase (ASNase), vincristine, or both for lymphoma ⁸⁶ .	L-asparaginasi non comporta un aumento del cPLI quando usato da solo. Si ha l'incremento del cPLI in alcuni cani che hanno ricevuto contemporaneamente L-asparaginasi e vincristina.
Elevated canine pancreatic lipase immunoreactivity concentration in dogs with inflammatory bowel disease is associated with a negative outcome ⁷⁸ .	In corso di IBD canina, elevate concentrazioni del cPLI sono associate ad una peggiore prognosi.
Pancreatitis associated with clomipramine administration in a dog ⁸⁷ .	Clomipramina può essere un trigger per lo sviluppo della pancreatite acuta (case report).

bondanti detriti necrotici rendendo il vetrino “sporco”. Gli acini pancreatici possono presentare vari gradi di degenerazione e infiammazione. Queste cellule si presentano spesso in cluster lobulati coesi⁸⁸. Può essere difficile arrivare alle lesioni e la mancanza di alterazioni non può escludere la pancreatite acuta tra le possibili diagnosi differenziali⁴.

Il gold standard per poter fare diagnosi di pancreatite nel cane è la biopsia pancreatica ottenibile mediante laparoscopia o laparotomia esplorativa (Figura 6)⁸⁹ e risulta essere inoltre l'unico modo per differenziare la forma acuta da quella cronica⁹⁰ e in alcuni casi la pancreatite da neoplasia pancreatica, tuttavia solo un recente studio di Newman *et al.* del 2006 ha proposto

L'esame istologico del pancreas è il gold standard per diagnosticare e definire la forma di pancreatite; tuttavia è un esame invasivo e richiede prelievi multipli.

uno score da utilizzare in corso di valutazione istologica delle patologie del pancreas esocrino⁹¹.

La pancreatite acuta è definita istologicamente come una infiammazione neutrofilica, senza fibrosi o atrofia della componente esocrina, che spesso si presenta a livello del corpo e/o del grasso peripancreatico⁹². Il ritrovamento di cambiamenti istologici permanenti, quali ad esempio fibrosi ed atrofia degli acini pancreatici, è considerata comunemente da molti autori come la discriminante tra la forma cronica e la forma acuta di pancreatite¹. Anche il tipo prevalente di infiltrato cellulare è inoltre indicativo del tipo di infiammazione: si parla di infiammazione suppurativa quando vi è la presenza di neutrofili, considerata come forma acuta, mentre con un infiltrato di tipo linfocitico si parla di infiammazione linfocitica, associata alle forme croniche⁴⁶. La presenza di necrosi è da molti considerata come pancreatite necrotizzante⁹³. È abbastanza comune tuttavia il ritrovamento di queste lesioni a livello del pancreas esocrino senza la presenza concomitante di segni clinici; quindi, mentre da una parte bisogna prestare attenzione a non fare diagnosi di pancreatite solo a seguito dell'istopatologia e in mancanza di segni clinici, è anche vero che l'esclusione della pancreatite basata solo sui reperti istopatologici può risultare dif-

ficile in quanto le lesioni del pancreas sono spesso localizzate ed è facile mancarle²⁴. Risulta perciò consigliabile la valutazione di sezioni multiple del pancreas in modo da incrementare le possibilità di individuare lesioni compatibili con la patologia²⁴.

Nonostante l'istopatologia da biopsia rappresenti il gold standard, la laparoscopia/tomia è comunque una metodica invasiva oltre che costosa e che unita al rischio anestesiológico in un paziente emodinamicamente instabile, rende questa indagine potenzialmente pericolosa⁸⁹.

CONCLUSIONE

Diagnosticare la pancreatite acuta risulta essere una sfida per il clinico veterinario in quanto non vi è un test dotato di accuratezza diagnostica del 100%. In corso di sospetto di pancreatite acuta risulta fondamentale indagare in modo approfondito l'anamnesi, effettuare un'accurata visita clinica, interpretare correttamente gli esami ematobiochimici e avvalersi di test dotati di buona specificità (cPL, ecografia addominale ed esame istologico) per confermare o escludere la diagnosi.

RINGRAZIAMENTI

Gli autori ringraziano per aver fornito diverse immagini: il Dott. Jörg Steiner, Gastrointestinal Laboratory, College Station (Tx), il Dott. Scot Estep, Texas Veterinary Pathology, Spring Branch (Tx) e la Prof. Alessia Diana del Servizio di Diagnostica per immagini del Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie, Bologna.

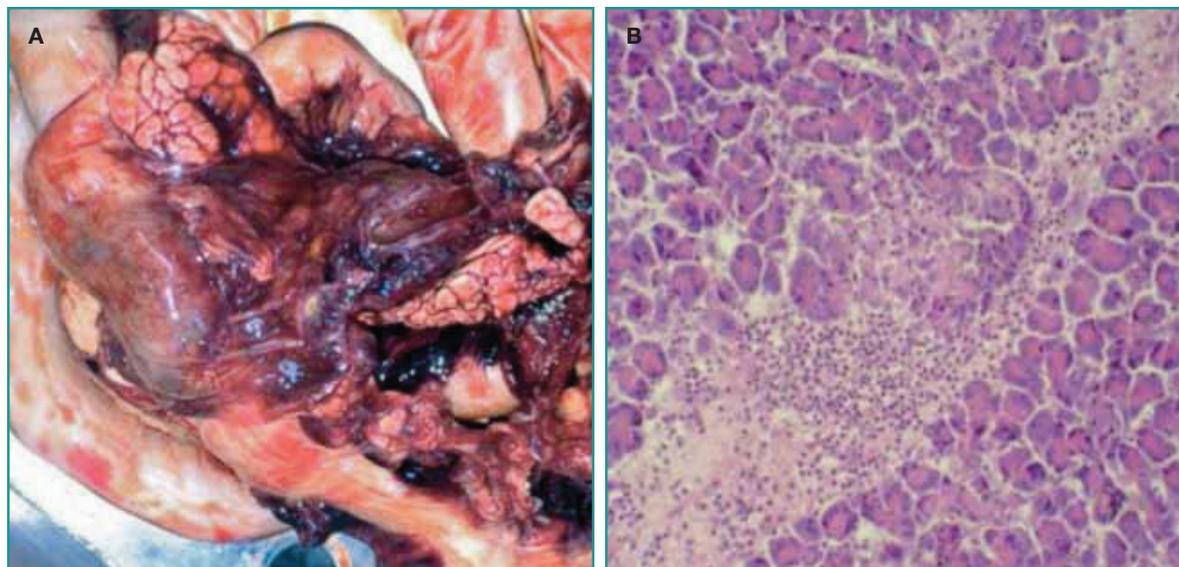


Figura 6 - Soggetto con pancreatite necrotizzante da intossicazione da zinco. Nella figura a sinistra (**A**) è osservabile la presenza di necrosi ed emorragia a livello del pancreas. Nella figura di destra (**B**) è presente necrosi e dissociazione delle cellule acinose, un'infiammazione mista con presenza di macrofagi e neutrofili e dissezione degli acini e dei piani fasciali (Ematossilina-Eosina, 200X). Per gentile concessione del Texas Veterinary Pathology. Cortesia Dott. Scot Estep.

PUNTI CHIAVE

- Nel caso in cui un soggetto abbia avuto o presenti episodi ricorrenti di pancreatite acuta è opportuno agire sui fattori predisponenti quali l'alimentazione o evitare l'uso di certi farmaci (es. FANS) così da ridurre l'insorgenza di nuovi episodi.
- L'attivazione prematura degli zimogeni all'interno degli acini pancreatici è ritenuta essere la causa dello sviluppo della pancreatite; quando più del 10% della tripsina risulta essere attivata, i meccanismi difensivi non sono più in grado di inibire i fenomeni auto-digestivi.
- In corso di pancreatite acuta si ha il fenomeno chiamato "tempesta di citochine": l'espressione di numerose citochine proinfiammatorie e antiinfiammatorie portano al reclutamento di cellule infiammatorie che insieme ai ROS inducono un danno locale e sistemico.
- I segni clinici sono molto aspecifici ma possono fornire informazioni utili che insieme ad un'accurata anamnesi permettono di individuare le maggiori diagnosi differenziali.
- Per fare diagnosi di pancreatite è opportuno procedere per step: gli esami emato-biochimici e l'ecografia addominale forniscono dati che permettono di valutare in prima istanza le condizioni del paziente e successivamente possono confermare o escludere i principali sospetti diagnostici.
- Esami specifici: è opportuno ricorrere a questi esami solamente se il sospetto di pancreatite è forte poiché si può incorrere in falsi positivi o falsi negativi e perciò i risultati devono essere interpretati a seconda del caso.

Canine acute pancreatitis: etiopathogenesis, symptomatology and diagnosis

Summary

Pancreatitis is defined as the inflammation of the pancreas and it is the most common disease of the exocrine pancreas. The clinical signs of pancreatitis are usually not specific and the routinely clinic-pathological evaluations do not show specific markers able to diagnose the disease. Therefore, to obtain a diagnosis, a complete and specific diagnostic protocol to exclude disorders with similar clinical signs and to confirm pancreatitis is necessary. The following review describes the main aspects of etiopathogenesis, symptomatology and diagnosis of acute pancreatitis in the dog.

BIBLIOGRAFIA

1. Steiner JM. Canine pancreatic disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC. 7 Ed. Textbook of Veterinary Internal Medicine. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2010, pp. 282:1695-1701, Vol. 2.
2. Steiner JM. Exocrine Pancreas. In: Steiner JM. Small Animal Gastroenterology. Hannover, Germany: Schlütersche Verlagsgesellschaft, 2008, pp. 283-294.
3. Watson P. Pancreatitis in dogs and cats: definitions and pathophysiology. *Journal of Small Animal Practice* 56:3-12, 2015.
4. Watson PJ, Archer J, Roulois AJ *et al.* Observational study of 14 cases of chronic pancreatitis in dogs. *Veterinary Record* 167:968-976, 2010.
5. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C *et al.* Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 62:102-111, 2013.
6. Wu BU, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 144:1271-1281, 2012.
7. Schepers NJ, Besselink MGH, Van Santvoort HC *et al.* Early management of acute pancreatitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 27:727-743, 2013.
8. Manfield CS. Acute pancreatitis in dogs: advances in understanding, diagnostics and treatment. *Companion Animal Medicine* 27:123-132, 2012.
9. Yago MD, Martinez-Victoria E, Huertas JR *et al.* Effects of the amount and type of dietary fat on exocrine pancreatic secretion in dogs after different periods of adaption. *Archives of Physiology and Biochemistry* 105:78-85, 1997.
10. Lem YK, Fosgate GT, Norby B *et al.* Associations between dietary factors and pancreatitis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 233:1425-1431, 2008.
11. Lloret-Linares LC, Pelletier AL, Czernichow S *et al.* Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. *Pancreas* 37:13, 2008.
12. Parent J. Effect of dexamethasone on pancreatic tissue and on serum amylase and lipase activities in dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 180:743, 1982.
13. Fittschen C, Bellamy JE. Prednisone treatment alters the serum amylase and lipase activities in normal dogs without causing pancreatitis. *Canadian Journal of Comparative Medicine* 48:136-140, 1984.
14. Dong LH, Liu ZM, Wang SJ *et al.* Corticosteroid therapy for severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* 8:7654-7660, 2015.
15. Sadr-Azodi O, Mattsson F, Bexillus TS *et al.* Association of oral glucocorticoid use with an increased risk of acute pancreatitis: a population-based nested case-control study. *American Medical Association's Journal of Internal Medicine* 173:444-449, 2013.

16. Ramudo L, Yubero S, Manso MA *et al.* Effects of dexamethasone on intercellular adhesion molecule 1 expression and inflammatory response in necrotizing acute pancreatitis in rats. *Pancreas* 39:1057-1063, 2010.
17. Matthiesen DT, Mullen HS. Problems and complications associated with endocrine surgery in the dog and cat. *Problems in Veterinary Medicine* 2:627, 1990.
18. Cappell MS. Acute pancreatitis: etiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy. *Medical Clinics of North America* 92:889-923, 2008.
19. Schwartz P, Kovak JR, Koprrowki A *et al.* Evaluation of prognostic factors in the surgical treatment of adrenal gland tumours in dogs: 41 cases (1999-2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 232:77-84, 2008.
20. Salisbury SK, Lantz GC, Nelson RW *et al.* Pancreatic abscess in dogs: six cases (1978-1986). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 193:1104, 1988.
21. Carrasco L, De Lara FC, Martin E *et al.* Acute haemorrhagic pancreatitis associated with canine visceral leishmaniasis. *The Veterinary Record* 141:519-521, 1997.
22. Mohr AJ, Lobetti RG, Van der Lugt JJ. Acute pancreatitis: a newly recognised potential complication of canine babesiosis. *Journal of South African Veterinary Association* 71: 232-239, 2000.
23. Xenoulis PG, Saridomichelakis MN, Chatzis MK *et al.* Prospective evaluation of serum pancreatic lipase immunoreactivity and trypsin I concentrations in Leishmania infantum-infected dogs treated with meglumine antimonite. *Veterinary Parasitology* 203:326-330, 2014.
24. Newman S, Steiner J, Woosley K *et al.* Localization of pancreatic inflammation and necrosis in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18:488-493, 2004.
25. Klein BG. Secretions of the gastrointestinal. In: Klein BG. Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2013, pp. 288-296.
26. Sherwood L, Klandorf H, Yancey P. Il sistema digerente. In: Sherwood L, Klandorf H, Yancey P: *Fisiologia degli animali*, Bologna: Zanichelli, 2006, pp. 613-670.
27. Beghelli V. Apparecchio digerente. In: Aguggini G, Beghelli V, Giulio L. 2° Ed. *Fisiologia degli animali domestici con elementi di etologia*. Torino: Utet, 2001, pp. 527-573.
28. Rinderknecht H. Activation of pancreatic zymogens. Normal activation, premature intrapancreatic activation, protective mechanisms against inappropriate activation. *Digestive Disease and Science* 31:314-321, 1986.
29. Steer ML, Meldolesi J. Pathogenesis of acute pancreatitis. *Annual Review of Medicine* 39:95-105, 1988.
30. Manfield CS. Pathophysiology of acute pancreatitis: Potential application from experimental models and human medicine to dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26:875-887, 2012.
31. Laskowski MJ, Kato I. Protein inhibitors of proteinases. *Annual Review of Biochemistry* 49:593-626, 1980.
32. Bishop MA, Xenoulis PG, Levinski MD *et al.* Identification of variants of the SPINK1 gene and their association with pancreatitis in Miniature Schnauzers. *American Journal Veterinary Research* 71:527-533, 2010.
33. Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *American Journal of Surgery* 175:76-83, 1998.
34. Elfar M, Gaber LW, Sabek O *et al.* The inflammatory cascade in acute pancreatitis: Relevance to clinical disease. *Surgical Clinics of North America* 87:1325-1340, 2007.
35. Fisić E, Poropat G, Bilic-Zulle L *et al.* The role of IL-6, 8 and 10, sTNF α , CRP, and pancreatic elastase in the prediction of systemic complications in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology Research and Practice* Article ID 282645, 2013.
36. Makhija R, Kingsnorth AN. Cytokine storm in acute pancreatitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery* 9:401-410, 2002.
37. Guyton AC, Hall JE. Resistance of the body to infections: leukocytes, granulocytes, the monocyte-macrophage system, and inflammation. In: Hall JE. *Textbook of medical Physiology*, 11° Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006, pp. 429-438.
38. Gukivskaya AS, Gukovsky I, Zaninovic V *et al.* Pancreatic acinar cells produce, release, and respond to tumor necrosis factor-alpha. Role in regulating cell death and pancreatitis. *Journal of Clinical Investigation* 100:1853-1862, 1997.
39. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 87:2095-2147, 1996.
40. Pezzilli R, Billi P, Miniero R *et al.* Serum interleukin-6, interleukin-8, and beta 2-microglobulin in early assessment of severity of acute pancreatitis. Comparison with serum C-reactive protein. *Digestive Disease and Science* 40:2341-2348, 1995.
41. Kingsnorth AN, Galloway SW, Formela LJ. Randomized, double-blind phase II trial of Lexipafant, a platelet-activating factor antagonist, in human acute pancreatitis. *British Journal of Surgery* 82:1414, 1995.
42. Wu BU, Johannes RS, Sun X, *et al.* The early predictions of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 57:1698-1703, 2008.
43. Griesbacher T. Kallikrein-kinin system in acute pancreatitis: potential of B2-bradykinin antagonists and kallikrein inhibitors. *Pharmacology* 60:113, 2000.
44. Bhatia M, Saluja AK, Hofbauer B *et al.* Role of substance P and the NK1 receptor in acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 95:4760-4765, 1998.
45. Leung PS, Chan WP, Nobiling R. Regulated expression of pancreatic rennin-angiotensin system in experimental pancreatitis. *Molecular and Cellular Endocrinology* 166:21-128, 2000.
46. Xenoulis PG. Diagnosis of pancreatitis in dogs and cats. *Journal of Small Animal Practice* 56:13-26, 2015.
47. Gaynor AR. Acute pancreatitis. In: Silverstein DC, Hopper K. *Critical care medicine*, St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier, 2009, pp. 537-541.
48. Cook AK, Breitschwerdt EB, Levine JF *et al.* Risk factors associated with acute pancreatitis in dogs: 101 cases (1985-1990). *Journal of American Veterinary Medical Association* 203:673-679, 2009.
49. Ruaux CG, Atwell RB. General practice attitudes to the treatment of spontaneous canine acute pancreatitis. *Australian Veterinary Practice* 28:67-74, 1998.
50. Holm JL, Chan DL, Rozanski EA. Acute pancreatitis in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 13:201-213, 2003.
51. Watson PJ, Bunch SE. Hepatobiliary and exocrine pancreatic disorders. In: Nelson RW, Couto CG. *Small animal internal medicine*, 4° Ed. St. Louis, Missouri: Mosby Elsevier, 2009, pp. 579-593.
52. Manfield CS, James FE, Robertson ID. Development of a clinical severity index for dogs with acute pancreatitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 233:936-944, 2008.
53. Holm JH, Rozanski EA, Freeman LM *et al.* C-reactive protein concentrations in canine acute pancreatitis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 14:183-186, 2004.
54. Shanaman MM, Schwarz T, Gal A *et al.* Comparison between survey radiography, B-Mode ultrasonography, contrast-enhanced ultrasonography and contrast-enhanced multi-detector computed tomography findings in dogs with acute abdominal signs. *Veterinary Radiology and Ultrasound* 54:591-604, 2013.
55. Kealy JK, McAllister H, Graham JP. The abdomen. In: Thrall DE. *Diagnostic radiology and ultrasonography of the dog and cat*. 5° Ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 2011, pp. 23-198.
56. Penninck D. Pancreas. In: Penninck D, D'anjou M. *Atlas of small animal ultrasonography*. 1° Ed. Ames, Iowa: Blackwell, 2008, 319-337.
57. Hess RS, Saunders HM, Van Winkle TJ, *et al.* Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic abnormalities in dog with fatal acute pancreatitis: 70 cases (1986-1995). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 213:665-670, 1998.
58. Hecht S, Henry G. Sonographic evaluation of the normal and abnormal pancreas. *Clinical techniques in Small Animal Practice* 22:115-121, 2007.
59. Lim SY, Nakamura K, Morishita K *et al.* Quantitative contrast-enhanced ultrasonographic assessment of naturally occurring pancreatitis in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29:71-78, 2015.
60. Schmidt J, Hotz HG, Foitzik T *et al.* Intravenous contrast medium aggravates the impairment of pancreatic microcirculation in necrotizing pancreatitis in the rat. *Annals of Surgery* 221:257-264, 1995.
61. Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 223:603-613, 2002.
62. Adrian AM, Twedt DC, Kraft SL *et al.* Computed tomographic angiography under sedation in the diagnosis of suspected canine pancreatitis: a pilot study. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29:97-103, 2015.
63. Simpson KW, Simpson JW, Lake S *et al.* Effect of pancreatectomy on plasma activities of amylase, isoamylase, lipase and trypsin-like immunoreactivity in dogs. *Research in Veterinary Science* 51:78-82, 1991.
64. Manfield CS, Jones BR. Plasma and urinary trypsinogen activation

- peptide in the diagnosis of canine pancreatitis. *Journal Veterinary Internal Medicine* 14:346, 2000.
65. Xenoulis PG, Steiner JM. Canine and feline pancreatic lipase immunoreactivity. *Veterinary Clinical Pathology* 41:312-324, 2012.
 66. Strombeck DR, Farver T, Kaneko JJ. Serum amylase and lipase activities in the diagnosis of pancreatitis in dogs. *American Journal Veterinary Research* 42:1966-1970, 1981.
 67. Kook PH, Kohler N, Hartnack S *et al.* Agreement of serum Spec cPL with the 1,2-o-Dilauryl-Rac-Glycero Glutaric Acid-(6'-methylresorufin) Ester (DGGR) lipase assay and with pancreatic ultrasonography in dogs with suspected pancreatitis. *Journal of veterinary Internal medicine* 28:863-870, 2014.
 68. Manfield CS, Watson PD, Jones BR. Specificity and sensitivity of serum canine pancreatic elastase-1 concentration in the diagnosis of pancreatitis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 23:691-697, 2011.
 69. Steiner JM, Williams DA. Purification of classical pancreatic lipase from dog pancreas. *Biochimie* 84:1245-1253, 2002.
 70. Trivedi S, Marks SL, Kass PH *et al.* Sensitivity and specificity of canine pancreas-specific lipase (cPL) and another markers for pancreatitis in 70 dogs with and without histopathologic evidence of pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25:1241-1247, 2011.
 71. Steiner JM, Teague SR, Williams DA. Development and analytic validation of an enzyme-linked immunosorbent assay for the measurement of canine pancreatic lipase immunoreactivity in serum. *Canadian Journal of Veterinary Research* 67:175-182, 2003.
 72. Beall MJ, Cahill R, Pigeon K *et al.* Performance validation and method comparison of an in-clinic enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of canine pancreatic lipase. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 23:115-119, 2011.
 73. Hurth SP, Relford R, Steiner JM *et al.* Analytical validation of an ELISA for measurement of canine pancreas-specific lipase. *Veterinary Clinical Pathology* 39:346-353, 2010.
 74. Neilson-Carley SC, Robertson JE, Newman SJ *et al.* Specificity of a canine pancreas-specific lipase assay for diagnosing pancreatitis in dogs without clinical or histologic evidence of the disease. *American Journal of Veterinary Research* 72:302-307, 2011.
 75. Mawby DI, Whittemore JC, Fecteau KA. Canine pancreatic-specific lipase concentrations in clinically healthy dogs and dogs with naturally occurring hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28:1244-1250, 2014.
 76. Hess RS, Kass PH, Shofer FS *et al.* Evaluation of risk factors for fatal acute pancreatitis in dogs. *Journal of American Veterinary Medicine Association*. 214:46-51, 1999.
 77. Barthet M, Lesavre N, Desplats S *et al.* Frequency and characteristics of pancreatitis in patients with inflammatory bowel disease. *Pancreatology* 6:464-471, 2006.
 78. Kathrani A, Steiner JM, Suchodolski J *et al.* Elevated canine pancreatic lipase immunoreactivity concentration in dogs with inflammatory bowel disease is associated with a negative outcome. *Journal of Small Animal Practice* 50:126-132, 2009.
 79. Chartier MA, Hill SL, Sunico S *et al.* Pancreas-specific lipase concentrations and amylase and lipase activities in the peritoneal fluid of dogs with suspected pancreatitis. *The Veterinary Journal* 201:385-389, 2014.
 80. Han D, Choi R, Hyum C. Canine pancreatic-specific lipase concentrations in dogs with heart failure and chronic mitral valvular insufficiency. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29:180-183, 2015.
 81. Mylonakis ME, Xenoulis PG, Theodorou K *et al.* Serum canine pancreatic lipase immunoreactivity in experimentally induced and naturally occurring canine monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*). *Veterinary Microbiology* 169:198-202, 2014.
 82. Israeli I, Steiner J, Segev G *et al.* Serum Pepsinogen-A, canine pancreatic lipase immunoreactivity, and C-Reactive protein as prognostic markers in dogs with gastric dilatation-volvulus. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26:920-928, 2012.
 83. Verkest KR, Fleeman LM, Morton JM *et al.* Association of postprandial serum triglyceride concentration and serum canine pancreatic lipase immunoreactivity in overweight and obese dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26:46-53, 2012.
 84. Xenoulis PG, Suchodolski JS, Ruaux CG *et al.* Association between serum triglyceride and canine pancreatic lipase immunoreactivity concentrations in miniature schnauzers. *Journal of the American Animal Hospital Association* 46:229-234, 2010.
 85. Steiner JM, Teague SR, Lees GE *et al.* Stability of canine pancreatic lipase immunoreactivity concentration in serum samples and effects of long-term administration of prednisone to dogs on serum canine pancreatic lipase immunoreactivity concentrations. *American Journal of Veterinary Research* 70:1001-1005, 2009.
 86. Wright Z, Steiner J, Suchodolski J *et al.* A pilot study evaluating changes in pancreatic lipase immunoreactivity concentrations in canines treated with L-asparaginase (ASNase), vincristine, or both for lymphoma. *The Canadian Journal of Veterinary Research* 73:103-110, 2009.
 87. Kook PH, Kranjic A, Denner M *et al.* Pancreatitis associated with clomipramine administration in a dog. *Journal of Small Animal Practice* 50:95-98, 2009.
 88. Silverman JF, Geisinger KR. Fine needle aspiration cytology of the liver and pancreas. In: Silverberg SG, DeLellis RA, Frable WJ. Principles and practice of surgical pathology and cytopathology. 3° Ed. New York: Churchill Livingstone Inc., 1997, pp. 1941-1996, Vol. 2.
 89. Webb CB, Trott C. Laparoscopic diagnosis of pancreatic disease in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22:1263-1266, 2008.
 90. Washabau RJ. Pancreas. In: Washabau RJ, Day MJ. Canine & feline gastroenterology, St.Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 2013, 799-821.
 91. Newman SJ, Steiner JM, Woosley K *et al.* Histologic assessment and grading of the exocrine pancreas in the dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 18:115-118, 2006.
 92. Manfield CS, Andreson GA, O'Hara AJ. Association between canine pancreatic-specific lipase and histologic exocrine pancreatic inflammation in dogs: assessing specificity. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 24:312-318, 2012.



AnmviOggi è il quotidiano on-line di informazione professionale dell'ANMVI. Il primo e unico quotidiano di informazione professionale via internet che ogni giorno pubblica notizie sui maggiori fatti di interesse per la Professione Veterinaria. AnmviOggi viene inviato gratuitamente agli iscritti delle liste telematiche dell'Anmvi, a chi ne fa richiesta ed è disponibile sul sito www.anmvioggi.it

Vet Journal pubblica notizie e reportage di tutti i più importanti eventi nazionali ed internazionali e fornisce una informazione scientifica rigorosa sul mondo della medicina veterinaria e delle bioscienze in generale. Fornisce dal 2004 un servizio di traduzione in italiano degli abstract dei più importanti lavori della letteratura scientifica internazionale. La newsletter di Vet Journal viene inviata gratuitamente agli iscritti delle liste telematiche dell'ANMVI, a chi ne fa richiesta il lunedì, il mercoledì e il venerdì ed è disponibile sul sito www.evsrl.it/vet_journal/



Chi non li ricevesse ed è interessato ne può far richiesta per e-mail alle redazioni: anmvioggi@anmvi.it - efebbo@scivac.it