

Koirien proteiinihukkaa aiheuttavat suolistosairaudet

Kirjallisuuskatsaus

Mari Kymäläinen

Lisensiaatin tutkielma

Pieneläinsisätautien oppiaine

Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto

Eläinlääketieteellinen tiedekunta

Helsingin yliopisto

2021



Tiedekunta - Fakultet – Faculty Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Osasto - Avdelning – Department Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto	
Tekijä - Författare – Author Mari Kymäläinen			
Työn nimi - Arbetets titel – Title Koirien proteiinihukkaa aiheuttavat suolistosairaudet			
Oppiaine - Läroämne – Subject Pieneläinten sisätaudit			
Työn laji - Arbetets art – Level Lisensiaatin tutkielma		Aika - Datum – Month and year Huhtikuu 2021	Sivumäärä - Sidoantal – Number of pages 53
Tiivistelmä - Referat – Abstract			
<p>Kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on selvittää, mitä tämän hetken tutkimustiedon perusteella tiedetään koirien proteiinihukkaa aiheuttavien suolistosairauksien (protein-losing enteropathies, PLE) patofysiologiasta, etiologiasta sekä mahdollisista komplikaatioista. Lisäksi työn tavoitteena on koota kattava suomenkielinen tietopaketti PLE:n kliinisestä kuvasta, diagnostiikasta, tämänhetkisistä hoitovaihtoehdoista sekä ennusteesta ja toimia siten apuna eläinlääkärien kliinisessä työssä.</p> <p>PLE on oireyhtymä, jossa albumiinia menetetään suoliston kautta liikaa, jolloin maksa ei ehdi kompensoida menetystä tuottamalla lisää albumiinia. PLE on yhdistetty moniin eri suolistosairauksiin, kuten krooniseen enteropatiaan, suoliston lymfoomaan sekä suoliston lymfangiektasiaan eli imusuoniston toimintahäiriöön. Myös parasiitti-, bakteeri- ja sieni-infektiot, suoliston kryptasairaus, suoliston krooninen intussusseptio eli suolentuppeuma, ruoka-aineyliherkkyys sekä suoliston haavaumat voivat olla PLE:n taustalla.</p> <p>PLE:n oireet riippuvat alla olevasta sairaudesta ja sen kestosta. Ruuansulatuskanavan vaivat, kuten krooninen ripuli ja laihtuminen ovat tyypillisiä PLE-potilaalle, mutta ainoita oireita voivat olla myös esimerkiksi oksentelu tai nesteiden kertyminen vatsaonteloon. PLE:tä on syytä epäillä, mikäli potilaalla havaitaan hypoalbuminemia eli matala veren albumiinipitoisuus.</p> <p>PLE:n diagnosoimiseksi tulee sulkea pois mahdolliset muut hypoalbuminemiaa aiheuttavat syyt, kuten proteiinihukkaa aiheuttava munuaissairaus, maksan vajaatoiminta sekä laajat ihovauriot, tutkimalla iho sekä virtsanäytteestä proteiini-kreatiniinisuhde ja seeruminäytteestä sappihappopitoisuus. Lisäksi hypoadrenokortisismia epäiltäessä tulisi tutkia seerumin lepokortisolipitoisuus ja tehdä ACTH-stimulaatiokoe. PLE:n aiheuttajasairauksien selvittämiseksi vaaditaan laajojen verinäytteiden lisäksi ulostenäytteiden tutkimista sekä diagnostista kuvantamista. Lopullinen diagnoosi taustasairaudesta saadaan usein vasta koepalojen ja histopatologisen tutkimuksen avulla.</p> <p>PLE:n hoito riippuu alla olevasta sairaudesta. Hoito koostuu usein ravitsemuksellisesta hoidosta, immunosuppressiivisista lääkkeitä, tukihoidosta, kuten kolloidi-infuusiosta, pahoinvoinnineläinlääkkeistä, mahansuojalääkkeistä, probiooteista ja antibiooteista, sekä mahdollisten komplikaatioiden hoidosta. PLE:n ennuste on usein varauksellinen. Yleisimmin raportoitu PLE:n ennustetta heikentävä tekijä on hypoalbuminemia. PLE:n ennustetta heikentävät myös muun muassa suuri pistemäärä kroonisen enteropatian kliinisessä aktiviteetti-indeksissä (canine chronic enteropathy activity index, CCECAI), huono vaste immunosuppressiiviseen hoitoon sekä lymfooma taustasairautena.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Proteiinihukkaa aiheuttavat suolistosairaudet, PLE, koira			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited HELDA – Helsingin yliopiston digitaalinen arkisto			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) – Instruktor och ledare – Director and Supervisor(s) prof. Thomas Spillmann, ELT Susanne Kilpinen			

SISÄLLYS

1 JOHDANTO.....	1
2 KIRJALLISUUSKATSAUS.....	3
2.1 Patofysiologia.....	3
2.2 Etiologia ja patogeneesi.....	4
2.2.1 Infektiot.....	5
2.2.1.1 Parasiitit.....	5
2.2.1.2 Bakteerit.....	6
2.2.1.2.1 Granulomatoottinen koliitti.....	7
2.2.1.3 Virukset.....	7
2.2.1.4 Sienet.....	7
2.2.2 Krooninen enteropatia.....	8
2.2.3 Ruoka-aineyliherkkyys.....	9
2.2.4 Kryptavauriot.....	10
2.2.5 Lymfangiektasia.....	10
2.2.6 Suoliston kasvaimet.....	11
2.2.6.1 Suoliston lymfooma.....	11
2.2.6.2 Suoliston karsinoomat.....	12
2.2.6.3 Suoliston mesenkymaaliset kasvaimet.....	13
2.2.7 Krooninen intussusseptio.....	13
2.2.8 Suoliston ulseraatiot ja eroosiot.....	14
2.2.9 Suoliston dysbioosi.....	14
2.3 Komplikaatiot.....	14
2.3.1 Edeema, askites ja pleuran effuusio.....	14
2.3.2 Tromboembolismi.....	15
2.3.3 Hypokalsemia, hypomagnesemia.....	16

2.3.4 Tryptofaanin puutos	16
2.4 Signalmentti.....	17
2.4.1 Ikä ja sukupuoli.....	17
2.4.2 Rotu.....	17
2.5 Kliininen kuva	17
2.6 Erotusdiagnoosit	18
2.6.1 Proteiinihukkaa aiheuttava munuaissairaus	18
2.6.2 Maksan vajaatoiminta	18
2.6.3 Ihovauriot.....	19
2.6.4 Hypoadrenokortisismi.....	19
2.6.5 Lyhytsuolioireyhtymä.....	20
2.7 Diagnostiikka.....	21
2.7.1 Laboratoriotutkimukset.....	21
2.7.1.1 Seerumin biokemia.....	21
2.7.1.2 Hematologia	22
2.7.1.3 Virtsatutkimukset	23
2.7.1.4 Ulostetutkimukset.....	23
2.7.1.5 Tulehdusmarkkerit	24
2.7.1.5.1 Seerumin markkerit	24
2.7.1.5.2 Ulosteen markkerit	25
2.7.2 Diagnostinen kuvantaminen.....	26
2.7.2.1 Röntgenkuvantaminen.....	27
2.7.2.2 Ultraäänitutkimus	27
2.7.3 Koepalat	28
2.7.3.1 Koepalojen otto tähytämällä	29
2.7.3.1.1 Gastroduodenoskopia ja ileokolonoskopia.....	30
2.7.3.2 Koepalojen otto kirurgisesti	31

2.7.3 Histopatologia ja immunohistopatologia	32
2.8 Hoito	34
2.8.1 Ravitsemuksellinen hoito	35
2.8.1.1 Ruokavalio	35
2.8.1.2 B-vitamiinilisät	37
2.8.2 Immunosuppressiivinen lääkitys	38
2.8.2.1 Glukokortikoidit	39
2.8.2.2 Klorambusiili	40
2.8.2.3 Atsatiopriini	41
2.8.2.4 Siklosporiini	41
2.8.2.5 Mykofenolaattimofetiili (MMF)	42
2.8.2.6 Metotreksaatti	42
2.8.3 Tukihoido	43
2.8.3.1 Hypoalbuminemian korjaaminen	43
2.8.3.2 Antibiootit	44
2.8.3.3 Muut	45
2.8.4 Komplikaatioiden hoito	46
2.8.4.1 Edeema, askites	46
2.8.4.2 Tromboembolismi	46
2.8.4.3 Hypomagnesemia, hypokalsemia, D-vitamiinin puutos	47
2.9 Ennuste	48
3 POHDINTA	52
4 LÄHDELUETTELO	54

1 JOHDANTO

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on selvittää, mitä tämän hetken tutkimustiedon perusteella tiedetään koirien proteiinihukkaa aiheuttavien suolistosairauksien (protein-losing enteropathies, PLE) patofysiologiasta, etiologiasta sekä mahdollisista komplikaatioista. PLE:stä on tällä hetkellä saatavilla hyvin vähän tietoa suomen kielellä. Työn toisena tavoitteena onkin koota kattava suomenkielinen tietopaketti PLE:n kliinisestä kuvasta, diagnostiikasta, tämänhetkisistä hoitovaihtoehtoista sekä ennusteesta ja toimia siten apuna eläinlääkärien kliinisessä työssä.

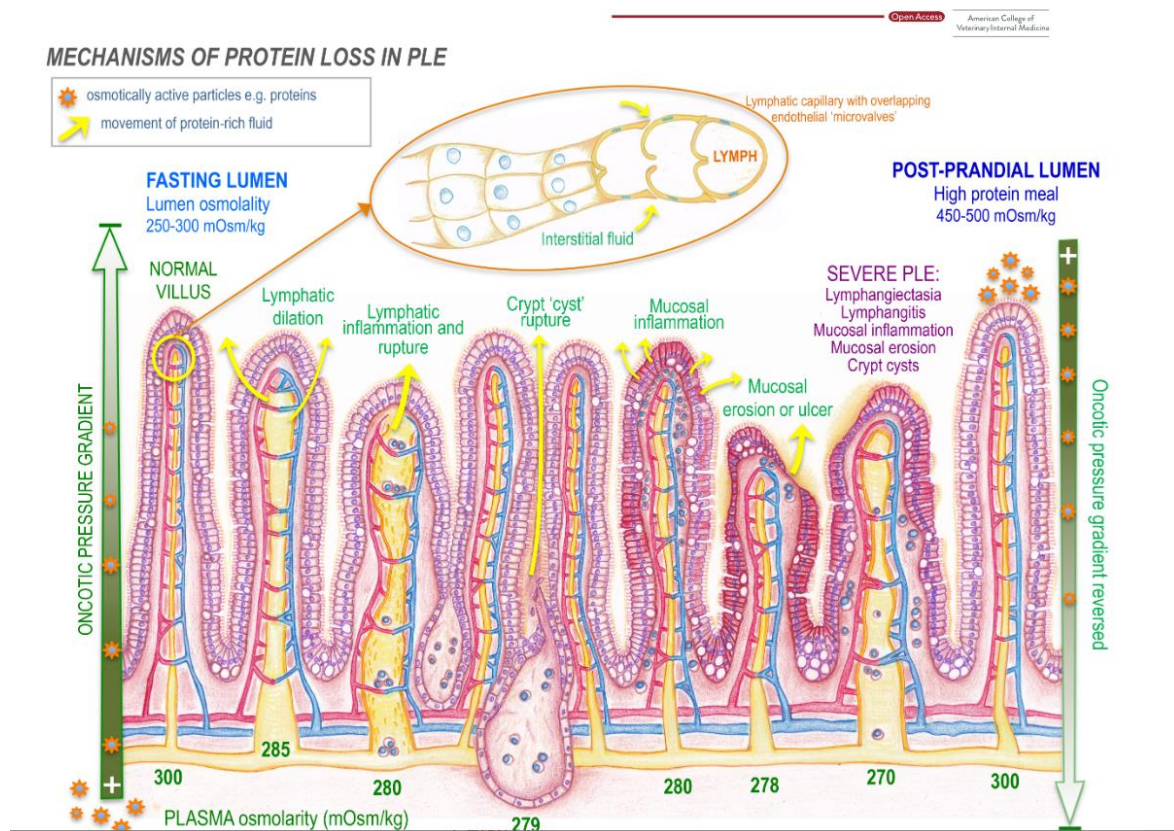
PLE on oireyhtymä, jossa albumiinia menetetään suoliston kautta liikaa, jolloin maksa ei ehdi kompensoida menetystä tuottamalla lisää albumiinia (katsauksessa Peterson ja Willard 2003). PLE on yhdistetty moniin eri suolistosairauksiin, kuten krooniseen enteropatiaan, suoliston lymfoomaan eli imukudossyöpään sekä suoliston lymfangiektasiaan eli imusuoniston toimintahäiriöön. Myös parasiitti-, bakteri- ja sieni-infektiot, suoliston kryptasairaus, suoliston krooninen intussusseptio eli suolentuppeuma, ruoka-aineyleherkkyys sekä suoliston ulserat eli haavaumat voivat olla PLE:n taustalla (katsauksessa Craven ja Washabau 2019). PLE:n oireet riippuvat alla olevasta sairaudesta ja sen kestosta. Suolisto-oireet, kuten krooninen ripuli ja laihtuminen ovat tyypillisiä PLE-potilaalle (katsauksessa Peterson ja Willard 2003), mutta ainoita oireita voivat olla myös esimerkiksi oksentelu tai nesteenkertyminen vatsaonteloon (Kull ym. 2001). PLE:n erotusdiagnooseja ovat hypoalbuminemia eli matalaa veren albumiinipitoisuutta aiheuttavat maksan vajaatoiminta, proteiinihukkaa aiheuttava munuaissairaus, ihovauriot (katsauksessa Willard 2015), hypoadrenokortisismi (Lyngby ja Sellon 2016) sekä lyhytsuolioireyhtymä (Kouti ym 2006). PLE:n hoito riippuu alla olevasta sairaudesta. Oikea ruokavalio on tärkein osa PLE:n hoitoa, jotta proteiinien menetys saadaan pysäytettyä. Ruuan tulee olla vähärasvaista, hiilihydraattipitoista ja sisältää hyvin sulavaa proteiinia. Immunosuppressiivisina lääkkeinä koirilla käytetään yleensä prednisolonia, siklosporiinia, klorambusiilia sekä atsatiopriinia. Tukihoitona potilaat voivat tarvita onkoottisen paineen eli plasmaproteiinien aiheuttaman paineen lisäämiseksi kolloidi-infuusiota ja lisäksi mahansuojalääkkeitä, pahoinvoinnineläkkeitä, probiootteja ja antibiootteja sekä mahdollisten PLE:n komplikaatioiden hoitoa (katsauksessa Craven ja Washabau 2019).

PLE on hankalasti diagnosoitava oireyhtymä, sillä sen lukuisten aiheuttajasairauksien diagnosoimiseksi sekä erotusdiagnoosien poissulkemiseksi vaaditaan laajojen verinäytteiden tutkimisen lisäksi ulostenäytteiden ja virtsanäytteiden tutkimista sekä diagnostista kuvantamista. Lopullinen diagnoosi taustasairaudesta saadaan usein vasta koepalojen ja histopatologisen tutkimuksen avulla. PLE:n varauksellisen ennusteen vuoksi olisi parasta, jos oikeaan diagnoosiin ja sitä kautta oikeaan hoitoon päädyttäisiin mahdollisimman pian oireiden alkamisesta. Myös PLE:n hoito on monimutkaista, sillä potilaat vastaavat yksilöllisesti eri immunosuppressiivisiin lääkkeisiin ja ruokavalioon. Toivonkin tämän kirjallisuuskatsauksen auttavan eläinlääkäreitä tunnistamaan PLE:n oireet ja löytämään potilaille sopivan hoidon aikaisessa vaiheessa.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Patofysiologia

PLE on oireyhtymä, jossa albumiinia menetetään suoliston kautta liikaa, jolloin maksa ja immuunijärjestelmä eivät ehdi kompensoida menetystä tuottamalla lisää albumiinia. Matala kokonaisproteiinipitoisuus ei ole yksinään luotettava PLE:n indikaattori, sillä monilla PLE:stä kärsivillä koirilla todetaan matalien globuliinipitoisuuksien sijaan normaalit tai jopa kohonnut globuliinipitoisuudet (katsauksessa Peterson ja Willard 2003).



Kuva 1. Proteiinien menetyksen mekanismit PLE:ssä (Craven ja Washabau 2019).

Proteiinit vuotavat passiivisesti onkoottisen paine-eron välityksellä soluvältilasta suolen onteloon (kuva 1). Passiivinen vuoto vähenee onkoottisen paineen ollessa tasapainossa. Aterian jälkeen suolen ontelossa on korkeampi onkoottinen paine kuin soluvältilassa, jolloin proteiinien suunta voi kääntyä päinvastaiseksi riippuen alla olevasta patologiasta (katsauksessa Craven ja Washabau 2019).

Plasman proteiineja menetetään suolen onteloon kuudella eri mekanismeilla (kuva 1).

Imusuonten sairauksissa imusuonten laajeneminen aiheuttaa imunesteen vuotamisen suolen

seinämän villuksista eli nukkalisäkkeistä suolen onteloon. Imusuonten endoteelisolut kiinnittyvät solunulkoiseen väliaineeseen kollageenisäikeiden avulla ja toimivat läppinä; läpät sallivat proteiinipitoisen soluväliaineen siirtymisen imusuonistoon ja samanaikaisesti estävät imunesteen poistumista. Imusuonten voimakkaasti laajentuessa läpät eivät toimi normaalisti, jolloin imunestettä pääsee virtaamaan soluvälitilaan ja suolen onteloon. Myös imusuonen tulehdus ja repeäminen voi aiheuttaa proteiinipitoisen nesteen vapautumista suolen onteloon; tiheä tulehdussolukertymä voi tukkia imusuonen ja aiheuttaa imusuonen repeämisen. Suolen onteloon vapautuu proteiinipitoista nestettä myös laajentuneiden kryptien repeämisen seurauksena. Lisäksi suolen limakalvon tulehdusreaktio aiheuttaa hypoproteinemiaa esimerkiksi kroonisissa enteropatioissa. Proteiinipitoinen neste kerääntyy soluvälitilaan ja kulkeutuu passiivisesti ruuansulatuskanavaan limakalvon tiiviiden liitosten kautta, vaikka epiteelissä ei olisikaan vaurioita. Tulehdusvälittäjäaineiden vapautuminen vaikuttaa verisuoniston läpäisevyyteen ja aiheuttaa siten nesteen poistumista kudoksiin esimerkiksi eosinofiilissä suolistosairauksissa. Myös voimakas ja laaja tulehdusprosessi itsessään aiheuttaa hypoproteinemiaa. Proteiineja menetetään suolen onteloon myös limakalvon eroosoiden ja ulseroiden eli syvien ja pinnallisten haavaumien kautta. Vakavassa PLE:ssä proteiineja menetetään kaikilla edellä mainituilla mekanismeilla (katsauksessa Craven ja Washabau 2019).

2.2 Etiologia ja patogeneesi

PLE-käsite pitää sisällään sekalaisen ryhmän sairauksia, joissa plasman proteiineja menetetään suolen onteloon. Mikä tahansa tarpeeksi vakava suolistosairaus voi johtaa proteiinien menetykseen (kirjassa Hall 2013). Yleisimpiä PLE:n taustasairauksia ovat krooninen enteropatia, lymfangiektasia sekä suoliston lymfooma (kirjassa Hall ja Day 2017). Lisäksi oireyhtymän taustalla voi olla parasiitti-, bakteri-, virus-, tai sieni-infektio, kryptavauriot tai ruoka-aineyliherkkyys (katsauksessa Craven ja Washabau 2019), muut suoliston kasvaimet, krooninen intussusseptio tai suoliston haavaumia (kirjassa Hall ja Day 2017). Suoliston dysbioosin eli mikrobiston epätasapainon osuutta PLE:n synnyssä ei vielä tiedetä (katsauksessa Craven ja Washabau 2019).

2.2.1 Infektiot

2.2.1.1 Parasiitit

Koirien massiivinen piiska- tai hakamatotartunta voi olla PLE:n taustalla (Jacobs ym. 1990, Lane ym.1999, kirjassa Saari ym. 2016). Jacobsin (1990) tutkimuksessa koirilla todettu krooninen enteropatia todennäköisesti johtui yliherkkyysoireista parasiittien antigeeneja vastaan, mutta on myös mahdollista, että koirat saivat parasiitti-infektion kroonisen enteropatian johdosta. Lisäksi yhdellä koiralla on raportoitu heisimadon (*Mesocestoides vogue*, toiselta nimeltään *M. corti*) aiheuttama PLE (Tamura ym. 2014). Alkueläimistä myös *Giardia* voi aiheuttaa PLE:tä (kirjassa Saari ym. 2016).

Trichuris vulpis on piiskamato, jota esiintyy ympäri maailmaa (kirjassa Taylor ym. 2007). Suomessa piiskamatoa on diagnosoitu tuontikoirilla. Piiskamadon on havaittu menestyvän etenkin kennelolosuhteissa, ja aikuisilla esiintyy tartuntoja pentuja enemmän (kirjassa Saari ym. 2016). Koira saa *T. vulpis* -tartunnan syömällä infektoituneita ulosteita. Vakava *T. vulpis* -tartunta voi aiheuttaa limakalvon hyperplasiaa eli paksuuntumista ja ulseratiivista koliittia eli haavaista paksusuolentulehdusta (Lane ym.1999). *T. vulpis* aiheuttaa suoliston limakalvon verenvuotoa ja voi siten johtaa PLE:hen (kirjassa Hall 2013).

Uncinaria spp. sekä *Ancylostoma* spp. ovat hakamatoja, jotka aiheuttavat koirille muun muassa anemiaa ja ripulia. Koira saa tartunnan syömällä infektoituneita ulosteita. Larvat voivat myös läpäistä ihon, ja lisäksi *Ancylostoma* -lajien larvat voivat siirtyä emän maidon kautta pennuille. Vakavat *Uncinaria* -tartunnat voivat aiheuttaa ohutsuolen villusatrofiaa eli nukkalisäkkeiden surkastumista sekä tulehdusreaktiota. Suolinukan vauriot voivat johtaa proteiinien menetykseen ja hypoalbuminemiaan. Muita oireita ovat ripuli, syömättömyys sekä väsymys. *Ancylostoma caninum* on tehokkaampi verenimijä kuin *Uncinaria stenocephala*, ja voimakas tartunta johtaakin usein merkittävään anemiaan etenkin pennuilla. Muita oireita voivat olla veriripuli, hengitystieoireet ja yleiskunnon heikkeneminen. Ihon läpi saatu infektio voi aiheuttaa lisäksi ihotulehduksia ja haavaumia (kirjassa Saari ym. 2016). *Uncinaria stenocephala* esiintyy Pohjois-Euroopassa ja Pohjois-Amerikassa (kirjassa Taylor ym. 2007), myös Suomessa (kirjassa Saari ym. 2016). *Ancylostoma* spp. sen sijaan esiintyy trooppisilla ja lämpimillä alueilla (kirjassa Taylor ym. 2007), ja kylmemmillä seuduilla sitä tavataan vain tuontikoirilla (kirjassa Saari ym. 2016).

Mesocestoides vogue kuuluu heisimatoihin. *M. vogue* vaatii kaksi väli-isäntää, joista ensimmäinen on niveljalkainen ja toinen yleensä lintu tai nisäkäs. Koira voi toimia joko toisena väli-isäntänä tai pääisäntänä (Tamura ym. 2014). Koira saa tartunnan syömällä toisen asteen väli-isäntiä ja niiden sisältämiä infektiivisiä kolmansia toukkamuotoja, tetrathyridiumeja. Suoliston *Mesocestoides* -infektio on tyypillisesti oireeton, mutta voi aiheuttaa ripulia, limakalvon tulehdusta ja paksuuntumista ja voi johtaa pahimmillaan PLE:hen (kirjassa Saari ym. 2016). Tetrathyridiumit voivat aiheuttaa koirille vatsakalvontulehdusta (Tamura ym. 2014), mutta usein tällöin taustalla on jokin immuunivastetta heikentävä tila, kuten pitkäaikainen kortisonilääkitys (kirjassa Saari ym. 2016). Tamuran ym. (2014) raportoiman PLE-tapauksen koiralla todettiin ohutsuolessa *M. voguen* epäkypsiä aikuismuotoja. *Mesocestoides* -lajeja esiintyy Aasiassa, Afrikassa, Euroopassa ja erityisesti läntisessä Yhdysvalloissa. Suomessa *Mesocestoides* on heisimadoista yleisin (kirjassa Saari ym. 2016).

Giardia spp. ovat alkueläimiä, jotka erittävät ulosteeseen ympäristössä hyvin säilyviä kystamuotoja. Koira saa tartunnan syömällä infektoituneita kystia. Ruuansulatuskanavassa kystarakenne hajoaa ja *Giardian* aktiiviset muodot trofotsoiitit pääsevät lisääntymään. *Giardia* voi esiintyä koirilla oireettomana, etenkin aikuisilla. Pennut ovat herkempiä saamaan tartunnan. Voimakkaassa tartunnassa on ajateltu trofotsoiittien peittävän suolen pintaa ja haittaavan siten ravintoaineiden imeytymistä, mikä johtaa suoliston bakteerien ylikasvuun ja ripulioireisiin. Myös suolinukan vaurioituminen aiheuttaa ripulioireita. Suolen epiteelisolujen välisten liitosten löystyminen puolestaan voi johtaa proteiinien menettämiseen suolistoon. Ripulin lisäksi oireita voivat olla muun muassa syömättömyys, oksentelu ja laihtuminen. *Giardiaa* esiintyy maailmanlaajuisesti, ja se on yleinen myös Suomessa (kirjassa Saari ym. 2016).

2.2.1.2 Bakteerit

Cravenin ja Washabaun (2019) katsauksen mukaan koirien PLE:tä voivat aiheuttaa klostridit, salmonella- sekä kambylobakteerit. Lanen ym. (1999) tutkimuksessa PLE:tä sairastavalla koiralla todettiin ulostenäytteessä *Clostridium perfringens* -bakteeria piiskamatotartunnan lisäksi. *C. perfringensin* antigeeneillä voi olla osuutta tulehduksellisen tai immunologisen vasteen aikaansaamisessa, mutta bakteerin osuus PLE:n aiheuttajana kyseisessä tapauksessa on kuitenkin epäselvää (Lane ym. 1999). Tyypillinen *Clostridium* -bakteerin aiheuttama oire on limainen ripuli. Salmonellaa esiintyy harvoin koirilla, mutta se voi aiheuttaa ohut- ja

paksusuolentulehdusta (kirjassa Hall 2013). *Cambylobacter jejuni* voi tunkeutua ohut- ja paksusuolen kryptiin aiheuttaen haavaista ohut- ja paksusuolentulehdusta.

Kambylobakterioosin oireita koirilla ovat muun muassa limainen ripuli ja oksentelu (Brown ym. 1999). Klostrideja sekä kambylobakteereja voi kuitenkin esiintyä myös terveiden koirien suolistossa (Hackett ja Lappin 2003).

2.2.1.2.1 Granulomatoottinen koliitti

Granulomatoottinen koliitti eli paksusuolentulehdus on pääosin boksereilla esiintyvä kroonisen enteropatian muoto, mutta sairautta esiintyy myös muilla roduilla (kirjassa Hall 2017). Granulomatoottisen koliitin ajateltiin aikaisemmin olevan idiopaattinen eli tuntemattomasta syystä johtuva immuunivälitteinen sairaus, mutta Mansfieldin (2009) tutkimuksessa havaittiin, että sairaudella onkin infektiivinen tausta; paksusuolen limakalvolla sekä makrofageissa todettiin invasiivista *Escherichia Coli* -bakteeria. Sairauden tarkkaa patogeneesia ei kuitenkaan vielä tiedetä (Mansfield ym. 2009, Craven ym. 2011).

Granulomatoottinen koliitti tunnetaan myös nimellä histiosyyttinen ulseratiivinen koliitti (Mansfield ym. 2009). Granulomatoottinen koliitti aiheuttaa koirille hypoalbuminemiaa verenvuodon, proteiinien tihkumisen ja tulehduksen takia (Craven ym. 2011). Tyypillisiä histologisia muutoksia ovat makrofagien kertyminen paksusuolen limakalvoon ja limakalvon ulseraatio (Mansfield ym. 2009). Sairaus ilmenee yleensä alle kaksivuotiailla koirilla ripulina, veriripulina ja ulostuspakkona (kirjassa Hall 2017).

2.2.1.3 Virukset

Parvoviruksen aiheuttama enteriitti voi olla koirien PLE:n taustalla (katsauksessa Craven ja Washabau 2019). Parvovirus vaurioittaa suolen läpäisyestettä ja aiheuttaa suolen kryptien nekroosia eli kuolioitumista sekä villustuhoa. Vakavasti vaurioitunut suolen läpäisyeste voi lisätä immunologisten sairauksien riskiä myöhemmällä iällä (Kilian ym. 2018). Kilianin ym. (2018) tutkimuksen mukaan koirilla, joilla on pentuna ollut parvovirusinfektio, on huomattavasti suurentunut riski sairastua kroonisiin maha-suolikanavan sairauksiin.

2.2.1.4 Sienet

PLE:n taustalla voi olla myös sieni-infektio, kuten histoplasmoosi tai pythioosi (Mitchell ja Stark 1980, Brömel ja Sykes 2005, Berryessa ym. 2008). Histoplasmoosi on *Histoplasma capsulatum*in aiheuttama sieni-infektio, joka vaikuttaa koirilla ruuansulatuskanavaan,

hengitysteihin tai retikuloendotelialiaali-järjestelmään eli immuunijärjestelmään (Mitchell ja Stark 1980). Tyypillisimmät oireet ovat laihtuminen, krooninen ripuli, kuume, anemia, hypoproteinemia, meleena eli musta uloste, hengitystieoireet sekä suurentuneet imusolmukkeet (Mitchell ja Stark 1980, Brömel ja Sykes 2005). Histoplasmoosi aiheuttaa suoliston limakalvolle haavaisia muutoksia ja limakalvo voi paksuuntua. Sitä esiintyy endeemisenä Yhdysvalloissa, mutta myös muualla lauhkeilla ja subtrooppisilla alueilla. Koira saa tartunnan hengittämällä sienien itiöitä (katsauksessa Brömel ja Sykes 2005).

Pythioosi on *Pythium insidiosum* aiheuttama sieni-infektio, joka aiheuttaa koiralle ruuansulatuskanava- tai ihovaurioita. Pythioosi aiheuttaa ruuansulatuskanavaan haavaumia, ja tyypillisimmät oireet ovat oksentelu, ripuli ja laihtuminen. Se aiheuttaa myös hypoalbuminemiaa, hypoglobulinemiaa eli veren matalaa globuliinipitoisuutta sekä anemiaa. Pythioosia esiintyy trooppisilla ja subtrooppisilla alueilla, kuten Aasiassa, Australiassa ja Etelä-Amerikassa, mutta myös muun muassa Yhdysvalloissa (Berryessa ym. 2008).

2.2.2 Krooninen enteropatia

Krooninen enteropatia (chronic enteropathy, CE) on yksi yleisimmistä PLE:n taustalla olevista sairauksista koirilla (katsauksessa Craven ja Washabau 2019). CE:n oireita ovat yli kolme viikkoa kestäneet oksentelu, ripuli, vatsakipu, laihtuminen ja pahoinvointi (katsauksessa Dandrieux 2016). Lymfoplasmasytäärinen enteropatia (LPE) on CE:n yleisin histologinen ilmentymä, jossa nähdään lisääntynyt määrä lymfosyyttejä ja plasmasoluja. Kohtalainen tai voimakas LPE on usein yhdistetty PLE:hen (kirjassa Hall ja Day 2017). Eosinofiilisessa enteropatiassa puolestaan esiintyy vallitsevasti eosinofiilejä, minkä taustalla voi olla immunologinen vaste ruoka-aineisiin tai parasiitteihin. Neutrofiilisessä enteropatiassa lisääntynyt neutrofiilien määrä antaa viitteitä bakteeri-infektiosta tai nekroosista. Granulomatoottisessa enteropatiassa lisääntynyt makrofagien määrä voi kertoa sieni-infektiosta tai invasiivisesta bakteeri-infektiosta (katsauksessa Simpson ja Jergens 2011, kirjassa Hall ja Day 2017). Neutrofiilinen ja granulomatoottinen enteropatia ovat harvinaisia CE:n muotoja koirilla (kirjassa Hall ja Day 2017).

CE:n etiologian taustalla oletetaan, että ruuan komponentit, ympäristötekijät ja mikrobisto laukaisevat idiopaattisen tulehdusvasteen (katsauksessa Dandrieux 2016). Bakteeri- ja ruoka-antigeenien lisäksi tulehduksen taustalla ajatellaan olevan suoliston immuunijärjestelmän toimintahäiriöitä (katsauksessa Albert 1999, katsauksessa Simpson ja Jergens 2011). PLE:ssä

CE aiheuttaa proteiinien menetystä tiiviiden liitosten kautta limakalvon tulehdusreaktion takia. Myös vakava ja laaja tulehdusprosessi itsessään aiheuttaa hypoproteinemiaa (katsauksessa Craven ja Washabau 2019).

CE voidaan jakaa hoitovasteen mukaan neljään alaluokkaan: ruokavalioon vastaava enteropatia (food-responsive enteropathy, FRE), antibiootteihin vastaava enteropatia (antibiotic-responsive enteropathy, ARE), immunosuppressiivisiin lääkkeisiin vastaava enteropatia (immunosuppressant-responsive enteropathy, IRE) ja hoitoon vastaamaton enteropatia (non-responsive enteropathy, NRE) (katsauksessa Dandrieux 2016). Myös koirilla kroonisesta enteropatiasta on aiemmin käytetty termiä IBD, mutta Dandrieuxin (2016) mukaan termi krooninen enteropatia kuvaa sairautta paremmin. Vaikka koirien CE:n etiologian oletetaan olevan samanlainen kuin ihmisten IBD:n, poikkeavat niiden hoidot merkittävästi toisistaan. Ihmisten IBD:n hoidossa käytetään lähes poikkeuksetta immunosuppressiivisia lääkkeitä, kun taas valtaosa koirista selviää pelkällä ruokavalion muutoksella. Lisäksi ihmisten IBD vaatii usein kirurgista leikkausta, mikä on koirilla erittäin harvinaista. Mikäli koirilla käytetään termiä IBD, merkitsee se sitä, että koepaloissa on todettu tulehdusmuutoksia ja että ruokavalio- ja antibioottihoitokokeilu on epäonnistunut ja tarvitaan immunosuppressiivista lääkitystä. Siksi termin IBD käyttäminen koirilla voi olla harhaanjohtavaa. Kroonisen enteropatia-termin käyttämisen etuja on, että sitä voidaan käyttää koirilla, joilla oletetaan olevan suolistotulehdus, mutta tarkempaa diagnostiikkaa ei ole tehty (katsauksessa Dandrieux 2016).

2.2.3 Ruoka-aineyliherkkyys

Ruoka-aineyliherkkyden on todettu aiheuttavan koirille eriasteisia suolistosairauksia, mukaan lukien PLE:tä. Ruoka-aineyliherkkyden diagnosoimisessa käytetään usein eliminaatiodieettiä, jossa koiraa ruokitaan ensin allergisoimattomalla ruoalla tietty aika, jonka jälkeen koiraa provosoidaan alkuperäisellä ruoalla, jonka oletetaan aiheuttavan allergiaoireita (Vaden ym. 2000). Vadenin ym. (2000) tutkimuksessa havaittiin seerumin albumiinin merkittävää laskua provokaatiodieetin jälkeen. Tämä johtuu luultavammin proteiinien menetyksestä suoliston kautta mutta myös rajoitetusta proteiinin saannista dieetin takia. Tutkimuksessa todettiin myös merkittävä alfa1-proteinaasi-inhibiittorin nousu provokaatiodieetin aikana, mikä voisi kertoa taustalla olevasta suoliston proteiinien menetyksestä. Koirien ruoka-aineyliherkkyden taustalla oletetaan olevan tyypin 1 yliherkkyysreaktio eli IgE-välitteinen reaktio allergeeneja kohtaan (Day 2005). Myös

viivästyneet tyypin 2 ja 4 yliherkkyysoireet voivat olla osallisena allergian synnyssä. Tarkkaa patogeneesiä ei tunneta (Allenspach ym. 2006).

2.2.4 Kryptavauriot

Ohutsuolen kryptien vauriot on useissa tutkimuksissa yhdistetty PLE:hen (Willard ym. 2000, Willard ym. 2003, Simmerson ym. 2014). Kryptavaurioiden tarkkaa etiologiaa PLE:ssä ei kuitenkaan tiedetä. Suuret määrät laajentuneita kryptia voivat joko aiheuttaa suoraan PLE:tä ilman taustalla olevaa suolistosairautta, tai ne voivat olla limakalvon reaktio muuhun suolistovaurioon, joka aiheuttaa proteiinien menetystä. On myös mahdollista, että kryptavauriot ovat vain satunnaisia löydöksiä, jotka ovat merkinä muusta ei-spesifisestä suolistovauriosta (Willard ym. 2000). Yorkshirenterriereillä on tutkittu bakteerien osuutta kryptavaurioiden esiintymisessä eikä bakteerien esiintymistä havaittu kyseisessä tutkimuksessa (Craven ym. 2009). Ei kuitenkaan tiedetä, esiintyykö bakteereita muilla roduilla (katsauksessa Dandrieux 2016).

2.2.5 Lymfangiektasia

Imusuonisto muodostaa laajan nesteenpoistojärjestelmän. Imusuonisto huolehtii solunulkoisen nesteen homeostaasista eli tasapainosta, rasvan imeytymisestä ja kulkeutumisesta sekä immuunijärjestelmän toiminnasta. Imuhiussuonet kuljettavat solunulkoisen nesteen laskimoihin ja huolehtivat siten elimistön hydrostaattisesta paineesta eli nesteessä vallitsevasta paineesta ja onkoottisesta paineesta. Imusuonistolla on myös tärkeä tehtävä soluvälitilan tulehdusreaktioiden selvittämisessä ja se toimii antigeenien ja imusolujen pääkanavana immuunipuolustuksessa (katsauksessa Craven ja Washabau 2019).

Lymfangiektasia on tila, jossa imusuonet ovat laajentuneet. Imukudoksen tukos ja imusuonten repeäminen aiheuttavat imunesteen vuotamisen suolen seinämän villuksista suolen onteloon. Tästä seuraa hypoproteinemiamia, sillä imuneste sisältää paljon proteiineja (Kull ym. 2001). Hypoproteinemian lisäksi lymfangiektasia lisää solujen välistä läpäisevyyttä sekä hydrostaattista painetta ja heikentää aineiden imeytymistä limakalvon läpi (katsauksessa Peterson ja Willard 2003). Koirilla voi esiintyä myös lymfopeniamia eli veren matalaa lymfosyyttipitoisuutta, joka voi johtaa immuunipuutokseen ja sitä kautta lisääntyneeseen tulehdus- tai kasvainriskiin (kirjassa Hall ja Day 2017). Lymfangiektasian yhteydessä

tavataan usein myös hypokolesterolemiaa eli veren matalaa kolesterolipitoisuutta (Kull ym. 2001, kirjassa Hall ja Day 2017).

Lymfangiektasian tyypillisimmät oireet ovat ripuli, oksentelu, laihtuminen ja ruokahaluttomuus. Lymfangiektasiaa on koirilla sekä primaarina että sekundaarisena sairautena (Kull ym. 2001). Primaari sairaus on kuitenkin koirilla suhteellisen harvinainen (katsauksessa Craven ja Washabau 2019). Geneettistä alttiutta sairauteen on todettu yorkshirenterriereillä, (Simmerson ym. 2014), lunnikoirilla, (Berghoff ym. 2007) sekä vehnäterriereillä (Littman ym. 2000). Usein primaari lymfangiektasia on idiopaattista eli sen etiologiaa ei tiedetä. On myös olemassa synnynnäistä lymfangiektasiaa, jossa koiralla on liian vähän imusuonia ylläpitääkseen riittävää imunesteen virtausta (Kull ym. 2001). Sekundaarisena lymfangiektasiaa esiintyy usein kroonisten enteropatioiden yhteydessä. Tällöin tiiviit tulehdussolukertymät voivat tukkia imusuoniston tai hidastaa imunesteen virtausta (katsauksessa Craven ja Washabau 2019). Muita tukoksen aiheuttajia voivat olla kasvainmassat, lipogranuloomat tai kohonnut laskimoverenpaine esimerkiksi kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan seurauksena (Kull ym. 2001).

2.2.6 Suoliston kasvaimet

2.2.6.1 Suoliston lymfooma

Lymfooma on pahanlaatuinen imukudoksen kasvainsairaus, jossa lymfosyyttien eli imusolujen määrä lisääntyy (Couto ym. 2018). Viidestä seitsemään prosenttia koirien lymfoomista ovat mahasuolikanavan lymfoomia (Lane ym. 2018). Suurin osa koirien mahasuolikanavan lymfoomista vaikuttavat ainoastaan ruuansulatuskanavan alueella, mutta pienellä osalla niiden on havaittu levinneen multisentrisiksi eli yleistyneeksi lymfoomaksi (Couto ym. 2018, Lane ym. 2018). Koirien suolistolymfooma on pääosin lähtöisin T-lymfosyyteistä ja se jaetaan suurisoluisen ja pienisoluisen lymfoomaan (Couto ym. 2018, Lane ym. 2018, Matsumoto ym. 2018, Matsumoto ym. 2019). T-lymfosyyttiperäisen suolistolymfooman patogeneesiä ei vielä tunneta (Matsumoto ym. 2019). Geneettistä taipumusta ruuansulatuskanavan lymfoomaan on havaittu boksereilla, shar peilla sekä shiba inuilla (Matsumoto ym. 2018).

Suurimmassa osassa tutkimuksista suurisoluisen lymfooman on havaittu olevan koirilla yleisempi kuin pienisoluisen lymfooman (Lane ym. 2018). Suurisoluisen lymfooma on

aggressiivisempi, ja sillä on huonompi ennuste kuin pienisoluisella lymfoomalla. Pienisoluisen lymfooman on havaittu olevan hitaasti etenevä ja on viitteitä siitä, että pienisoluisen lymfooma voisi ajan myötä kehittyä suurisoluiseksi lymfoomaksi (Couto ym. 2018, Matsumoto ym. 2019). On myös mahdollista, että pienisoluisen lymfooma voisi saada alkunsa tulehduksesta (Matsumoto ym. 2019), sillä joillain ruuansulatuskanavan lymfooma-diagnoosin saaneilla koirilla on aiemmin diagnosoitu krooninen enteropatia (Couto ym. 1989). On kuitenkin mahdollista, että kyseisillä koirilla on ollut molemmat sairaudet yhtä aikaa tai koirilla on ollut väärä diagnoosi (Couto ym. 1989), sillä pienisoluisen lymfooman erottaminen lymfoplasmasytäarisestä enteropatiasta on hankalaa (Maeda ym. 2017). Pienisoluisen lymfooma ja krooninen enteropatia voivat näyttää histopatologisen tutkimuksen hematoksyliini-eosiinivärjäyksessä eli HE-värjäyksessä samanlaisilta, minkä takia usein näiden erottamiseen toisistaan tarvitaan immunohistokemiallista tutkimusta (IHC) sekä klonalisuuden tutkimista PCR for antigen receptor rearrangements (PARR)-menetelmällä (Couto ym. 2018).

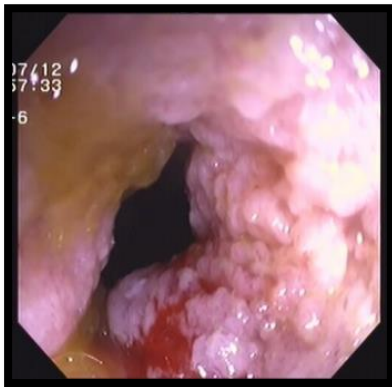
Hypoalbuminemia on havaittu olevan yleistä ruuansulatuskanavan lymfoomaa sairastavilla koirilla (Couto ym. 1989, Couto ym. 2018, Lane ym. 2018). Proteiineja menetetään vaurioituneen suolen seinämän kautta suolen onteloon (Couto ym. 2018). Lanen ym. (2018) tutkimuksessa havaittiin hypoalbuminemiaa 50 prosentilla pienisoluista lymfoomaa sairastavista koirista, minkä takia kyseinen sairaus on tärkeää ottaa huomioon PLE:n diagnosoinnissa.

2.2.6.2 Suoliston karsinomat

Myös suoliston karsinomat voivat aiheuttaa PLE:tä esimerkiksi ulseroituneen limakalvon vuoksi (katsauksessa Peterson ja Willard 2003). Suoliston karsinomia esiintyy koirilla useammin paksusuolella kuin ohutsuolessa (Willard 2012, Shales 2015). Ohutsuolen karsinomat muodostavat yksittäisiä massoja suolistoon (kuva 2), ja niillä on taipumusta levitä paikallisiin imusolmukkeisiin. Paksusuolen karsinomia puolestaan esiintyy pääosin peräsuolella (kuva 3). Ohutsuolen karsinoma aiheuttaa tyypillisimmin painonlaskua, oksentelua, ripulia, verenvuotoa ja tukoksia, kun taas paksusuolen karsinoman oireita ovat muun muassa verinen uloste ja ulostuspakko. Geneettistä alttiutta suoliston karsinomiin on havaittu saksanpaimenkoirilla (Willard 2012).



Kuva 2. Tähystyskuva ohutsuolen karsinoomasta koiralla.



Kuva 3. Tähystyskuva paksusuolen karsinoomasta koiralla.

2.2.6.3 Suoliston mesenkymaaliset kasvaimet

Suoliston mesenkymaaliset kasvaimet, kuten leiomyoomat, leiomyosarkoomat ja stromaaliset kasvaimet ovat sidekudoksen kasvaimia, jotka usein muodostavat selkeän massan iäkkään koiran mahalaukkuun tai suolistoon (kirjassa Willard 2020). Kasvaimet aiheuttavat anemiaa ja verenvuotoa ulseraatioiden takia (Willard 2012). Leiomyosarkooma on koirien toiseksi yleisin suolistokasvain. Moni leiomyosarkooma on kuitenkin luokiteltu lähiaikoina uudelleen stromaaliseksi kasvaimiksi, jotka ovat peräisin suoliston cajalin soluista eivätkä sileästä lihaksesta, kuten leiomyosarkoomat ja leiomyoomat (Shales 2015).

2.2.7 Krooninen intussusseptio

Intussusseptio eli suolentuppeuma on tila, jossa suolenosa työntyy vierekkäisen suolenosan sisään. Intussusseptio voi esiintyä missä tahansa suolikanavassa, mutta yleisemmin suoli tuppeutuu ileumin eli sykkyräsuolen ja koolonin eli paksusuolen liitoksessa. Yleisin syy tuppeumalle on akuutti suolistosairaus. Taustalla voi olla muun muassa suoliston parasiitti- tai parvovirusinfektio tai lineaarinen vierasesine (Rallis ym. 2000). Kroonista intussusseptiota esiintyy etenkin nuorilla eläimillä, jotka eivät ole parantuneet akuutista suolistosairaudesta

odotetusti. Intussusceptio on siten yksi tärkeistä nuorten koirien PLE:n aiheuttajista. Limakalvon kongestion eli verentungoksen takia koirat menettävät proteiineja ja kärsivät hypoproteinemiasta ja ripulista (katsauksessa Willard 2015).

2.2.8 Suoliston ulseraatiot ja eroosiot

Suoliston ulseraatioita ja eroosioita esiintyy, kun limakalvon suojamuuri pettää. Tästä seuraa verenvuotoa, anemiaa ja hypoproteinemiaa. Yleisin syy koirien suoliston ulseroille ovat tulehduskipulääkkeet, sillä ne estävät prostaglandiinisynteesiä, vähentävät limakalvon verenvirtausta ja limantuotantoa. Myös maksasairaus, kortikosteroidien käyttö, krooninen enteropatia, mastsolukasvaimet, gastrinoomat sekä lymfooma ja karsinooma ovat yleisiä syitä koirien ohutsuolen ulseraatioille (Stanton ja Bright 1989).

2.2.9 Suoliston dysbioosi

Suoliston mikrobiomin osuutta PLE:n patologiassa ei vielä tunneta. On kuitenkin havaittu, että dysbioosilla eli suoliston mikrobiston epätasapainolla olisi yhteyksiä kroonisen enteropatian patofysiologian kanssa (katsauksessa Craven ja Washabau 2019). Kroonisesta enteropatiasta kärsivillä koirilla on havaittu muutoksia suoliston mikrobiomissa. Tutkimuksissa firmikuutti- ja bakteroidibakteerien määrä ulosteessa väheni, kun taas gramnegatiivisten proteobakteerien ja etenkin enterobakteerien määrä lisääntyi (Suchodolski ym. 2012, Honneffer ym. 2014). Omatsun ym. (2018) tutkimuksessa havaittiin PLE:tä sairastavan koiran mikrobiomin koostumuksen muuttuvan annetun steroidihoidon myötä suhteessa seerumin albumiinitasoon; ennen hoitoa proteobakteereita oli valtaosa ja suoliston mikrobiomin monimuotoisuus oli alhainen. Hoidon jälkeen mikrobiomin monimuotoisuus kasvoi, seerumin albumiinipitoisuus normalisoitui ja firmikuutit palasivat valtabakteeriksi.

2.3 Komplikaatiot

2.3.1 Edeema, askites ja pleuran effuusio

Hypoalbuminemia voi aiheuttaa edeemia eli nesteen kertymistä kudoksiin, askitesta eli nesteen kertymistä vatsaonteloon sekä pleuran effuusiota eli nesteen kertymistä keuhkopussiin. Nesteen poistuminen verisuonista johtuu kasvaneesta hydrostaattisesta paineesta tai pienentyneestä onkoottisesta paineesta. Hypoalbuminemian seurauksia havaitaan yleensä vasta, kun seerumin albumiinkonsentraatio on alle 20 g/l (< 0,3 mmol/l) (Conner

2017). Vatsaontelon ja rintaontelon vapaa neste on tyypiltään transudaattia (Willard ym. 2000). Transudaattineste on kirkasta, vähäproteiinista ja ominaispainoltaan laimeaa ja se sisältää vähän tumallisia soluja (kirjassa Mansfield 2013). Pitkään jatkuessa effuusio voi kehittyä modifioituksi transudaatiksi (Spillmann, henkilökohtainen tiedonanto 2021).

2.3.2 Tromboembolismi

PLE:tä sairastavilla koirilla on todettu olevan suurentunut tromboembolismi- eli veritulppariski (Goodwin ym. 2011, Jacinto ym. 2016). Trombi eli veritulppa voi kehittyä henkeä uhkaavaksi emboliaksi eli alkuperäiseltä paikaltaan irronneeksi veritulpaksi, joka kulkeutuu verenkierron mukana ja jää kiinni verisuonen ahtaaseen kohtaan esimerkiksi keuhkoissa tai sydämessä (kirjassa Ware ja Ward 2020). Hyperkoagulaation eli veren liiallisen hyytymisen on havaittu olevan yleistä PLE:tä sairastavilla koirilla, ja sen oletetaan olevan veritulpan kehittymisen taustalla. PLE:ssä hyperkoagulaatio voi johtua antitrombiinin liiallisesta menetyksestä suolistoon. Lisäksi samanaikainen tulehdusreaktio sekä trombosytoosi eli verihiutaleiden liian suuri määrä voivat edistää hyperkoagulaatiota (Goodwin ym. 2011). Tromboembolismien syntymekanismi ei kuitenkaan ole täysin selvillä. Antitrombiinin puutteen ja tulehdusreaktion lisäksi sen taustalla oletetaan olevan verihiutaleiden hyperaggregaatiota eli liiallista kasautumista, veren kohonnutta fibrinogeenipitoisuutta sekä K-vitamiinin imeytymisen häiriötä (katsauksessa Craven ja Washabau 2019). Lisäksi kortikosteroidien ja keskuslaskimokatetrien käyttö lisäävät tromboembolismien riskiä (Jacinto ym. 2016).

Jacinton ym. (2016) tutkimuksessa PLE:tä sairastavilla koirilla todettiin veritulppaa keuhkoissa, pernalaskimossa sekä aortassa. Kaikilla koirilla todettiin seerumin kobalamiini- eli B12-vitamiinikonsentraation olevan lievästi alhainen. Kobalamiinin ja folaatin eli B9-vitamiinin puute voi johtaa homokysteiinin määrän nousuun, jonka on todettu ihmisillä olevan tromboosin riskitekijä (Jacinto ym. 2016). Sen sijaan Toressonin ym. (2019) tutkimuksessa koirilla ei todettu selvää yhteyttä hypokobalaminemian ja hyperhomokystenemian välillä. Kuitenkin perinnöllistä kobalamiinin imeytymishäiriötä sairastavilla koirilla on todettu kohonneita seerumin homokysteiinipitoisuuksia (Toresson ym. 2019). PLE:tä sairastavalla koirilla on todettu veritulppaa myös porttilaskimossa (Sakamoto ym. 2020).

2.3.3 Hypokalsemia, hypomagnesemia

Yorkshirenterriereillä on havaittu kohonnut riski hypokalsemialle ja hypomagnesemialle eli matalille veren kalsium- ja magnesiumpitoisuuksille PLE:n yhteydessä (Kimmel ym. 2000). Hypokalsemiaa on kuitenkin havaittu myös muilla roduilla (Bush ym. 2001, Mellanby ym. 2005). Hypokalsemia ja hypomagnesemia voivat aiheuttaa koirille tärinää ja neuromuskulaarisia eli hermoihin ja lihaksiin liittyviä kohtauksia (Kimmel ym. 2000). Nämä elektrolyyttihäiriöt johtuvat todennäköisesti huonosta imeytyvyydestä ja kalsiumin ja magnesiumin karkaamisesta suolen onteloon (Bush ym. 2001). Lisäksi lisääntynyt ruuansulatuskanavan läpäisevyys ja muutokset D-vitamiinin ja parathormonin aineenvaihdunnassa voivat olla hypomagnesemian taustalla (Kimmel ym. 2000). D-vitamiinin puutos voi myös olla yhteydessä hypokalsemiaan (Bush ym. 2001). Mellanbyn ym. (2005) tutkimuksessa havaittiin kahdella PLE:tä sairastavalla koiralla alentunut kokonais- ja ionisoitunut kalsiumpitoisuus, alentunut D-vitamiinipitoisuus sekä suurentunut seerumin parathormonipitoisuus. D-vitamiinin imeytymishäiriö on voinut johtaa ionisoituneen kalsiumin puutokseen ja sekundääriseen hyperparatyroidismiin (Mellanby ym. 2005). Myös muissa tutkimuksissa on havaittu D-vitamiinin puutoksen olevan yhteydessä koirien krooniseen enteropatiaan ja heikentävän PLE:n ennustetta (Titmarsh ym. 2015, Allenspach ym. 2017).

2.3.4 Tryptofaanin puutos

Koirien PLE:n yhteydessä on havaittu matalia seerumin tryptofaanipitoisuuksia (Kathrani ym. 2018). Tryptofaani on ravinnosta saatava välttämätön aminohappo, jolla on tärkeä tehtävä proteiinisynteesissä. Tryptofaanin aineenvaihduntatuotteiden on lisäksi havaittu vähentävän suolen limakalvon vaurioita. Täten PLE:tä sairastavilla koirilla pienentynyt seerumin tryptofaanipitoisuus saattaa pahentaa suolistotulehdusta (Kathrani ym. 2019a). Tutkimustulokset viittaavat siihen, että pienentyneet tryptofaanipitoisuudet PLE:tä sairastavilla koirilla johtuvat lisääntyneestä indoleamiini-pyrroli 2,3-dioksygenaasi-1 (IDO-1) -entsyymin ilmentymisestä ja kiihtyneestä tryptofaanin kataboliasta. IDO-1-entsyymin on synnynnäisen immuunipuolustuksen solujen ilmentämä entsyymin, joka edistää immuunivastetta. Lisäksi IDO-1-entsyymin on tärkeässä osassa tryptofaanin muuttamisessa kynureniiniksi (Kathrani ym. 2019a). Kathranin ym. 2018 tutkimuksessa osoitettiin lisäksi alhaisen tryptofaanipitoisuuden korreloivan hypoalbuminemian kanssa ja voisi siten toimia PLE:n negatiivisena ennustetekijänä.

2.4 Signalmentti

2.4.1 Ikä ja sukupuoli

PLE voi kehittyä minkä ikäiselle koiralle tahansa sukupuoleen katsomatta (kirjassa Willard 2020). PLE:n on kuitenkin todettu olevan yleisempää aikuisilla uroksilla (Gianella ym. 2017). Simmersonin ym. (2014) tutkimuksessa puolestaan yorkshirenterrierinartut olivat yliedustettuina uroksiin verrattuna. PLE:tä esiintyy kaikenkokoisilla koirilla (Gianella ym. 2017).

2.4.2 Rotu

PLE:n on havaittu olevan yleisempää tietyillä roduilla, kuten yorkshirenterriereillä, vehnänterriereillä, basenjeilla ja lunnikoirilla (Kimmel ym. 2000, Littman ym. 2000, Willard ym. 2000, Berghoff ym. 2007). Kullin ym. (2001) tutkimuksessa havaittiin PLE:tä myös labradorinnoutajalla, mäyräkoiralla, rottweilerilla, shar peilla, saksanpaimenkoiralla sekä villakoiralla. Yorkshirenterriereillä PLE:n taustalla on usein lymfangiektasia tai lymfoplasmasytäärinen enteriitti (Kimmel ym. 2000). Vehnänterriereillä esiintyy perinnöllistä PLE:tä joko yksinään tai yhdistettynä proteiinihukkaa aiheuttavaan munuaissairauteen (protein-losing nephropathy, PLN). Usein sairauden taustalla on todettu ruoka-aineyleihkerkkyyttä (Littman ym. 2000). Shar peilla on todettu kobalamiinin eli B12-vitamiinin puutetta, joka johtaa proteiinien menetykseen (Simpson ja Jergens 2011). Lunnikoirien PLE:n taustalla on usein lymfangiektasia (Berghoff ym. 2007). Saksanpaimenkoirilla puolestaan on todettu antibiootteihin vastaavaa enteropatiaa ja boksereilla granulomatoottista koliittia (Simpson ja Jergens 2011).

2.5 Kliininen kuva

PLE:n oireet riippuvat alla olevan sairauden vakavuudesta ja kestosta sekä siitä, mikä osa suolistoa on vahingoittunut. PLE:n yleisimmät oireet ovat krooninen jaksoittainen ripuli ja laihtuminen (katsauksessa Peterson ja Willard 2003). Myös satunnainen oksentelu, ruokahaluttomuus ja uupuneisuus ovat yleisiä oireita PLE:tä sairastavilla koirilla (Kull ym. 2001, Rodríguez-Alarcón ym. 2012). Joillain koirilla esiintyy myös lisääntynyttä juomista (Simmerson ym. 2014, Barman ym. 2018) sekä meleena (Simmerson ym. 2014). Joillain koirilla ei ole mitään oireita ja PLE huomataan sattumalta veriarvoista terveystarkastuksessa (katsauksessa Willard 2015).

Laajentunut vatsa, vatsaontelon kipu sekä elimistön kuivumistila ovat yleisiä löydöksiä kliinisessä yleistutkimuksessa (Kull ym. 2001, Simmerson ym. 2014). Vatsa on laajentunut sinne kertyneen nesteen takia, ja askitesta tavataan usein vasta vakavassa hypoproteinemiassa (Conner 2017). Lisäksi PLE:stä kärsivillä koirilla voidaan havaita dyspneaa eli hengenahdistusta (Simmerson ym. 2014, katsauksessa Craven ja Washabau 2019), joka voi johtua esimerkiksi veritulpasta, nesteen kertymisestä rintaonteloon tai keuhkoihin (katsauksessa Peterson ja Willard 2003) tai merkittävästä askiteksesta, joka painaa palleaa kasaan (kirjassa Hall 2013). Yleistutkimuksessa voidaan havaita myös lihasköyhyyttä ja turkin laadun muutoksia (Simmerson ym. 2014, Barman ym. 2018).

2.6 Erotusdiagnoosit

Hypoproteinemiaa voi PLE:n lisäksi aiheuttaa proteiinihukkaa aiheuttava munuaissairaus (protein losing nephropathy, PLN), maksan vajaatoiminta sekä ihovauriot. Siksi onkin tärkeää poissulkea nämä sairaudet PLE:tä diagnosoitaessa (katsauksessa Willard 2015). Lyngbyn ja Sellonin (2016) tutkimuksessa osoitettiin myös hypoadrenokortisismien eli lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan voivan aiheuttaa PLE:n kaltaisia oireita ja hypoalbuminemiaa. Hypoalbuminemiaa voi aiheuttaa myös lyhytsuolioireyhtymä (Kouti ym. 2006).

2.6.1 Proteiinihukkaa aiheuttava munuaissairaus

PLN on oireyhtymä, jossa proteiineja menetetään munuaisten glomeruluksen eli hiussuonikeräsen kautta virtsaan. Koirien PLN:n taustalla on usein jokin glomerulaarinen sairaus, kuten immuunivälitteinen glomerulonefriitti eli munuaiskeräsen tulehdus, reaktiivinen amyloidoosi tai glomeruloskleroosi (katsauksessa Littman 2011). Proteinuria eli proteiinihukka virtsaan on tyypillinen löydös glomerulaarista sairautta sairastavalla koiralla. Muita oireita voivat olla laihtuminen, apaattisuus, ruokahaluttomuus ja oksentelu sekä lisääntynyt juominen ja virtsaaminen. Myös nesteen kertymistä kudoksiin sekä veritulppaa voi esiintyä. Koirat voivat myös sokeutua kohonneen verenpaineen vuoksi (kirjassa Woolcock ja Scott-Moncrieff 2020). Vehnäterriereiden on havaittu sairastavan samanaikaisesti sekä PLN:ää että PLE:tä (Littman ym. 2000).

2.6.2 Maksan vajaatoiminta

Albumiinia tuotetaan maksassa ja siksi maksan toiminnan heikentyminen voi olla hypoalbuminemian taustalla. Hypoalbuminemiaa esiintyy vasta, kun toimivista maksasoluista

on menetetty noin 80 %, joten hypoalbuminemia kertoo usein vakavasta kroonisesta maksan vajaatoiminnasta. Hypoalbuminemiaa voi myös esiintyä akuutissa tulehduksellisessa maksasairauksessa, sillä albumiini on negatiivinen akuutin faasin tulehdusmarkkeri. Koirien yleisimpiin primäärisiin maksasairauksiin kuuluvat krooninen hepatiitti, kuparin kertymäsairaus, perinnöllinen portosysteeminen oikovirtaussuoni sekä lääkkeen tai myrkyin aiheuttama maksasairaus. Lisäksi koirilla esiintyy muun muassa sappiteiden sairauksia sekä infektiivisiä maksasairauksia. Kroonisen hepatiitin oireita ovat muun muassa oksentelu, ripuli, syömättömyys ja lisääntynyt juominen ja virtsaaminen. Myös ikterusta eli keltaisuutta ja askitesta voi esiintyä (kirjassa Watson 2020).

2.6.3 Ihovauriot

Proteiineja voidaan menettää myös ihon kautta. Ihovaurioiden tulee olla helposti havaittavissa ja laajoja voidakseen aiheuttaa hypoalbuminemiaa. Siksi potilaan pikainen ihon tarkastus riittää ihovaurioiden poissulkemiseksi (Willard 2015). Esimerkiksi ulkoiset palovammat sekä toksinen epidermaalinen nekrolyysi voivat aiheuttaa hypoalbuminemiaa (Throop ja Kerl 2004). Toksinen epidermaalinen nekrolyysi on koirilla harvinainen vakava ihon lääkkereaktio, jossa esiintyy muun muassa ihon laaja-alaista eroosiota ja ihon pintakerroksen kuoriutumista (Banovic ym. 2015).

2.6.4 Hypoadrenokortisismi

Primäärissä hypoadrenokortisismissa mineralokortikoideja ja glukokortikoideja eritetään lisämunuaisen kuorikerroksesta liian vähän, mikä johtaa erilaisiin ruuansulatuskanavaoireisiin ja apaattisuuteen sekä elektrolyyttimuutoksiin, kuten hyponatremiaan, hypokloremiaan ja hyperkalemiaan eli alentuneisiin natrium- ja kloridipitoisuuksiin sekä kohonneisiin kaliumpitoisuuksiin. Epätyypillisessä hypoadrenokortisismissa sen sijaan on glukokortikoidien puutos, mutta mineralokortikoideja tuotetaan normaalisti, jolloin potilaalla ei todeta elektrolyyttimuutoksia, mikä vaikeuttaa sairauden diagnosoimista.

Hypoadrenokortisismia sairastavilla koirilla todetaan usein verenkuvassa stressileukogrammin puutos eli ei havaita neutrofiliaa, eosinopeniaa eikä lymfopeniaa (kirjassa Nelson ja Maggiore 2020).

Hypoadrenokortisismi voi aiheuttaa PLE:n kaltaisia oireita, kuten hypoalbuminemiaa, hypoglykemiaa eli alhaista verensokeria sekä hypokolesterolemiaa, ja jopa askitesta, mikä voi

johtaa väärin diagnooseihin. Tämän takia hypoadrenokortisismi olisi tärkeää pitää PLE:n taustasyiden erotusdiagnoosilistalla (Lyngby ja Sellon 2016). Lisäksi Hauckin ym. (2020) tutkimuksessa havaittiin hypoadrenokortisismien esiintyvyyden olevan suurempi kroonista suolistosairautta sairastavilla koirilla verrattuna arvioituun esiintyvyyteen yleisessä populaatiossa (Kelch 1996). Siksi hypoadrenokortisismien poissulkeminen on tärkeää kroonisten suolistosairauksien diagnostiikassa (Hauck ym. 2020). Lyngbyn ja Sellonin (2016) tutkimuksessa neljällä koiralla, joiden luultiin sairastavan PLE:tä aiheuttavaa suolistosairautta, diagnosoitiin hypoadrenokortisismi. Koirien oireisiin ja löydöksiin kuuluivat muun muassa krooninen laihtuminen, meleena ja ripuli, hypoalbuminemia, anemia, hypokalsemia ja hypokolesterolemia. Kahdella koiralla oli lisäksi askitesta sekä perifeeristä edeemaa. Kaikilta koirilta puuttui verenkuvasta stressileukogrammi. Hypoadrenokortisismidiagnoosi varmistettiin ACTH-stimulaatiokokeella. Koirien oireet ja epänormaalit veriarvot paranivat matalalla fysiologisella prednisoloniannoksella, mikä tukee todennäköisyyttä, että koirien oireet olivat seurausta hoitamattomasta hypoadrenokortisismista eivätkä samanaikaisesta suolistosairaudesta.

Mikäli ruuansulatuskanavaoireisella koiralla todetaan hypoalbuminemian ja/tai hypokolesterolemian lisäksi stressileukogrammin puute, tulisi epäillä epätyypillistä hypoadrenokortisismia ja määrittää seerumin lepokortisolipitoisuus sekä suorittaa ACTH-stimulaatiokoe ennen primäärisen ruuansulatuskanavasairauden aiheuttajan selvittämistä. (Lyngby ja Sellon 2016).

2.6.5 Lyhytsuolioireyhtymä

Lyhytsuolioireyhtymä on aliravitsemustila, jossa suolisto on lyhentynyt huomattavasti, minkä takia ravintoaineet eivät imeydy kunnolla ja eläin laihtuu. Lyhytsuolioireyhtymä on usein seurausta laajasta suoliresektiosta eli suolenosan poistosta. Kuitenkin myös perinnöllistä lyhytsuolioireyhtymää on todettu koirilla (Clancy ym. 2018). Clancyn ym. (2018) tutkimuksessa todettiin perinnöllistä lyhytsuolioireyhtymää sairastavalla aliravitulla koiralla toistuvia ripulijaksoja. Koiran suolisto oli puolet oletettua lyhyempi ja suolen limakalvo oli paksuuntunut (Clancy ym. 2018). Lyhytsuolioireyhtymä voi johtaa hypoalbuminemiaan pitkittyneen aliravitsemuksen ja negatiivisen nitrogeenitasapainon vuoksi, mikä aiheuttaa potilaalle edeemaa ja askitesta (Kouti ym. 2006).

2.7 Diagnostiikka

2.7.1 Laboratoriotutkimukset

Tyypillisten oireiden ja yleistutkimuslöydösten perusteella potilaalta tutkitaan verinäytteistä seerumin biokemian perusprofiili sekä hematologia ja ulostenäyte parasiittien ja bakteerien varalta (kuva 6). Jokaiselta krooniselta ripulipotilaalta olisi syytä tutkia lisäksi haiman trypsiinientsyymi (trypsin-like immunoreactivity TLI) haiman vajaatoiminnan varalta. Myös seerumin kvantitatiivinen haimaspesifinen lipaasi haimatulehduksen varalta on syytä tutkia, mikäli potilaalla havaitaan kipua vatsan tunnustelussa (kirjassa Hall ja Day 2017). Hypoadrenokortisismia epäiltäessä tulee tutkia seerumin lepokortisolipitoisuus ja tehdä ACTH-stimulaatiokoe (Lyngby ja Sellon 2016, Hauck ym. 2020).

2.7.1.1 Seerumin biokemia

PLE:tä epäiltäessä on seerumin kokonaisproteiinipitoisuuden lisäksi tärkeää selvittää seerumin albumiinipitoisuus. Panhypoproteinemia eli pieni kokonaisproteiinipitoisuus ei ole yksinään luotettava PLE:n indikaattori, sillä monilla PLE:stä kärsivillä koirilla todetaan pienien globuliinipitoisuuksien sijaan normaalit tai jopa suurentuneet globuliinipitoisuudet (katsauksessa Peterson ja Willard 2003). Suurentuneita globuliinipitoisuuksia voivat aiheuttaa esimerkiksi sieni-infektiot, kasvainsairaudet (katsauksessa Dossin ja Lavoue 2011), ihosairaudet ja parasiitit (katsauksessa Peterson ja Willard 2003).

Maksan vajaatoiminnan poissulkemiseksi tulee tutkia sekä ateriaa edeltävä että aterian jälkeinen seerumin sappihappopitoisuus (katsauksessa Craven ja Washabau 2019). Ateriaa edeltävää määrittystä varten potilaan on täytynyt paastota 12 tuntia, ja aterian jälkeinen sappihappopitoisuus määritetään kaksi tuntia pienen aterian syömisestä (kirjassa Watson 2020). Suurentunut seerumin sappihappopitoisuus viittaa häiriöön sappihappojen erityksessä maksasta sappeen tai häiriöön sappihappojen takaisinotossa ohutsuolesta maksaan. Sappihappopitoisuuden määrittämisellä ei kuitenkaan saada selville maksasairauden tarkkaa syytä, vaan sen selvittämiseksi vaaditaan lisätutkimuksia, kuten maksan biopsiaa (kirjassa Watson 2020). Muita maksasairauteen liittyviä tiloja voivat olla suurentuneet seerumin bilirubiini- ja maksaentsyymipitoisuudet (Kull ym. 2001), mutta suurentunut bilirubiinipitoisuus voi johtua myös hemolyyisistä eli punasolujen hajoamisesta (kirjassa Watson 2020). Maksasairailta koirilla voidaan todeta myös pienentynyt ureapitoisuus, mutta

sitä on havaittu myös PLE:n yhteydessä (katsauksessa Peterson ja Willard 2003). Ruokahaluttomuus ja pidempiaikainen proteiinien rajoittunut saanti on yleisin syy pienentyneelle ureapitoisuudelle. Merkittävästi pienentynyttä ureapitoisuutta tavataan vasta vakavassa maksasairaudessa (kirjassa Watson 2020). Myös pienentynyttä kolesterolipitoisuutta voidaan todeta sekä PLE:n että maksasairauksien yhteydessä (katsauksessa Peterson ja Willard 2003).

Kroonisten enteropatioiden yhteydessä on todettu pienentyneitä kobalamiini- eli B12-vitamiinipitoisuuksia (Toresson ym. 2016, Allenspach ym. 2017, Heilmann ja Steiner 2018, Toresson ym. 2018) sekä pienentyneitä folaatti- eli B9-vitamiinipitoisuuksia (Dossin 2011, kirjassa Suchodolski 2013). Hypokobalaminemian oletetaan johtuvan imeytymishäiriöstä ileumissa eli sykkyräsuolella tai ohutsuolen dysbioosista (Heilmann ja Steiner 2018, Toresson ym. 2019). Pienentyneet folaattipitoisuudet puolestaan viittaavat jejunumin eli tyhjäsuolessa sairauteen (kirjassa Suchodolski 2013). Folaattipitoisuudet voivat olla myös suurentuneita, mikäli kroonista enteropatiaa sairastavalla koiralla on lisäksi dysbioosi (Dossin 2011). Suurentuneita folaattipitoisuuksia sekä pienentyneitä kobalamiinipitoisuuksia tavataan myös haiman vajaatoiminnassa, minkä vuoksi jokaiselta krooniselta ruuansulatuskanavapotilaalta tulisi tutkia seerumin TLI. Mikäli arvo on normaali, viittaavat epänormaalit kobalamiini- ja folaattiarvot vahvasti ohutsuolen sairauteen (kirjassa Suchodolski 2013).

Hypokalsemia ja hypomagnesemia on usein yhdistetty PLE:hen (Kimmel ym. 2000, Bush ym. 2001, Mellanby ym. 2005). Hypokalsemiaa diagnosoitaessa tulisi määrittää ionisoidun kalsiumin pitoisuus, sillä se on täsmällisempi menetelmä kuin kokonaiskalsiumpitoisuuden määrittäminen (katsauksessa Dossin ja Lavoue 2011). 40 prosenttia seerumin kalsiumista on sitoutuneena albumiinin, joten kokonaiskalsiumpitoisuus voi laskea merkittävästi hypoalbumemisilla koirilla (Berghoff ym. 2007).

2.7.1.2 Hematologia

Monilla koirilla on PLE:n yhteydessä todettu lymfopeniaa. Lymfopeniaa on havaittu etenkin lymfangiektasiaa sairastavilla koirilla (Kull ym. 2001, Rodríguez-Alarcón ym. 2012, Simmerson ym. 2014). Simmersonin ym. (2014) tutkimuksessa havaittiin verenkuvassa myös neutrofiliaa sekä anemiaa. Benvenutin ym. 2020 tuoreessa tutkimuksessa havaittiin neutrofiili/lymfosyytti -suhteen korreloivan positiivisesti koirien kroonisen enteropatian

kliinisen aktiivisuusindeksin (canine chronic enteropathy activity index, CCECAI) kanssa ja negatiivisesti seerumin kokonaisproteiinin ja albumiinin kanssa. Korkea neutrofiili/lymfosyytti -suhde yhdistettiin erityisesti PLE:hen ja lymfangiektasiaan. Parametri näyttäisi olevan lupaava biomarkkeri koirien kroonisen enteropatian vakavuuden ja paranemisennusteen arvioimisessa (Benvenuti ym. 2020).

2.7.1.3 Virtsatutkimukset

PLN:n poissulkemiseksi virtsanäytteestä tulisi tutkia virtsan proteiini/kreatiniinisuhde (kirjassa Hall ja Day 2017). Ennen virtsan proteiini/kreatiniinisuhteen määrittämistä tulee potilaalta aina ensin poissulkea virtsatietulehdus, sillä aktiivinen virtsan sedimentti voi nostaa virtsan proteiini/kreatiniinisuhdetta virheellisesti ilman taustalla olevaa glomerulaarista sairautta (katsauksessa Peterson ja Willard 2003).

2.7.1.4 Ulostetutkimukset

Mahdollinen bakteeri-infektio todetaan ulosteviljelyn avulla. Parasiitti-infektion poissulkemiseksi tutkitaan kolmena peräkkäisenä päivänä kerätyt ulostenäytteet (kirjassa Hall ja Day 2017). Ulostenäytettä kerätään noin ruokalusikallisen verran, ja näyte laitetaan puhtaaseen, tiiviiseen muovipurkkiin tai -pussiin ja säilytetään jääkaappilämpötilassa. Näytteet eivät saa jäätyä. Tutkimukset tulisi tehdä mahdollisimman tuoreesta ulosteesta (Ruokavirasto 2021).

Flotaatio-menetelmällä voidaan saada mahdollinen hakamato-, heisimato- tai piiskamatotartunta selville, mikäli tyypillisiä munia on ulosteessa runsaasti. Heisimatojen osalta flotaatio-menetelmällä voi tulla virheellinen negatiivinen tulos, mikäli heisimadon jaokkeet eivät ole hajonneet ja munia ei ole vapautunut ulosteeseen. Usein vakavassa heisimatotartunnassa havaitaan ulosteessa silmin nähtäviä jaokkeita ja diagnoosin voi varmentaa mikroskopoimalla näitä jaokkeita. Piiskamatotartunnan poissulkemiseksi ulostenäytteitä tarvitaan useita, sillä munien erityis on vaihtelevaa. Tämän takia myös piiskamadon osalta flotaatio-menetelmällä voi tulla virhenegatiivinen tulos.

Myös giardioosin diagnosoimiseksi tarvitaan useamman päivän ulostenäyte (kirjassa Saari ym 2016). Herkin menetelmä giardiakystien osoittamiseksi on immunofluoresenssimenetelmä (katsauksessa Tangtrongsup ja Scorza 2010). Suomessa immunofluoresenssimenetelmä on käytössä Ruokavirastossa. Määrittystä varten ulosteeseen tulee lisätä formaliinia. Ulostetta

kerätään kolmena peräkkäisenä päivänä samaan näytepurkkiin, johon lisätään joka kerta formaliinia suhteessa yksi teelusikka ripuliulostetta ja kolme teelusikkaa 10 % formaliinia (Ruokavirasto 2021). Yleisemmin praktiikassa käytetyt menetelmät ovat kuitenkin giardian antigeeneja mittaavat pikatestit sekä ELISA-testit. Myös PCR-menetelmää käytetään diagnostiikassa. Giardiaa voidaan havaita myös flotaatio- tai sedimentaatiomenetelmillä ja suoramikroskopoinnilla, mutta tämä vaatii tutkijalta kokemusta eikä menetelmä ole yhtä herkkä (kirjassa Saari ym. 2016). Tangtrongsupin ja Scorzan katsauksen (2010) mukaan flotaatiota tulisi pitää ensisijaisena giardian diagnosointimenetelmänä, sillä flotaatiolla pystytään samalla tunnistamaan muita mahdollisia parasiitteja. Lisätestinä suositellaan giardian antigeenien määrittämistä. PCR-menetelmää suositellaan, mikäli halutaan määrittää giardian kanta ja genotyyppi (katsauksessa Tangtrongsup ja Scorza 2010).

2.7.1.5 Tulehdusmarkkerit

2.7.1.5.1 Seerumin markkerit

Seerumin C-reaktiivinen proteiini (CRP) on akuutin faasin proteiini, jonka pitoisuuden nousu kertoo elimistön epäspesifisestä tulehdusreaktiosta (Heilmann ja Steiner 2018). CRP:n hyödyllisyydestä PLE:n diagnostiikassa ei olla yksimielisiä. Joidenkin tutkimusten mukaan CRP ei korreloi sairauden vakavuuden tai histologisten muutosten kanssa, kun taas toisissa tutkimuksissa on havaittu CRP:n vastaavan systeemisen tulehduksen aktiivisuutta (katsauksessa Craven ja Washabau 2019). CRP voi olla hyödyllinen potilaan sairauden etenemisen sekä hoidon vasteen seuraamisessa (Heilmann ja Steiner 2018).

Perinukleaariset antineutrofiiliset sytoplasmiset vasta-aineet (pANCA) ovat seerumin autovasta-aineita neutrofiilisiä granulosyyttikomponentteja vastaan, joita voidaan määrittää epäsuoralla immunofluoresenssianalyysillä. Positiivinen testituloks on yhdistetty PLE:hen ja PLN:n vehnäterriereillä; pANCA oli positiivinen kaksi vuotta ennen hypoalbuminemia puhkeamista. pANCA voi olla hyödyllinen PLE:n aikaisessa diagnosoinnissa, vaikkakin testi on hankalasti saatavilla (Heilmann ja Steiner 2018).

Seerumin 3-bromotyrosiini on eosinofiilien peroksidaasin tuote, joka voi toimia eosinofiilisen tulehduksen markkerina. On kuitenkin todettu, että seerumin 3-bromotyrosiinipitoisuus voi nousta muissakin kroonisten suolistotulehdusten muodoissa, eikä pelkästään eosinofiilisessä suolistotulehduksessa (kirjassa Hall ja Day 2017). Lisätutkimuksia tarvitaan, jotta 3-

boromotyrosiinia voitaisiin suositella biomarkkeriksi kliiniseen praktiikkaan (Heilmann ja Steiner 2018).

Kalgranuliini C eli S100A12-proteiini on tulehdusmarkkeri, jolla on keskeinen rooli sekä synnynnäisessä että hankitussa immunitetissa ja jota eritetään aktivoituneista mononukleaarisolusta (Heilmann ym. 2019). Sitä käytetään tulehdusmarkkerina ihmisten IBD:ssä (katsauksessa Craven ja Washabau 2019). Seerumin kalgranuliini C pitoisuus voi kohota monenlaisissa tulehduksellisissa sairauksissa (Heilmann ja Steiner 2018).

Kalprotektiini eli S100A8/A9-proteiinikompleksi on toinen ihmisillä käytettävä tulehdusmarkkeri (katsauksessa Craven ja Washabau 2019), jota eritetään aktivoituneista makrofageista ja neutrofiileistä, mutta myös epiteelisoluista (Heilmann ja Steiner 2018). Seerumin kalprotektiinipitoisuuksien on havaittu olevan koholla koirien kroonisissa tulehduksellisissa enteropatioissa, mutta se ei kuitenkaan ole spesifinen ruuansulatuskanavan tulehdukselle (Heilmann ja Steiner 2018).

2.7.1.5.2 Ulosteen markkerit

Kalgranuliini C:tä eli S100A12-proteiinia voidaan määrittää myös ulosteesta, ja se näyttäisikin olevan hyödyllinen markkeri koirien kroonisissa suolistotulehduksissa. Tutkimuksissa on havaittu kohonneiden ulosteen kalgranuliinipitoisuuksien korreloivan oireiden ja tähytysmuutosten vakavuuden kanssa. Lisäksi tämä markkeri voi toimia apuna ennusteen määrittämisessä (Heilmann ja Steiner 2018). Heilmannin ym. (2019) tutkimuksessa havaittiin ulosteen A100A12-proteiinipitoisuuksien korreloivan vahvasti A100A12-positiivisten limakalvon solujen lukumäärän kanssa koko ruuansulatuskanavan pituudelta otetuissa immunohistokemiallisissa näytteissä. Kalgranuliini C:n määrittäystä ei kuitenkaan ole vielä laajalti saatavilla kliiniseen käyttöön (Heilmann ja Steiner 2018).

Myös kalprotektiinia voidaan määrittää seerumin lisäksi ulosteesta. Ulosteen kalprotektiinipitoisuuden on todettu nousevan koirien kroonisissa tulehduksellisissa suolistosairauksissa ja se näyttääkin olevan hyödyllinen suolistotulehduksen markkeri koirilla. Ulosteen kalprotektiinipitoisuuksia voidaan käyttää kroonisten tulehduksellisten suolistosairauksien vakavuuden arvioinnissa ja hoitovasteen ennustamisessa (Heilmann ym. 2018). Kyseistä testiä ei kuitenkaan ole vielä laajalti saatavilla (Heilmann ja Steiner 2018).

PLE:n diagnosoimisen tukena voidaan myös käyttää ulosteesta määritettävän alfa1-proteinaasi-inhibiittorin (α_1 PI) pitoisuutta (kirjassa Suchodolski 2013, kirjassa Hall ja Day 2017, Heilmann ja Steiner 2018). α_1 PI on merkittävä proteinaasi-inhibiittori, jota tuotetaan pääosin maksassa. Proteiinien menetystä aiheuttavissa sairauksissa α_1 PI:stä menetetään samaa reittiä kuin albumiinia, mutta toisin kuin albumiini, α_1 PI on vastustuskykyinen proteiineja hajottaville entsyymeille ja voidaan siten määrittää ulosteista. Suurentuneet α_1 PI:n pitoisuudet kertovat proteiinien menetyksestä suolistoon. α_1 PI näyttäisi olevan erityisen hyödyllinen apu PLE:n aikaisessa havaitsemisessa, sillä α_1 PI:n pitoisuus voi suurentua jo ennen kliinisten oireiden, hypoalbuminemian tai hypoproteinemian alkamista (Heilmann ja Steiner 2018). Näin ollen α_1 PI:n määrittäminen ulosteesta on herkempi menetelmä kuin albumiinin määrittäminen seerumista sairauden alkuvaiheessa (kirjassa Hall ja Day 2017). α_1 PI-pitoisuuden määrittämistä voidaan myös käyttää apuna PLE:n erottamiseen maksasairaudesta. (Heilmann ja Steiner 2018). α_1 PI-pitoisuuden määrittämisessä on huomioitava, että 1-vuotilla pennuilla on merkittävästi korkeammat pitoisuudet kuin aikuisilla (kirjassa Suchodolski 2013). Luotettavan tuloksen saamiseksi tarvitaan kolme vapaasti kerättyä tuoretta ulostenäytettä (kirjassa Hall ja Day 2017) ja määrittämistä varten ulostenäytteet tulee lähettää laboratorioon jäädytettynä (katsauksessa Dossin ja Lavoue 2011). Testi on aikasemmin ollut saatavilla ainoastaan Yhdysvalloissa (Texas A&M Veterinary Medical Diagnostic Laboratory) (katsauksessa Dossin ja Lavoue 2011), mutta tällä hetkellä testi on saatavilla myös Euroopassa (Laboklin 2021).

2.7.2 Diagnostinen kuvantaminen

Röntgenkuvantamisen sekä ultraäänitutkimuksen löydökset ovat usein epäspesifisiä kroonisissa suolistosairauksissa ja ohutsuolen sairauksien erottaminen toisistaan on haastavaa (Berghoff ym. 2007). Mikäli potilaan yleistutkimuksen vatsan tunnustelussa havaitaan epänormaaleja löydöksiä, oireena on syömättömyyttä tai laboratoriotutkimuksissa havaitaan merkittävä hypoalbuminemia, on vatsaontelon röntgen- ja/tai ultraäänitutkimus paikallaan (kuva 6). Mikäli kuvantamisessa havaitaan massa tai massoja, jatketaan diagnostiikkaa ohutneulanäytteen otolla (kirjassa Hall ja Day 2017). PLE:n tarkan diagnoosin saamiseksi on usein välttämätöntä ottaa koepalat suolistosta (kirjassa Hall 2013).

2.7.2.1 Röntgenkuvantaminen

Röntgenkuvantamisen avulla on mahdollista erottaa muun muassa vatsaontelon vierasesineitä, vatsakalvon vapaata kaasua, massoja, tukoksia sekä ileusta eli suolen osan liikkumattomuutta ja laajentumista. Röntgenkuvantamisen avulla voidaan saada viitteitä ohutsuolen sairaudesta (kirjassa Hall ja Day 2017), mutta röntgenkuvista on harvoin hyötyä PLE:n aiheuttajan tarkemmassa diagnostiikassa (katsauksessa Willard 2015).

2.7.2.2 Ultraäänitutkimus

Ultraäänitutkimus on herkempi menetelmä kuin röntgen, ja sillä havaitaan tarkemmin muun muassa suoliston intussusseptio, massat, vierasesineet, ohutsuolen seinämän paksuuntuminen, askites (kuva 4) ja imusuonten suurentuminen. Intussusseptio havaitaan usein poikittaisleikkauksessa moninkertaisina samankeskinä renkaina ja pitkittäisleikkauksessa paksuna monikerroksisena segmenttinä (kirjassa Hall ja Day 2017). Koiran normaali ohutsuolen paksuus vaihtelee koiran koon mukaan (Gladwin ym. 2014). Gladwinin ym. (2014) tutkimuksessa eri kokoisten koirien normaali jejunumin seinämän paksuus vaihteli välillä 2,2 – 4,7 mm ja duodenumin eli pohjukaissuolen seinämän paksuus välillä 2,9 – 5,7 mm. Suolen seinämän paksuuntuminen, seinämän kerrosten häviäminen sekä mesenteeristen imusolmukkeiden suurentuminen viittaavat usein suoliston kasvaimeen, kuten lymfoomaan. Edellä mainittuja muutoksia voidaan kuitenkin nähdä myös vakavissa suolistotulehduksissa (Penninck ym. 2003). Gaschenin ym. (2008) tutkimuksessa ei kuitenkaan havaittu eroja suolen seinämän paksuudessa terveiden koirien ja kroonista enteropatiaa sairastavien koirien välillä.



Kuva 4. Ultraäänikuvitus vatsaontelosta vapaasta nesteestä pernan ja suolen mutkien välissä hypoalbuminemisellä koiralla.

PLE:tä sairastavilla koirilla on havaittu limakalvon hyperkaikuisuutta sekä täyttyneitä imusuonia (Gaschen ym 2008). Kullin ym. (2001) tutkimuksessa havaittiin lymfangiektasiaa sairastavien koirien ultraäänitutkimuksessa muun muassa suoliston seinämän paksuuntumista ja aaltomaisuutta, limakalvokerroksen hyperkaikuisuutta, ohutsuolen kerrosten heikentyntä erottuvuutta sekä ohutsuoliston hypermotiliteettia. Ultraäänitutkimuksella voidaan myös havaita hyperkaikuisia ohuita juosteita ohutsuolen limakalvolla, jotka viittaavat laajentuneisiin imusuoniin (Sutherland-Smith ym. 2007). Sutherland-Smithin ym. (2007) tutkimuksessa hyperkaikuisia juosteita havaittiin lymfangiektasiaa ja PLE:tä sairastavilla koirilla jejunumissa ja duodenumissa, ja juosteet ulottuivat suolen ontelon ja limakalvon rajapinnalta kohti limakalvonalaiskerrosta. Hyperkaikuisten juosteiden lisäksi havaittiin suolen seinämän paksuuntumista sekä hyperkaikuisia täpliä suolen limakalvolla. Täplien merkitystä ei vielä tiedetä, mutta ne voivat olla osa laajentunutta imusuonta tai limalla tai proteiinillä täyteisellä nesteellä täyttyneitä kryptia (Sutherland-Smith ym. 2007). Lymfangiektasialle tyypillisten muutosten näkyvyyttä ultraäänitutkimuksessa voidaan parantaa syöttämällä koiralle maissiöljyä ennen tutkimusta (Pollard ym. 2013). Pollardin ym. (2013) tutkimuksessa koirille syötettiin maissiöljyä 1–2 ml/kg, ja muutokset olivat selvemmin nähtävissä 60–90 minuutin kuluttua annostelusta. Lymfangiektasiaa sairastavilla koirilla havaittiin limakalvon hyperkaikuisia juosteita, joiden näkyvyys parani maissiöljyn annostelun myötä. Juosteita ei havaittu terveillä koirilla. Sen sijaan muita lymfangiektasialle tyypillisiä muutoksia, kuten suolen seinämän hyperkaikuisuutta ja paksuuntumista, havaittiin myös terveillä koirilla maissiöljyn syöttämisen jälkeen.

Usein on kuitenkin välttämätöntä ottaa koepalat suolistosta PLE:n diagnosoimiseksi, sillä vain histopatologisella tutkimuksella voidaan luotettavasti erottaa eri aiheuttajat toisistaan (kirjassa Hall 2013). Ultraäänitutkimusta suositellaan tehtäväksi ennen koepalojen ottoa sopivan menetelmän valitsemiseksi; mikäli ultraäänitutkimuksessa havaitaan fokaalisia eli pistemäisiä tai epätasaisia muutoksia, joihin ei ulotuta tähystyksen avulla, on otettava koko seinämän kattavat koepalat kirurgisesti (Gaschen ym. 2008).

2.7.3 Koepalat

PLE:n lukuisten aiheuttajasairauksien sekä oireiden vakavuuden vuoksi suoliston koepalat ja histopatologinen tutkimus ovat usein välttämättömyys diagnoosin saamiseksi (kuva 6, kirjassa Hall 2013). Mitä sairaampi potilas, sitä tärkeämpää on ottaa koepalat ennen hoitokokeiluja (Washabau ym. 2010). Koepalat voidaan ottaa joko tähystämällä tai kirurgialla. Usein

tähystys riittää diagnoosin saamiseksi, koska monet PLE:tä aiheuttavista suolistosairauksista ovat diffuuseja (kirjassa Hall ja Day 2017). Joskus kuitenkin vaaditaan kirurgista koepalojen ottoa lopullisen diagnoosin saamiseksi esimerkiksi lymfangiektasian tai lymfooman osalta (Larson ym. 2012, Couto ym. 2018) tai jos tähystimellä ei ulotuta muutosalueeseen (Washabau ym. 2010).

2.7.3.1 Koepalojen otto tähystämällä

Tähystämällä otetut koepalat suositellaan otettavan taipuisan tähystimen avulla (Washabau ym. 2010). Tähystämällä voidaan tarkastella ruuansulatuskanavan limakalvon muutoksia. Esimerkiksi krooniseen enteropatian yhteydessä voidaan nähdä ohutsuolen limakalvon punoitusta, haurautta, haavaumia ja verenvuotoja sekä lisääntyntä rakeisuutta. Usein nämä muutokset eivät kuitenkaan korreloi histopatologisten muutosten kanssa (Garcia-Sancho ym. 2007). Lymfangiektasian yhteydessä puolestaan voidaan nähdä lukuisia valkoisia pilkkuja limakalvon pinnalla (kuva 5), jotka kertovat laajentuneista imusuonista. Lisäksi voidaan nähdä imunestettä suolen ontelossa. Tähystyksellä havaittavat muutokset tukevat lymfangiektasiadiagnoosia, mutta lopullinen diagnoosi vaatii koepalojen ottoa ja histologisen tutkimuksen (Larson ym. 2012).



Kuva 5. Tähystyskuva koiran lymfangiektasiasta.

Tarvittavien koepalojen määrä histologista tutkimusta varten riippuu koepalan laadusta sekä taustalla olevasta sairaudesta. Suositeltavaa on kerätä useita näytteitä, koska näytteiden artefaktat ja pirstaloituminen voivat vaikeuttaa tulkintaa (Washabau ym. 2010). Lisäksi suoliston muutosten vakavuus voi vaihdella eri suolen osissa ja osa suolesta voi olla täysin normaali ja osa muuttunut (Willard ym. 2000). Willardin ym. (2008) tutkimuksen mukaan suositeltava duodenumista otettava näytemäärä koirilla on kuudesta hyvälaatuisesta näytteestä

15:een kohtalaiseen näytteeseen villusatrofian, lymfangiektasian ja solukertymien luotettavaa diagnosoimista varten. Kryptavaurioiden luotettava diagnosointi on haastavampaa, minkä takia niiden diagnosoimiseen saatetaan tarvita 13 hyvälaatuista tai 28 kohtalaista koepalaa.

Tähystämällä otettujen koepalojen etuja ovat vähän kajoava toimenpide, mahdollisuus tarkastella limakalvon pintaa ja nähdä muutoksia, joita ei seroosan pinnalta eli herakalvopinnalta näkisi, sekä mahdollisuus ottaa useita näytteitä yhdeltä alueelta (Mansell ja Willard 2003, Washabau ym. 2010). Lisäksi tähystys sisältää vähemmän toimenpideriskejä kuin kirurginen menetelmä; septisen peritoniitin eli vatsakalvontulehduksen riski on paljon pienempi (Washabau ym. 2010). Myös tromboosiriski on pienempi verrattuna kirurgiseen menetelmään (katsauksessa Craven ja Washabau 2019). Tähystämällä otettujen koepalojen yhtenä haittapuolena on se, että tähystämällä ei päästä tarkastelemaan jejunumin keskiosaa. Kuitenkin suurin osa sairauksista on diffuuseja, joten tällä ei pitäisi olla suurta merkitystä (kirjassa Hall ja Day 2017). Lisäksi tähystämällä otetut koepalat voivat olla liian pieniä, pinnallisia tai hajonneita. Esimerkiksi lymfangiektasian muutokset sekä kryptavauriot voivat sijaita suolen syvissä kerroksissa, jolloin ne voivat jäädä diagnosoimatta (Washabau ym. 2010). Tähystämällä voi myös jäädä huomaamatta lymfooman muutokset tai koepaloissa nähdään vain samanaikaisen lymfoplasmasytääräisen enteropatian muutoksia (Couto ym. 2018, Lane ym. 2018). Jotkin suolen muutoksista, kuten pythioosi, voivat olla myös liian kiinteitä, jotta niistä saisi näytteen biopsiapihdeillä (Mansell ja Willard 2003).

2.7.3.1.1 Gastroduodenoskopia ja ileokolonoskopia

Ohutsuolen alkuosaan päästään gastroduodenoskopian eli ruokatorven, mahalaukun ja pohjukaissuolen tähystyksen avulla, kun taas ileumin koepalojen ottoa varten käytetään ileokolonoskopiaa eli paksusuolen ja ohutsuolen loppuosan tähystystä.

Gastroduodenoskopiassa tähystin viedään ruokatorvesta mahalaukkuun ja edelleen pyloruksen eli mahanportin läpi ohutsuoleen, jossa päästään tarkastelemaan sekä laskevaa että nousevaa duodenumia. Pienillä koirilla ja kissoilla voidaan ulottua jejunumiin asti.

Kolonoskopiassa tähystin viedään peräsuolen kautta laskevaan, poikittaiseen sekä nousevaan kooloniin. Ileumiin päästään ileumin ja koolonin välisen läpän kautta. Tähystimen vieminen läpän läpi voi kuitenkin pienillä koirilla olla haastavaa, minkä takia ileumin koepalat otetaan usein sokkona pihtien avulla (kirjassa Tolbert 2017).

PLE:n diagnosoimiseksi on suositeltavaa tehdä sekä gastroduodenoskopia että ileokolonoskopia, sillä histologiset löydökset voivat erota toisistaan duodenumin ja ileumin näytteiden välillä (Casamian-Sorrosal ym. 2010). Monissa tapauksissa lymfangiektasian, kroonisen enteropatian tai suoliston lymfooman löydökset ovat olleet selviä ileumissa, mutta eivät duodenumissa (Mansell ja Willard 2003, Casamian-Sorrosal ym. 2010). On kuitenkin huomioitava, että ileokolonoskopia pidentää toimenpiteen suoritusaikaa ja lisää toimenpiteen kustannuksia (Casamian-Sorrosal ym. 2010).

2.7.3.2 Koepalojen otto kirurgisesti

Kirurgisessa koko suolenseinämän kattavassa koepalassa tulisi ottaa näytteitä vähintään kolmelta alueelta: duodenumista, jejunumista sekä ileumista (Mansell ja Willard 2003). Kirurgisesti otettujen koepalojen etuja ovat pääsy jejunumin alueelle ja mahdollisuus ottaa näytteitä muutoksista, joihin tähystimellä ei ulotu. Lisäksi kirurgian avulla saadaan näytteitä myös syvemmistä kudoksista, ei vain limakalvolta (Mansell ja Willard 2003, Shales ym. 2005), minkä takia kirurgisesti otetut koepalat saattaa olla ainoa keino esimerkiksi lymfangiektasian tai ruuansulatuskanavan lymfooman löytämiseen (Larson ym. 2012, Couto ym. 2018). Kirurgisen menetelmän haittapuolena on sen invasiivisuus sekä suurempi kuolleisuusriski tikkien pettämisen vuoksi (Harvey 1990, Mansell ja Willard 2003). Lisäksi kuolleisuusriskiä lisäävät PLE:n komplikaatiot, kuten tromboosi ja hypokalsemia (katsauksessa Craven ja Washabau 2019). Myös toimenpiteestä aiheutuva verenvuoto huonontaa ennustetta jo valmiiksi hypoalbuminemisella potilaalla (Shales ym. 2005, katsauksessa Craven ja Washabau 2019). Kirurgisella menetelmällä pystytään tarkastelemaan vain seroosan pintaa, jolloin limakalvon muutokset voivat jäädä huomaamatta (Mansell ja Willard 2003, Shales ym. 2005). Kirurginen menetelmä tulee myös usein kalliimmaksi tähystämiseen verrattuna. Lisäksi kirurgisesti otetut koepalat eivät aina ole tarpeeksi hyvälaatuisia (Mansell ja Willard 2003). Shalesin ym. (2005) tutkimuksessa 12 % koirista kuoli kirurgian jälkeen tikkien pettämisen vuoksi ja 11 %:lle kehittyi septinen peritoniitti. Tutkimuksessa ei kuitenkaan havaittu yhteneväisiä ennustekijöitä, joilla pystyttäisiin tunnistamaan potilaat, joilla on suurempi riski tikkien pettämiselle kirurgisen koepalojen oton jälkeen. Siten jokaisen potilaan kohdalla tulee arvioida riskit yksilöllisesti ja omistajaa on varoitettava mahdollisista riskeistä ennen operaatiota (Shales ym. 2005).

2.7.3 Histopatologia ja immunohistopatologia

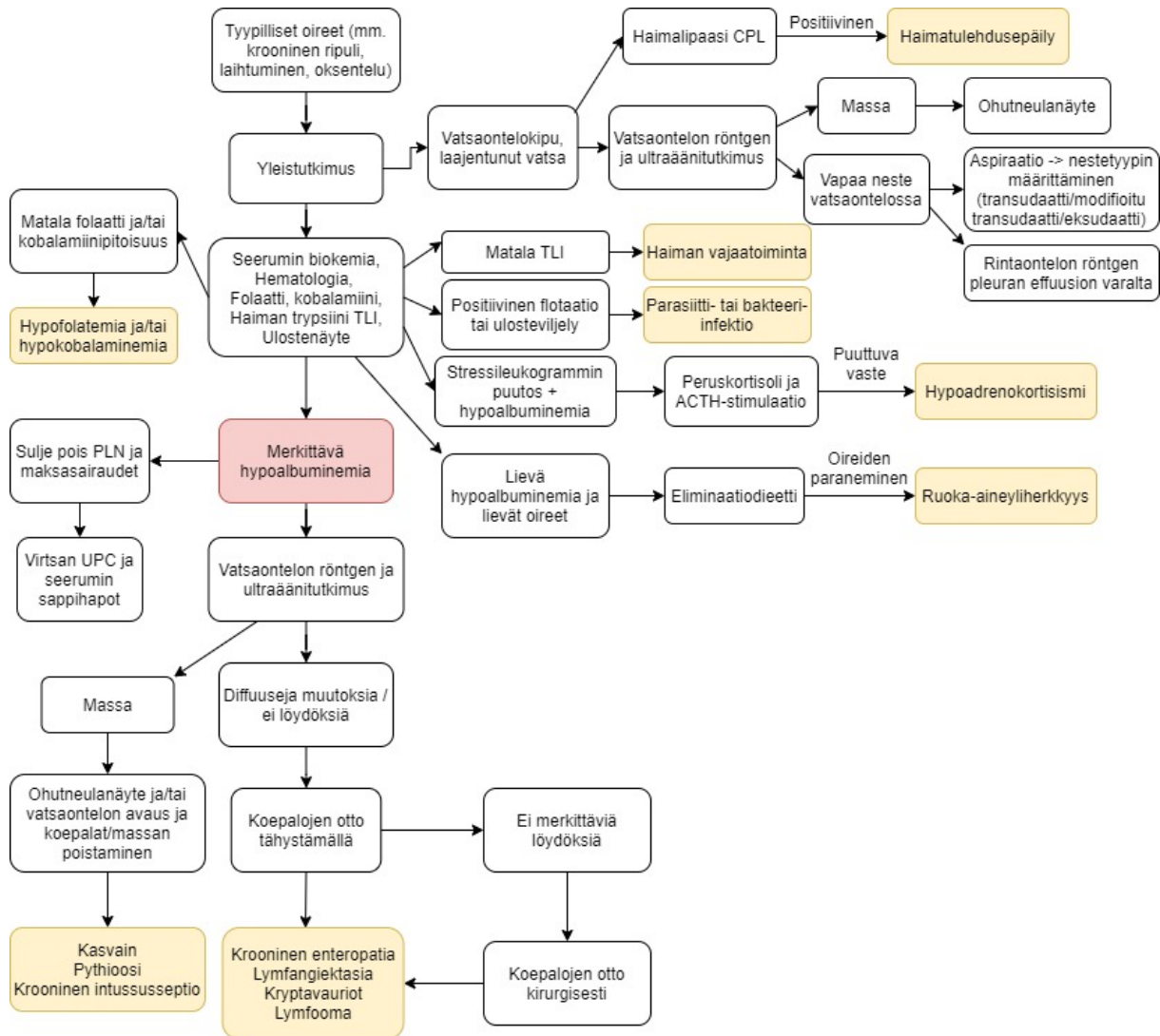
Koepalojen histopatologisella tutkimuksella päästään usein suolistosairauden diagnoosiin. Kuitenkin myös histopatologisella tutkimuksella on omat rajoitteensa etenkin näytteiden tulkinnan suhteen. Patologit saattavat olla keskenään erimieltä diagnoosista histologisten muutosten perusteella. World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) on luonut arviointikaavoja ja standardoituja kriteerejä helpottamaan yhtenäisiä tulkintoja (Day ym. 2008). Histopatologiseen tulkintaan vaikuttavat muun muassa patologin kokemus, näytteiden laatu ja lukumäärä sekä näytteiden käsittelyn ja värjäyksen laatu. Näytteiden laatuun vaikuttavat merkittävästi tähytjän kokemus ja näytteenottotekniikka (Willard ym. 2008). Kliinikon on tärkeää suhtautua koepalojen tuloksiin varauksella, jos tulokset eivät sovi yhteen kliinisen kuvan kanssa tai jos vaste asianmukaiseen hoitoon on huono. Tällöin voidaan tarvita uusia koepaloja. Usein etenkin kroonisen enteropatian kohdalla sairauden tarkkaan diagnoosiin pääsy vaatii histopatologisten muutosten tarkastelun lisäksi hoitovasteen seuranta (Mansell ja Willard 2003).

Histopatologisessa tutkimuksessa arvioidaan suoliston epiteelin rakennetta ja vaurioita, limakalvon atrofiaa eli surkastumista sekä fibroosia eli sidekudostumista, ohutsuolen villusten ja kryptien rakennetta, imusuoniston laajentumista sekä lamina propria lymfosyyttien, plasmakomponenttien, eosinofiilien, neutrofiilien sekä makrofagiin määrää (Day ym. 2008).

Lymfoplasmasytäärinen enteriitti (LPE) on kroonisen enteropatian yleisin histologinen ilmentymä, joka on usein yhdistetty koirien PLE:hen. LPE:n histopatologiassa nähdään lisääntynyt määrä lymfosyyttejä ja plasmakomponentteja ja lisäksi voidaan nähdä limakalvon rakennemuutoksia, kuten villusatrofiaa tai kryptien laajentumista. Eosinofiilinen enteriitti on toiseksi yleisin kroonisen enteropatian muoto, jonka solukertymässä vallitsevat eosinofiilit, ja myös monenlaisia limakalvon muutoksia on nähtävissä. Neutrofiilinen enteriitti on koirilla harvinaisempi muoto, jonka solukuvassa nähdään lisääntynyt määrä neutrofiilejä. Myös granulomatoottinen enteriitti on koirilla harvinaisen. Sen solukertymässä vallitsevat makrofagit (kirjassa Hall ja Day 2017). Wennoglen ym. (2017) tutkimuksessa havaittiin, että hypoalbuminemisilla koirilla esiintyi useammin lamina propria neutrofiilejä kuin normoalbuminemisilla koirilla. Mahdollisen limakalvon bakteeri-invaasion löytämiseksi voidaan histopatologisen tutkimuksen lisäksi tehdä fluoresenssi in situ hybridisaatio (FISH) sekä koepalojen viljely (katsauksessa Craven ja Washabau 2019).

Lymfangiektasian tyypillisimmät histopatologiset löydökset ovat limakalvon ja limakalvonalauskudoksen imusuonten laajentuminen (Larson ym. 2012). Kryptasairauden vaurioituneet kryptat ovat histologisesti laajentuneita, limalla tai proteiinin täyteisellä nesteellä täyttyneitä ja sisältävät nekroottisia epiteelisoluja ja mahdollisesti tulehdussoluja (Willard ym. 2000, Willard ym. 2003, Simmerson ym. 2014).

Lymfooman erottaminen LPE:stä on usein hankalaa tavanomaisella histopatologisella tutkimuksella (Maeda ym. 2017), sillä pienisolainen lymfooma ja krooninen suolistotulehdus voivat näyttää hematoksyliini-eosiinivärjäyksessä eli HE-värjäyksessä samanlaisilta (Couto ym. 2018). Carrascon ym. (2015) tutkimuksessa ei pystytty erottamaan vakavaa LPE:tä lymfoomasta villusten ja kryptien rakenteen, imusuonten laajentumisen tai limakalvon fibroosin perusteella. T-solulymfoomien taustalla oli samanaikainen lymfoplasmasytäärinen tulehdus, mikä hankaloitti erottamista (Carrasco ym. 2015). LPE:n ja pienisoluisen lymfooman erottamiseen toisistaan tarvitaan usein immunohistokemiallista tutkimusta (IHC) sekä klonalisuuden tutkimista PARR-menetelmällä (Couto ym. 2018). PARR-menetelmän avulla voidaan erottaa monoklonaalinen lymfooma polyklonaalisista hyvänlaatuisista tai reaktiivisista kudosuutoksista (Ehrhart ym. 2019). Carrascon ym. (2015) tutkimuksessa tutkittiin LPE:n ja lymfooman erottamista toisistaan 32 koiran näytteistä IHC-menetelmällä, jossa seurattiin CD3-, CD20- ja Ki-67-vasta-aineiden värjäytymistä. IHC-menetelmän avulla saatiin uudelleenluokiteltua kaksi LPE-epäilyä lymfoomaksi ja viisi lymfoomaepäilyä LPE:ksi. Kun histopatologiseen ja immunohistokemialliseen tutkimukseen yhdistettiin PARR-menetelmä, saatiin vielä neljä lymfoomaepäilyä uudelleenluokiteltua LPE:ksi. Kuitenkin kaksi PARR-testin tuloksista antoi virheellisen LPE-diagnoosin (Carrasco ym. 2015). PARR-menetelmän sensitiivisyyden lymfooman osoittamisessa onkin havaittu olevan vain 66,7–76 % (Carrasco ym. 2015, Hiyoshi ym. 2015, Maeda ym. 2017).



Kuva 6. PLE:n diagnosointikaavio (muokattu kirjasta Hall ja Day 2017).

2.8 Hoito

PLE:n hoito riippuu alla olevasta sairaudesta. Hoito koostuu usein ravitsemuksellisesta tukihoidosta, immunosuppressiivisista lääkkeistä sekä muusta tukihoidosta ja mahdollisten komplikaatioiden hoidosta (katsauksessa Craven ja Washabau 2019). PLE:n hoitamiseksi on välttämätöntä selvittää ja hoitaa PLE:n taustasy (kirjassa Hall 2013). Infektiiviset sairaudet hoidetaan aiheuttajasta riippuen sisäloislääkkeillä, antibiooteilla tai sienilääkkeillä, pythioosia lukuunottamatta, sillä sen hoito vaatii usein kirurgiaa (kirjassa Hall 2013).

Granulomatoottisen koliitin hoitoon suositellaan käytettävän enrofloksasiinia, sillä se on yhdistetty pitkäaikaiseen remissioon eli oireiden häviämiseen (Craven ym. 2011). Krooninen intussusseptio hoidetaan kirurgisesti suoliresektiolla (kirjassa Hall 2013). Ruoka-aineyliherkkyden sekä lymfangiektasian hoidossa oikeanlaisella ruokavaliolla on suuri

merkitys. Kroonista enteropatiaa hoidetaan ruokavalion lisäksi immunosuppressiivisilla lääkkeillä sekä antibiooteilla riippuen sairauden histologisesta kuvasta sekä hoitovasteesta (katsauksessa Dandrieux ym 2016). Suoliston lymfooman hoidossa käytetään solusalpajia ja useimpien muiden ruuansulatuskanavan kasvainsairauksien hoidossa käytetään kirurgiaa (kirjassa Hall 2013).

2.8.1 Ravitsemuksellinen hoito

2.8.1.1 Ruokavalio

PLE:tä sairastavalle koiralle suositellaan ruokavalioksi hyvin sulavaa, vähärasvaista, mutta energiapitoista ruokaa; rasvapitoisuus alle 10–15 %, proteiinipitoisuus 25–30 %, hiilihydraattipitoisuus 50–60 % ja kuitupitoisuus alle 5 % kuivaruuuissa. Proteiini- ja hiilihydraattilähteen tulisi olla sulavuudeltaan yli 87 % (kirjassa Davenport ym. 2010). Ruokavalion tulee sisältää pitkäketjuisia rasvahappoja välttämättömien rasvahappojen saantia varten sekä rasvaliukoisia vitamiineja (katsauksessa Craven ja Washabau 2019). Vähärasvaisella ruualla pyritään vähentämään imusuonten tukkeutumista (Rudinsky ym. 2017) ja proteiinien menetystä suolistoon (Rudinsky ym. 2018). Hydrolysoitu ruokavalio voi auttaa hallitsemaan suolistotulehdusta (Rudinsky ym. 2017). Teoriassa proteiinihukan vähentämiseksi PLE-potilasta olisi hyvä ruokkia pienillä annoksilla useasti päivässä, jopa kahden tai kolmen tunnin välein, jotta onkoottinen paine olisi tasapainossa suolen ontelon ja soluvälitilan välillä (katsauksessa Craven ja Washabau 2019).

Kroonista enteropatiaa sairastaville koirille suositellaan ruokavaliohoitokokeilua hydrolysoidulla ruualla tai proteiini- ja hiilihydraattilähteellä, joille koira ei ole ennen altistunut (katsauksessa Dandrieux 2016, Rudinsky ym. 2018), sillä useissa tutkimuksissa on havaittu yli 50 % koirista vastaavan pelkkään ruokavalion vaihdokseen (Allenspach ym. 2007, Mandigers ym. 2010). Sen sijaan PLE:ssä ruokavaliohoitoa harvemmin kokeillaan ainoana hoitona varauksellisen ennusteen ja sairauden nopean pahentumisriskin vuoksi. Samanaikaisesti käytetään usein kortikosteroideja, joten tiedot pelkän ruokavalion tehosta ovat vähäisiä (katsauksessa Dandrieux 2016).

Lähiaikoina on kuitenkin julkaistu tutkimuksia, joissa PLE:tä sairastavat koirat ovat vastanneet ruokavaliohoitoon joko ainoana hoitona tai yhdistettynä kortikosteroideihin. Tutkimuksissa on käytetty ruokavaliona sekä kaupallisia vähärasvaisia ruokia, hydrolysoituja

ruokia sekä kotitekoista äärimmäisen vähärasvaista ruokaa (kalkkunarintaa ja perunaa) (Okanishi ym. 2014, Rudinsky ym. 2017, Nagata ym. 2020). Rudinskyn ym. (2017) tutkimuksessa 10/11 yorkshirenterrieriä vastasi ruokavaliohoitoon ainoana hoitona joko osittain tai saavutti täydellisen remission. Okanishin ym. (2014) tutkimuksessa tutkittiin koiria, joiden PLE:n taustalla oli lymfangiektasia, ja jotka eivät vastanneet kortikosteroidihoitoon tai jotka relapsoivat kortisoniannosta vähennettäessä. Tutkimuksessa jopa 80 % koirista vastasi äärimmäisen vähärasvaiseen kotitekoiseen ruokaan sekä vähärasvaiseen kaupalliseen ruokaan; seerumin albumiinipitoisuus nousi, kliiniset oireet paranivat ja koirien saamaa kortisoniannosta pystyttiin laskemaan (Okanishi ym. 2014). Nagatan ym. (2020) tutkimuksessa havaittiin vähärasvaiseen ruokavalioon vastanneilla koirilla olevan parempi ennuste verrattuna immunosuppressiivista lääkitystä tarvitseviin koiriin. Tällä hetkellä on epäselvää, onko kotitekoisen äärimmäisen vähärasvainen ruokavalio tehokkaampi PLE:n hoidossa kuin kaupallisen vähärasvainen ruokavalio (Okanishi ym. 2014, Nagata ym. 2020). Nagatan ym. (2020) tutkimuksessa kotitekoista ruokaa saaneiden koirien ruokavalioon lisättiin vähitellen vähärasvaista kaupallista ruokaa estämään vitamiini- ja mineraalipuutoksia pidemmällä käytöllä.

Koska PLE:n ennuste on usein varauksellinen, ei ruokavaliohoitokokeilu sovi kaikille potilaille. Ruokavaliokokeilua voi harkita potilailla, jotka voivat kliinisesti hyvin ja joilla on hyvä ruokahalu (katsauksessa Dandrieux 2016). Myös Nagatan ym. (2020) tutkimustulokset tukevat ajatusta, että ruokavaliokokeilu voi olla hyödyllistä koirilla, joilla ei ole vakavia oireita. Mikäli kliiniset oireet ja hypoalbuminemia eivät parane viikossa tai eläimen kunto heikkenee, tulee viimeistään tässä vaiheessa ottaa koepalat suolistosta (katsauksessa Dandrieux 2016). Mikäli saavutetaan vain osittainen vaste ruokavaliolle, ei tule enää kokeilla muita ruokavaihtoehtoja, vaan tulee siirtyä muihin hoitomuotoihin (katsauksessa Craven ja Washabau 2019).

Vakavimmat tapaukset voivat vaatia enteraalista ravitsemusta ruokintaletkun kautta (katsauksessa Craven ja Washabau 2019). Tällöin voidaan käyttää vapaita aminohappoja sisältäviä valmisteita, kuten Peptamen® (katsauksessa Dossin ja Lavoue 2011). Nämä valmisteet ovat helposti imeytyviä ja voivat lieventää nesteen ja albumiinin menetystä suolistoon (Brinson ja Granger 1989). Valmisteiden käyttö näyttää nopeuttavan kliinistä paranemista ja minimoivan villusatrofiaa. Lisäksi enteraalisten valmisteiden annossa on vähemmän vakavia sivuvaikutuksia kuin paranteraalisisessa eli ruuansulatuskanavan

ulkopuolisessa ravitsemuksessa (katsauksessa Peterson ja Willard 2003). Vakavimmat tapaukset, erityisesti oksentelevat potilaat, voivat vaatia parenteraalista ravitsemusta (Lane ym. 1999, katsauksessa Peterson ja Willard 2003). Laskimokatetrin kautta annettava ravitsemus korjaa elimistön proteiini vajausta ja nitrogeenitasapainoa. Parenteraalinen ravitsemus on kuitenkin kallista ja sisältää vakavia komplikaatoriskejä, kuten elektrolyyttihäiriöt, ylinesteytys, katetrin aiheuttama sepsis, embolia tai laskimotukos (Lane ym. 1999).

Keskipitkiä triglyseridejä (medium chain triglycerides, MCT) on aikaisemmin suositeltu lisäenergiälähteeksi vähärasvaisen ruokavalion ohella (katsauksessa Dossin ja Lavoue 2011, katsauksessa Craven ja Washabau 2019), sillä ihmisillä MCT-öljyt imeytyvät suoraan laskimoverenkiertoon (katsauksessa Craven ja Washabau 2019). Kuitenkin koirilla MCT-öljyt imeytyvät imusuoniston kautta (Jensen ym. 1994), minkä takia MCT-öljyjen käytön hyöty koirilla on kyseenalaista (katsauksessa Dossin ja Lavoue 2011).

2.8.1.2 B-vitamiinilisät

Hypokobalaminemian on havaittu vaikuttavan negatiivisesti PLE:n ennusteeseen (Allenspach ym. 2007). Tästä syystä kaikille koirille, joiden kobalamiinipitoisuus on alle viiterajojen, suositellaan B12-vitamiinilisää (katsauksessa Allenspach ja Iennarella-Servantez 2021). Uusimpien tutkimusten mukaan suun kautta annettavan B12-vitamiinin on todettu olevan yhtä tehokas nostamaan seerumin kobalamiinipitoisuuksia kuin parenteraalisesti annettava B12-vitamiini (Toresson ym. 2018, Toresson ym. 2019). Suun kautta annettaessa B12-vitamiinia tulee antaa pidempi kuuri kuin injektiona annettaessa (Toresson ym. 2018). Yleensä B12-vitamiinilisäksi valitaan syanokobalamiini, sillä se on edullista ja laajasti saatavilla. Koirien kobalamiiniannoksista on vähän tutkimustuloksia saatavilla. Texas A&M University (2021a) suosittelee antamaan syanokobalamiinia koiran koosta riippuen 0,25–1 mg päivittäin 12 viikon ajan ja tarkastamaan viikon päästä seerumin kobalamiinipitoisuuden. Alle 10-kiloisille koirille syanokobalamiinia annetaan 0,25 mg, 10–20-kiloisille 0,5 mg ja yli 20-kiloisille 1 mg päivässä (Toresson ym. 2016, Texas A&M University 2021a). Kobalamiinia voidaan antaa myös parenteraalisesti ihonalaisilla injektioilla (Ruaux 2013) koiran koosta riippuen 0,25–1,5 mg viikoittain kuuden viikon ajan. Kuukauden päästä annetaan vielä yksi annos, ja kuukauden päästä tästä kontrolloidaan seerumin kobalamiinipitoisuus. Kobalamiini-injektiota annetaan alle 5-kiloisille koirille 0,25 mg, 5–9-kiloisille 0,4 mg, 9–18-kiloisille 0,6 mg, 18–27-kiloisille 0,8 mg, 27–36-kiloisille 1 mg, 36–45-kiloisille 1,2 mg ja yli 45-kiloisille 1,5 mg (Texas A&M

University 2021a). Nämä suositukset ovat kokemuseräisiä, eikä niistä ole julkaistu vertaisarvioitua tutkimusta (Ruaux 2013). Harvoissa tapauksissa kobalamiinilisällä ei ole saatu haluttua vastetta. Tällöin voidaan kokeilla toista kobalamiinimuotoa, kuten hydroksokobalamiinia, jota on saatavilla injektoitavassa muodossa (Ruaux 2013, Texas A&M University 2021a).

Tällä hetkellä ei ole saatavilla tutkimustietoa folaatti- eli B9-vitamiinilisän hyödyllisyydestä koirien ruuansulatuskanavan sairauksissa. Folaattilisää voi kuitenkin harkita koirille, joilla on alentunut seerumin folaattipitoisuus. Suositusannos on pienille alle 20-kiloisille koirille 200 ug ja suurille yli 20-kiloisille koirille 400 ug suun kautta kerran päivässä neljän viikon ajan. On erityisen tärkeää lisäksi hoitaa taustalla oleva ohutsuolen sairaus. Mikäli potilaan kliiniset oireet katoavat, seerumin folaattipitoisuuksia ei tarvitse kontrolloida. Mikäli kliiniset oireet jatkuvat, suositellaan kontrollia viikon päästä viimeisestä annoksesta (Texas A&M University 2021b).

2.8.2 Immunosuppressiivinen lääkitys

Koska PLE:n kuolleisuus on yli 50 %, useimpiin hoitokäytäntöihin kuuluu ruokavaliohoidon lisäksi immunosuppressiivisia eli immuunivastetta heikentäviä lääkkeitä (katsauksessa Craven ja Washabau 2019). Yleisimmin käytetyt immunosuppressiiviset lääkkeet ovat prednisoloni, klorambusiili, atsatiopriini ja siklosporiini. Lisäksi on käytetty mykofenolaattia ja metotreksaattia (Yuki ym. 2006, katsauksessa Craven ja Washabau 2019).

Dandrieuxin ym. (2013) tutkimuksessa havaittiin prednisolonin ja klorambusiilin yhdistelmähoidon olevan tehokkaampi kuin prednisolonin ja atsatiopriiniyhdistelmän. Klorambusiilihoitoa saaneiden potilaiden albumiinipitoisuus ja paino nousivat selvästi enemmän kuin atsatiopriinihoitoa saaneilla, ja lisäksi puolen vuoden eloonjäämisprosentti oli klorambusiilihoidolla 79% ja atsatiopriinihoidolla vain 15% (Dandrieux ym. 2013). On myös mahdollista, että klorambusiilihoitoon vastanneilla koirilla oli kroonisen enteropatian sijaan pienisolulymfooma, mikä voi vaikuttaa saatuihin tuloksiin (katsauksessa Dandrieux 2016).

Myös siklosporiinia on käytetty koirien PLE:n hoidossa etenkin potilailla, jotka eivät vastaa kortikosteroidihoitoon (Allenspach ym. 2006, Allenspach ym. 2007). Allenspachin ym. (2007) tutkimuksessa 7/10 PLE:tä sairastaneista koirista saavutti kolmen vuoden remission siklosporiinihoidolla. Allenspachin ym. (2006) tutkimuksessa kroonista enteropatiaa sairastaneista koirista yli 70% vastasi siklosporiinihoitoon puolen vuoden seurantajakson

aikana. Dandrieuxin ym. (2013) tutkimuksessa sen sijaan vain yksi neljästä koirasta vastasi siklosporiinihoitoon. Tällä hetkellä ei ole julkaistu tutkimusta, jossa vertailtaisiin klorambusiilin ja siklosporiinin tehoa keskenään (Schmitz ym. 2019).

Yukin ym. (2006) tutkimuksessa PLE:tä sairastavan koiran hoidossa käytettiin lihakseen annettavaa metotreksaattia annoksella 0,6 mg/kg yhdessä prednisolonin kanssa viisi kertaa viikon välein. Potilaan albumiinipitoisuus nousi jo seuraavana päivänä lääkkeen annosta ja normalisoitui viikossa. Metotreksaani palautti myös kobalamiinipitoisuuden normaaliksi. Potilas sai metotreksaanihoidon aikana prednisolonia ja lisäksi sille aloitettiin atsatiopriinilääkitys metotreksaanihoidon puolivälissä. Metotreksaaniin avulla prednisoloniannosta pystyttiin laskemaan ja lopullinen remissio saavutettiin prednisoloniannoksella 0,3 mg/kg joka toinen päivä ja atsatiopriiniannoksella 2 mg/kg joka toinen päivä (Yuki ym. 2006).

Toisen immunosuppressiivisen lääkkeen käyttäminen kortikosteroidin rinnalla on perustunut tutkimukseen, jossa yksikään kymmenestä PLE:tä sairastavista koirista ei vastannut pelkkään glukokortikoidihoitoon (Allenspach ym. 2007). Kuitenkaan Schmitzin ym. (2019) tutkimuksessa ei havaittu eroa paranemisessa pelkkää glukokortikoidia saaneiden ja siklosporiini- tai klorambusiiliyhdistelmähoitoa saaneiden koirien välillä. Näiden tulosten perusteella voisi olla aiheellista aloittaa PLE:n hoito ensin pelkällä prednisolonilla ja seurata vastetta hoidolle ennen toisen immunosuppressiivisen lääkkeen lisäämistä. Pelkkä prednisolonihoito voi tulla asiakkaalle edullisemmaksi, ja lisäksi monet immunosuppressiiviset lääkkeet voivat aiheuttaa sivuvaikutuksia etenkin ruuansulatuskanavaan. Tämä voi hankaloittaa lääkkeen antamista suun kautta sekä kliinisen tilan seurantaa (Schmitz ym. 2019).

2.8.2.1 Glukokortikoidit

Prednisoni ja prednisoloni ovat eläinlääketieteessä yleisimmin käytettyjä glukokortikoideja (Viviano 2013), joita suositellaan koirien kroonisten enteropatioiden hoitoon (kirjassa Hall ja Day 2017). Glukokortikoidit vaikuttavat systeemisesti sekä luonnolliseen että hankittuun vastustuskykyyn ja niiden vaikutus alkaa suhteellisen nopeasti. Immunosuppressiivisilla annoksilla glukokortikoidit vaikuttavat makrofagiin toimintaan ja aikaansaavat T-solujen apoptoosin eli ohjelmoidun solukuoleman. Lisäksi kroonisessa käytössä glukokortikoidit voivat ehkäistä B-solujen vasta-ainetuotantoa joillain potilailla (Viviano 2013).

Glukokortikoideilla on kuitenkin useita haittavaikutuksia, kuten lisääntynyt juominen, virtsaaminen sekä ruokahalu, painon kertyminen, läähättäminen, lihasten katoaminen, viivästynyt haavojen paraneminen, käytösmuutokset sekä sekundaarinen diabetes mellitus (Viviano 2013). Lisäksi glukokortikoidit lisäävät veritulppariskiä ja voivat aiheuttaa hyperlipidemiaa eli lisääntynyttä veren rasva-aineiden määrää (katsauksessa Craven ja Washabau 2019).

Suositusannos prednisolonia PLE:n hoitoon on 1 mg/kg kahdesti päivässä suun kautta (katsauksessa Dandrieux 2016, katsauksessa Allenspach ja Iennarella-Servantez 2021) 2–4 viikon ajan, jonka jälkeen annosta pienennetään hitaasti vasteen mukaan viikkojen tai kuukausien aikana; esimerkiksi ensimmäinen annoksen lasku 1 mg/kg kerran päivässä ja tämän jälkeen 1mg/kg joka toinen päivä ja tämän jälkeen puolitetaan annos. Tarkoituksena on löytää pienin annos, jolla oireet pysyvät hallinnassa (kirjassa Hall ja Day 2017). Olisi hyvä pyrkiä mahdollisimman nopeasti joka toinen päivä annosteluun, jotta voidaan välttää iatrogeenisen hyperadrenokortisismien syntymistä (Kilpinen, henkilökohtainen tiedonanto 2021). Allenspachin ja Iennarella-Servantezin (2021) katsauksessa suositellaan kahden viikon jälkeen pienentämään annosta hitaasti kuuden viikon aikana ja tarvittaessa lisäämään rinnalle toinen immunosuppressiivinen lääke.

2.8.2.2 Klorambusiili

Klorambusiili on sytotoksinen eli soluja tuhoava hitaasti vaikuttava lääkeaine. Kliinisen vasteen saaminen voi kestää yli kaksi viikkoa (Viviano 2013). Klorambusiili imeytyy hyvin suun kautta annettaessa ja sitoutuu plasman proteiineihin (katsauksessa Craven ja Washabau 2019). Klorambusiilin merkittävimmät haittavaikutukset ovat ruuansulatuskanavaoireet. Lisäksi se aiheuttaa lievää myelosuppressiota eli luuytimen toiminnan heikkenemistä, joka yleensä ilmenee 7–14 päivää hoidon aloittamisesta (Viviano 2013).

Dandrieuxin ym. (2013) tutkimuksessa käytettiin klorambusiiliannosta 4–6 mg/m² suun kautta kerran päivässä yhdessä prednisolonin kanssa. 1–3 viikon päästä annosta tai annostiheyttä laskettiin hitaasti vasteen mukaan. Dandrieuxin ym. (2016) katsauksessa klorambusiilin aloitusannos on 2–4 mg/m² kerran päivässä ja Hallin ja Dayn (2017) mukaan klorambusiilia voidaan antaa annoksella 2–6 mg/m² kerran päivässä remissioon asti, jonka jälkeen annosta voidaan laskea.

2.8.2.3 Atsatiopriini

Atsatiopriini on puriinin antimetaboliitti, joka häiritsee DNA- ja RNA-synteesiä. Atsatiopriini vaikuttaa soluvälitteiseen vastustuskykyyn ja erityisesti lymfosyyttien tuotantoon, vähentää lymfosyyttien lukumäärää sekä vähentää T-soluista riippuvaista vasta-ainesynteesiä.

Atsatiopriini imeytyy huonosti suun kautta annettaessa ja kliinisen vasteen saaminen voi viedä jopa 6 viikkoa. Atsatiopriinin merkittävimmät haittavaikutukset ovat ruuansulatuskanavaoireet, kuten oksentelu ja ripuli, sekä myelosuppressio, joka nähdään yleensä 1–2 viikkoa hoidon aloittamisesta. Lisäksi atsatiopriini voi aiheuttaa maksanekroosia sekä haimatulehdusta (Viviano 2013).

Dandrieuxin ym. (2013) tutkimuksessa käytettiin atsatiopriiniannosta 2 mg/kg suun kautta kerran päivässä yhdessä prednisolonin kanssa. 1–3 viikon jälkeen annosta laskettiin vähitellen vasteen mukaan. Dandrieuxin ym. (2016) katsauksen mukaan atsatiopriinin annos on 2 mg/kg kerran päivässä kahden viikon ajan, jonka jälkeen annetaan 2 mg/kg 48 tunnin välein.

2.8.2.4 Siklosporiini

Siklosporiini on polypeptidi, joka estää soluvälitteistä immuunipuolustusta estäen T-solujen aktivaatiota. Siklosporiini vähentää interleukiini-2 (IL-2) ja muiden sytokiinien ilmentymistä, vähentää IL-3 ja IL-4 tuotantoa sekä vaikuttaa granulosyyttien, makrofagien, tappajasolujen, eosinofiilien ja mastsolujen toimintaan (Viviano 2013). Siklosporiini kuitenkin imeytyy vaihtelevasti suun kautta annettaessa ja imeytyminen voi olla heikentynyttä sairaassa suolessa (Archer ym. 2011). Siklosporiinin yleisimmät haittavaikutukset ovat lievät ruuansulatuskanavaoireet, kuten oksentelu ja syömättömyys (Allenspach ym. 2006, Viviano 2013). Harvinaisempia sivuvaikutuksia ovat ikenien liikakasvu, opportunistiset infektiot, maksatoksisuus sekä veritulppakomplikaatiot (Viviano 2013).

Allenspachin ym. (2006) ja Allenspachin ym. (2007) tutkimuksissa koirille annettiin siklosporiinia suun kautta annoksella 5 mg/kg kerran päivässä 10 viikon ajan. Allenspachin ja Iennarella-Servantezin (2021) katsauksessa suositellaan siklosporiinia annettavaksi annoksella 5 mg/kg kerran päivässä 6–8 viikon ajan. Siklosporiinia voi harkita käytettäväksi glukokortikoidihoidon sijasta (katsauksessa Allenspach ja Iennarella-Servantez 2021), sillä prednisoloni voi aiheuttaa veren liiallista hyytymistä (Goodwin ym. 2011).

2.8.2.5 Mykofenolaattimofetiili (MMF)

Mykofenolaattimofetiili (MMF) on mykofenolaattihapon epäaktiivinen muoto, joka estää inosiinimonofosfaattidehydrogenaasin toimintaa, josta B- ja T-solut ovat riippuvaisia. MMF estää lymfosyyttien lisääntymistä. Se imeytyy hyvin suun kautta ja vaikutus alkaa nopeasti, 2–4 tunnin kuluttua. MMF:n merkittävimmät haittavaikutukset ovat ruuansulatuskanavaoireet, kuten ripuli ja laihtuminen. Lisäksi ihmisille MMF on aiheuttanut lymfoomaa sekä allergisia reaktioita (Viviano 2013). MMF voi myös aiheuttaa myelosuppressiota (katsauksessa Craven ja Washabau 2019).

MMF:n tehoa koirien kroonisessa enteropatiassa ei tiedetä. Ihmisten IBD:n hoidossa MMF ei ole kovin tehokas ainakaan ainoana hoitona (kirjassa Hall ja Day 2017). Koirilla MMF:ää on käytetty kroonisten enteropatioiden hoidossa annoksella 10 mg/kg kaksi kertaa päivässä suun kautta (katsauksessa Dandrieux ym. 2016).

2.8.2.6 Metotreksaatti

Metotreksaatti on aineenvaihduntaa estävä foolihapon inhibiittori, jolla on immunosuppressiivisia sekä tulehdusta ehkäiseviä vaikutuksia. Metotreksaatti estää solumäärän kasvua, vähentää vasta-aineiden muodostumista sekä tulehdusvälittäjäaineiden, kuten interleukiinien ja eikosanoidien, tuotantoa (Yuki ym. 2006). Metotreksaatti on tehokas ihmisten Crohnin taudin hoidossa (kirjassa Hall ja Day 2017). Pieneläimillä metotreksaattia on käytetty syöpähoidoissa. Yukin ym. (2006) tutkimuksen mukaan sitä voisi käyttää myös PLE:n hoidossa. Yleisimmät haittavaikutukset ovat ruuansulatuskanavaoireet, kuten ripuli, oksentelu ja syömättömyys. Lisäksi metotreksaatti on maksatoksinen ja aiheuttaa luuydinsuppressiota (Yuki ym. 2006).

Yukin ym. (2006) tutkimuksessa metotreksaattia annettiin lihasinjektiona annoksella 0,6 mg/kg yhdessä prednisolonin kanssa. Metotreksaania annettiin viisi kertaa viikon välein ja lisäksi toisen annoksen jälkeen hoitoon lisättiin atsatiopriini. Metotreksaanin ansiosta prednisoloniannosta pystyttiin pienentämään vähitellen (Yuki ym. 2006).

2.8.3 Tukihoito

2.8.3.1 Hypoalbuminemian korjaaminen

Onkoottisen paineen ylläpitämiseksi vakavasti hypoalbuminemiset koirat, joiden seerumin albumiinipitoisuus on alle 20 g/l, ja joilla esiintyy edeemaa, askitesta tai pleuran effuusioita, voivat tarvita synteettisiä tai luonnollisia kolloideja (Conner 2017). Kolloidi-infuusioilla saadaan potilaalle vain lyhytaikainen vaste, mikäli alla olevaa sairautta ei saada hoitotasapainoon. Siksi onkin tärkeää selvittää PLE:n taustalla oleva sairaus. Ulkoisten kolloidien lisääminen saattaa vähentää potilaan omaa albumiinintuotantoa, minkä takia kolloidi-infusioita tulisi antaa vain vakavien kliinisten oireiden perusteella (Throop ja Kerl 2004). Lisäksi PLE:ssä proteiinit vuotavat ruuansulatuskanavaan myös infusiona annettaessa, mikä voi lisätä imunesteen menetystä (katsauksessa Craven ja Washabau 2019).

Hypoalbuminemisille PLE-potilaille suositellaan käytettäväksi ensisijaisesti synteettisiä kolloideja, kuten hydroksyylietyylitärkkelystä tai dekstraaneja plasmansiirron sijaan, sillä albumiinipitoisuuden korjaamiseksi vaaditaan suuria määriä plasmata, mikä voi johtaa hypervolemiaan eli veritilavuuden kasvuun (katsauksessa Dossin ja Lavoue 2011). Lisäksi synteettisten kolloidien käyttö on verensiirtoa parempi valinta potilaille, joilla on suurentunut veritulppariski (katsauksessa Craven ja Washabau 2019). Synteettiset kolloidit ovat myös yleensä edullisempia kuin plasma (Throop ja Kerl 2004). Hydroksyylietyylitärkkelyksen turvallinen annos koirille on 20–30 ml/kg/vrk. Suuremmat annokset voivat heikentää veren hyytymistä (Chan 2008). Koirilla on myös käytetty annoksia 10–40 mg/kg/vrk (Throop ja Kerl 2004).

Koirilla on myös vaihtoehtoisesti käytetty 25 %:sia ihmisten konsentroituja albumiiniliuoksia, mutta näiden käyttöön liittyy merkittäviä vakavien sivuvaikutusten riskejä (Mathews ja Barry 2005, Loyd ym. 2016), kuten anafylaksiaa, rytmihäiriöitä, nokkosihottumaa, keuhkoedeemaa sekä kasvojen edeemaa (Vigano ym. 2010, Loyd ym. 2016). Vakavia sivuvaikutuksia, kuten keuhkoedeemaa, hengitysvaikeuksia, kuumetta, nivelen effuusioita ja ihoreaktioita voi esiintyä myös viivästyneesti kuukauden päästä annostelusta (Vigano ym. 2010). Mathewsin ja Barryn (2005) tutkimuksessa 25%:sta albumiiniliuosta annettiin boluksena annoksella 2 mg/kg tai infusiona annoksella 0,1–1,7 mg/kg/h 4–74 tunnin aikana.

Myös 5-prosenttisen ihmisten albumiiniliuoksen toimivuutta on tutkittu koirilla.

Tutkimuksessa ei havaittu vakavia sivuvaikutuksia yhdelläkään 588:sta tutkimuksessa olleesta koirasta. Sen sijaan lieviä viivästyneitä vaikutuksia havaittiin 43,5 %:lla koirista; muun muassa ohimenevää ripulia, kuumetta ja tärinää. Tutkimuksessa koirien albumiinipitoisuus nousi viiterajoihin keskimäärin neljän päivän infuusion jälkeen. Albumiiniliuosta annettiin annoksella 2 ml/kg/h 10 tuntia päivässä (Vigano ym. 2010).

Markkinoille on myös tullut koirien albumiinivalmiste, jolla pystytään välttämään ihmisvalmisteiden aiheuttamat allergiset reaktiot (katsauksessa Dossin ja Lavoue 2011, katsauksessa Craven ja Washabau 2019). Valmistetta ei kuitenkaan ole saatavilla Suomessa. Myös parenteraalisella ravitsemuksella voidaan nostaa onkoottista painetta, mutta menetelmällä on suurempi sepsiksen, paikallisen infektion ja veritulpan riski (katsauksessa Craven ja Washabau 2019).

2.8.3.2 Antibiootit

Antibioottien hyödyllisyydestä PLE:n hoidossa on tällä hetkellä hyvin vähän tutkimustietoa (katsauksessa Dandrieux 2016). PLE:n taustalla on hyvin harvoin havaittu antibiootteihin vastaavaa enteropatiaa (katsauksessa Dossin ja Lavoue 2011). Kuitenkin ihmisten PLE:n taustalla on havaittu bakteerien liikakasvua (Jeng ym. 1998), minkä takia myös koirilla voisi olla suotavaa tehdä antibioottihoitokokeilu tylosiinilla tai metronidatsolilla PLE:n hoidon alussa (katsauksessa Dossin ja Lavoue 2011). Dandrieuxin ym. (2016) ja Cravenin ja Washabaun (2019) katsauksien mukaan antibioottihoitoa suositellaan, mikäli potilaalla todetaan granulomatoottisia tai neutrofiilisiä tulehdusmuutoksia suolistossa. Tällöin tulisi myös tehdä fluoresenssi in situ hybridisaatio (FISH) mahdollisen limakalvon bakteeriinvaasion löytämiseksi.

Antibiootteja usein käytetään kroonisten enteropatioiden hoidossa, mikäli potilas ei vastaa ruokavalion muutokseen. Tyypillisimmin käytetyt antibiootit ovat tylosiini, metronidatsoli sekä oksitetrazykliini, jotka muokkaavat suoliston mikrobiston lisäksi immuunijärjestelmän toimintaa (katsauksessa Dandrieux 2016). Metronidatsolia on käytetty kroonisissa enteropatioissa annoksella 10 mg/kg kaksi kertaa päivässä ja oksitetrazykliiniä annoksella 10 mg/kg kolme kertaa päivässä ja tylosiinia annoksella 20 mg/kg 2–3 kertaa päivässä (katsauksessa Dandrieux 2016). Kuitenkin Kilpisen ym. (2011) tutkimuksessa havaittiin tylosiinin olevan tehokas annoksella 25 mg/kg kerran päivässä viikon kuurina. Lisäksi

relapsoineilla koirilla tyloosiini osoittautui tehokkaaksi myös annoksella 5 mg/kg kerran päivässä viikon kuurina (Kilpinen ym. 2014).

2.8.3.3 Muut

Muita PLE:n hoidossa koirilla yleisesti tukihoidona käytettäviä lääkkeitä ovat mahansuojälääkkeet, pahoinvoinnineläkkeet sekä probiootit. Mahansuojälääkkeet voivat auttaa ylläpitämään suolen limakalvolle suotuisia olosuhteita ja korjaamaan vaurioita. Lisäksi saatetaan tarvita mahakipua lievittäviä lääkkeitä sekä suoliston motiliteettiä lisääviä lääkkeitä (katsauksessa Craven ja Washabau 2019). Tutkimukset ruuansulatuskanavan motiliteettihäiriöistä PLE:n yhteydessä ovat puutteellisia, mutta suoliston edeema ja turvotus voivat vaikuttaa suoliston motiliteettiin. Mikäli potilaalla havaitaan suoliston motiliteettihäiriöitä, voidaan potilaalle antaa metoklopramidia tai sisapridiä. Tällöin potilaan tilaa tulee kuitenkin tarkasti seurata hypoproteinemian tai kliinisen voinnin pahanemisen varalta (katsauksessa Craven ja Washabau 2019).

Probiootit ovat eläviä hyödyllisiä bakteereja, jotka vaikuttavat myönteisesti terveyteen riittävinä annoksina nautittaessa (kirjassa Hall 2013). Probioottien tehoa koirilla on tutkittu vähän, mutta ihmisillä on havaittu positiivisia tuloksia IBD:n hoidossa (kirjassa Hall ja Day 2017). Rossin ym. (2014) tutkimuksessa vertailtiin VSL#3-probiootin ja metronidatsolin ja prednisolonin tehoa koirien kroonisen enteropatian hoidossa. VSL#3 on suuriannoksinen monikantainen probioottivalmiste, joka sisältää eläviä bakteereja neljästä *Lactophilus*-kannasta, kolmesta *Bifidobacterium*-kannasta sekä yhdestä *Streptococcus sulivarius*-kannasta. Tutkimuksessa havaittiin merkitsevä kliinisten oireiden ja histologisten löydösten paraneminen molemmilla hoidoilla. Lisäksi VSL#3-probioottia saaneilla koirilla havaittiin T-solumarkkereiden (FoxP3+ ja TGF-β+) määrän lisääntyminen, mitä ei havaittu metronidatsolia ja prednisolonia saaneilla koirilla. Tämän perusteella voisi olettaa, että probiootihoidolla voisi olla tulehdusta ehkäiseviä vaikutuksia (Rossi ym. 2014).

Suoliston mikrobiomin koostumukseen voidaan vaikuttaa ulosteensiirron avulla.

Ulosteensiirrossa siirretään terveen luovuttajan ulostetta potilaan suoleen (Chaitman ja Gaschen 2021). Peräruiskeena annettavien ulosteensiirtojen on havaittu olevan hyödyllisiä koirien akuuttien ruuansulatuskanavan sairauksien hoidossa (Chaitman ym. 2020). Sen sijaan ulosteensiirtojen hyödyllisyydestä kroonisten suolistosairauksien hoidosta on vähemmän julkaisuja. Ulosteensiirrot näyttävät kuitenkin lupaavilta hoitomuodoilta kroonisten

suolistosairauksien ja dysbioosin hoidossa. Tapausselostuksissa on havaittu koirien kroonisen enteropatian kliinisen aktiviteetti-indeksin (CCECAI) paranevan sekä ulosteen koostumuksen normalisoituvan ulosteensiirron myötä. Krooninen ripuli parantuu usein muutamien päivien tai viikon päästä ulosteensiirrosta, mutta uusiutuu herkästi. Siksi kroonisten ripulien hoidossa saatetaan tarvita useita ulosteensiirtoja (Chaitman ja Gaschen 2021).

2.8.4 Komplikaatioiden hoito

2.8.4.1 Edeema, askites

Edeemaa ja askitesta vähennetään vakavasti hypoalbuminemisilla koirilla kolloidi-infuusiolla. Vatsaontelon tai rintaontelon nestettä ei tule poistaa dreneerauksella, ellei potilaalla ole hengitysvaikeuksia, sillä nesteen poistuminen pienentää potilaan albumiinipitoisuuksia, minkä vuoksi nestettä alkaa jälleen kertymään vatsaonteloon (kirjassa Hall 2013). Diureetteja ei suositella käytettävän askitekseen hoitoon, sillä usein askites johtuu pienentyneestä onkoottisesta paineesta, jolloin diureettien hyöty jää pieneksi. Spironolaktoni voi auttaa vähentämään nesteen kerääntymistä (katsauksessa Dossin ja Lavoue 2011). Suuret annokset furosemidia voivat aiheuttaa hypovolemiaa eli veritilavuuden pienentymistä (kirjassa Hall 2013).

2.8.4.2 Tromboembolismi

PLE:tä sairastaville koirille, joilla esiintyy hyperkoagulaatiota, suositellaan antitromboottisen eli veren hyytymistä estävän lääkkeen, kuten matala-annoksisen aspiriinin tai klopidogreelin, käyttöä. Optimaalista annosta tai hoidon kestoa koirille ei tiedetä (Jacinto ym. 2016). Jacinton ym. (2016) tutkimuksessa matala-annoksista aspiriinia annettiin suun kautta annoksella 0,5 mg/kg kerran päivässä. Allenspachin ja Iennarella-Servantezin (2021) katsauksen mukaan matala-annoksista aspiriinia voidaan antaa koirille annoksella 0,5 mg/kg kahdesti päivässä tai klopidogreeliä annoksella 2–4 mg/kg kerran päivässä.

Mikäli koiralla epäillään veritulppaa, suositellaan matala-annoksisen aspiriinin lisäksi veren hyytymistä estävää fraktioimatonta hepariinia annoksella 200–250 IU/kg nahanalaisesti kolme kertaa päivässä. Tällöin tulee päivittäin seurata potilaan hyytymisaikoja (katsauksessa Dossin ja Lavoue 2011). Respassin ym. (2012) tutkimuksessa koirien porttilaskimon veritulppaa hoidettiin aspiriinin ja klopidogreelin lisäksi pienimolekyylisellä hepariinilla nahanalaisella

injektiolla annoksella 100–150 IU/kg 1–3 kertaa päivässä, fraktioimattomalla hepariini-injektiolla 200 IU/kg 1–2 kertaa päivässä tai suun kautta annettavalla warfariinilla 0,5 mg/kg kerran päivässä. Fraktioimaton hepariini aiheuttaa kipua injektiokohdassa (katsauksessa Craven ja Washabau 2019). Lähiaikoina on julkaistu tutkimus, jossa havaittiin fraktioimattoman hepariinin imeytyvän koirilla hyvin myös suun kautta annettaessa annoksella 7,5 mg/kg (Erickson ym. 2014). Tutkimuksessa ei havaittu negatiivisia sivuvaikutuksia, kuten verenvuotoa, liiallista ATIII:n kulutusta tai trombosytopeniaa. Lisätutkimuksia tarvitaan selvittämään optimaalinen suun kautta annettava annos sekä kliininen hyöty eri sairauksissa (Erickson ym. 2014).

Sakamoton ym. (2020) tutkimuksessa PLE:tä sairastavaa koira, jolla todettiin porttilaskimon veritulppa, hoidettiin onnistuneesti rivaroksabaanilla yhdessä klopidogreelin kanssa. Rivaroksabaani on verenhyytymisestolääke, joka estää hyytymistekijä Xa:n toimintaa. Rivaroksabaania annettiin koiralle suun kautta annoksella 0,5 mg/kg kerran päivässä (Sakamoto ym. 2020). Rivaroksabaania on käytetty koirilla myös aikaisemmissa tutkimuksissa keuhkoveritulpan ja systeemisen veritulpan hoidossa annoksella 0,5–1 mg/kg kerran päivässä (Yang ym. 2016).

2.8.4.3 Hypomagnesemia, hypokalsemia, D-vitamiinin puutos

Kimmelin ym. (2000) tutkimuksessa magnesiumin ja kalsiumin puutetta korjattiin jatkuvalla magnesiumsulfaatti-infuusiolla suonensisäisesti 1 mEq/kg/vrk ja kalsiumglukonaattiliuoksella suonensisäisesti 10 mg/kg/h, kunnes elektrolyyttipitoisuudet normalisoituivat. Bushin ym. (2001) tutkimuksessa magnesiumin puutetta korjattiin elektrolyyttiliuoksen (Plasma-Lyte 56) avulla ylläpitoonestepeudella kahden päivän ajan. Potilas sai magnesiumia kokonaisuudessaan 0,8 mEq/kg.

Koska D-vitamiinin puutos on yhdistetty krooniseen enteropatiaan (Titmarsh ym. 2015) sekä hypomagnesemiaan ja hypokalsemiaan (Kimmel ym. 2000, Bush ym. 2001, Mellanby ym. 2005), voisi D-vitamiinilisästä olla hyötyä PLE:n hoidossa. Kuitenkaan D-vitamiinilisän kliinistä hyötyä ja vaikutusta ennusteeseen ei ole tutkittu. Tällä hetkellä ei ole saatavilla spesifistä protokollaa D-vitamiinin annostelusta PLE:tä sairastaville koirille (katsauksessa Allenspach ja Iennarella-Servantez 2021). Kuitenkin Allenspachin ja Iennarella-Servantezin (2021) katsauksen mukaan dihydrotakysterolia voidaan antaa aluksi 0,02–0,03 mg/kg suun kautta 24 tunnin välein, jonka jälkeen annetaan ylläpitoon 0,01–0,02 mg/kg suun kautta 24–

48 tunnin välein. Vaihtoehtoisesti voidaan antaa kalsitriolia 10–15 ng/kg suun kautta 12 tunnin välein 3–4 päivän ajan, jonka jälkeen vähennetään annos 2,5-7,5 ng/kg suun kautta 12 tunnin välein 2–3 päivän ajaksi, jonka jälkeen annos annetaan 24 tunnin välein (katsauksessa Allenspach ja Iennarella-Servantez 2021).

2.9 Ennuste

PLE:n ennuste on usein varauksellinen, etenkin jos potilas ei vastaa immunosuppressiivisiin lääkkeisiin (Nakashima ym. 2015). 23 julkaisun perusteella PLE:hen yhdistettyjä kuolemia esiintyi 54,2 %:lla PLE:tä sairastavista koirista joko eutanasian tai sairauden komplikaatioiden vuoksi (katsauksessa Craven ja Washabau 2019). PLE:tä sairastavien koirien eloonjäämisajan keskiarvo vaihteli kahdeksassa eri tutkimuksessa yhden ja 28 kuukauden välillä (katsauksessa Craven ja Washabau 2019). Gianellan ym. (2017) tutkimuksessa 32,2 % koirista kuoli puolen vuoden kuluttua PLE-diagnoosista, mutta suurempi osa koirista (55,9 %) oli elossa vielä kuuden vuoden kuluttua diagnoosista. Tutkimuksen perusteella myös koirat, joilla on PLE:n diagnoosihetkellä vakavia kliinispatologisia löydöksiä, voivat selvitä pidempään ja saavuttaa remission (Gianella ym. 2017).

Lähivuosina on tutkittu mahdollisia PLE:n ennusteeseen negatiivisesti vaikuttavia tekijöitä (taulukko 2). Hypoalbuminemia on yleisin raportoitu ennustetta heikentävä tekijä (Craven ym. 2004, Allenspach ym. 2007, Simmerson ym. 2014, Gianella ym. 2017). Nakashiman ym. (2015) tutkimuksessa diagnoosihetken albumiinipitoisuus ei vaikuttanut ennusteeseen, mutta albumiinin normalisoituminen 50 päivässä oli yhteydessä pidempään eloonjäämisaikaan. Kathranin ym. (2018) tutkimuksessa osoitettiin alhaisen tryptofaanipitoisuuden korreloivan merkittävästi hypoalbuminemian kanssa. Koska hypoalbuminemia kertoo albumiinin menetyksestä ruuansulatuskanavaan, voisi matala tryptofaanipitoisuus ennustaa suolistotulehduksen vakavuutta ja toimia siten PLE:n negatiivisena ennustekijänä (Kathrani ym. 2018).

Koirien kroonisen enteropatian kliinisen aktiviteetti-indeksin (CCECAI) (taulukko 1) on havaittu olevan hyödyllinen PLE:n vakavuuden ennustamisessa (Allenspach ym. 2007, Gianella ym. 2017, Kathrani ym. 2019b, Nagata ym. 2020). CCECAI on koirien tulehduksellisen suolistosairauden aktiviteetti-indeksin (canine inflammatory bowel disease activity index, CIBDAI) laajennus, joka sisältää olemuksen, ruokahalun, oksentelun, ulosteen

koostumuksen, ulostamistiheyden ja painon laskun arvioinnin lisäksi seerumin albumiininpitoisuuden, askitekseen, perifeerisen edeeman ja prurituksen eli kutinan arvioinnin. CCECAI:ssa on neljä vakavuusluokitusta saatujen pistemäärien mukaan: merkityksetön sairaus 0–3, lievä sairaus 4–5, kohtalainen sairaus 6–8, vakava sairaus 9–11 ja todella vakava sairaus ≥ 12 (Allenspach ym. 2007). CCECAI:n arviointitaulukko on esitetty taulukossa 1. CCECAI:n suuren pistemäärän on osoitettu vaikuttavan negatiivisesti PLE:n ennusteeseen (Gianella ym. 2017, Kathrani ym. 2019b). Gianellan ym. (2017) tutkimuksessa alle kuusi kuukautta eläneillä koirilla oli CCECAI:n arvioinnissa tuloksena yli 5 pistettä kuukausi immunosuppressiivisen hoidon aloituksen jälkeen, mutta PLE:n diagnosointihetkellä ei havaittu eroa CCECAI:n tuloksissa pitkään eläneiden ja aikaisin kuolleiden koirien välillä. Sen sijaan Kathranin ym. (2019b) tutkimuksen mukaan suuri CCECAI:n tulos PLE:n diagnosointihetkellä voi ennustaa koirien kuolemaa. Nagatan ym. (2020) tutkimuksen mukaan CCECAI voisi olla hyödyllinen erottamaan ruokavalioon vastaavat PLE:tä sairastavat koirat immunosuppressiivista lääkitystä tarvitsevista tai hoitoon vastaamattomista koirista.

Taulukko 1. Koirien kroonisen enteropatian kliininen aktiviteetti-indeksi (CCECAI) (Allenspach ym. 2007).

Olemus/aktiivisuus	Ruokahalu
0 normaali	0 normaali
1 lievästi alentunut	1 lievästi alentunut
2 kohtalaisesti alentunut	2 kohtalaisesti alentunut
3 voimakkaasti alentunut	3 voimakkaasti alentunut
Oksentelu	Ulosteen koostumus
0 normaali	0 normaali
1 lievä (1x/vk)	1 hieman pehmeitä ulosteita
2 kohtalainen (2–3x/vk)	2 todella pehmeitä ulosteita
3 vakava (>3x/vk)	3 vetinen ripuli
Ulostustiheys	Painonlasku
0 normaali	0 ei esiinny
1 lievästi lisääntynyt (2–3x/vrk tai ulosteessa verta ja/tai limaa)	1 lievä (< 5 %)
2 kohtalaisesti lisääntynyt (4–5x/vrk)	2 kohtalainen (5–10 %)
3 voimakkaasti lisääntynyt (>5x/vrk)	3 vakava (>10 %)
Albumiininpitoisuus	Askites ja perifeerinen edeema
0 albumiini >20 g/l	0 ei esiinny
1 albumiini 15–19,9 g/l	1 lievä askites tai perifeerinen edeema
2 albumiini 12–14,9 g/l	2 kohtalainen askites tai perifeerinen edeema
3 albumiini <12 g/l	3 vakava askites/pleuran effuusio ja perifeerinen edeema
Pruritus	
0 ei esiinny	
1 satunnaisia kutinakohtauksia	
2 säännöllisiä kutinakohtauksia, jotka loppuvat koiran nukkuessa	
3 koira herää kutinaan säännöllisesti	
Pistetulos: 0–3 merkityksetön sairaus, 4–5 lievä sairaus, 6–8 kohtalainen sairaus, 9–11 vakava sairaus, ≥ 12 todella vakava sairaus	

Myös oksentelu on yhdistetty PLE:n negatiiviseen ennusteeseen (Simmerson ym. 2014). Gianellan ym. (2017) ja Kathranin ym. (2019b) tutkimuksissa sen sijaan ei havaittu kliinisten oireiden vaikuttavan ennusteeseen. Nagatan ym. (2020) tutkimuksessa havaittiin immunosuppressiivista lääkitystä tarvitsevien koirien eliniän olleen lyhyempi verrattuna ruokavalioon vastanneisiin koiriin. Myös huono vaste immunosuppressiiviseen hoitoon heikentää ennustetta (Nakashima ym. 2015, Gianella ym. 2017).

Lisäksi kohonnut seerumin ureapitoisuus voi lyhentää PLE:tä sairastavien koirien elinikää (Nakashima ym. 2015, Gianella ym. 2017, Kathrani ym. 2019b). Syitä kohonneelle ureapitoisuudelle voivat olla muun muassa korkeaproteiininen ruokavalio, ruuansulatuskanavan verenvuoto, nälkiintymisen aiheuttama proteiinien hajoaminen, vakava ripuli sekä munuaissairaudet (Kathrani ym. 2019b). Simmersonin ym. (2014) tutkimuksessa puolestaan todettiin matalan ureapitoisuuden heikentävän PLE:n ennustetta. PLE:n huonoon ennusteeseen on yhdistetty myös hypokobalaminemia (Allenspach ym. 2007). Tutkimuksessa PLE-koirilla oli matala seerumin kobalamiinipitoisuus huolimatta saadusta B12-vitamiinilisästä. Täten diagnosointihetken matala kobalamiinipitoisuus voi ennustaa huonoa vastetta hoitoon (Allenspach ym. 2007). Myös D-vitamiinin puutoksen eli matalan seerumin 25-hydroksi-D-vitamiinipitoisuuden on havaittu heikentävän PLE:n ennustetta (Allenspach ym. 2017).

Nakashiman ym. (2015) tutkimuksessa osoitettiin pieni- ja suurisoluisia lymfoomia sairastavilla koirilla olevan merkitsevästi lyhyempi eloonjäämisaika kuin kroonista enteropatiaa ja lymfangiektasiaa sairastavilla PLE-koirilla. Lisäksi klonaalisen uudelleenjärjestäytyneen lymfosyyttiantigeenireseptorigeenin löytyminen PARR-menetelmällä oli merkittävästi yhteydessä huonoon ennusteeseen. Rassnickin ym. (2009) tutkimuksessa havaittiin ruuansulatuskanavan lymfoomia sairastavilla koirilla olevan huono ennuste riippumatta annetusta kemoterapiasta. Myös veritulpan saaneilla PLE-koirilla on huono ennuste (Goodwin ym. 2011, Simmerson ym. 2014, Jacinto ym. 2016). Simmersonin ym. (2014) tutkimuksessa 10 % koirista kuoli mahdolliseen keuhkoveritulppaan. Goodwinin ym. (2011) tutkimuksessa puolestaan 66% hyperkoagulaatiosta kärsivistä koirista kuoli viiden kuukauden sisällä.

Taulukko 2. Yhteenvedo PLE:n negatiivisista ennustekijöistä.

Ennustekijä	Vaikutus ennusteeseen	Lähteet
Hypoalbuminemia	Heikentää vastetta hoitoon	Craven ym. 2004, Allenspach ym. 2007, Simmerson ym. 2014, Gianella ym. 2017
Alhainen tryptofaanipitoisuus	Korreloi merkitsevästi hypoalbuminemian kanssa, merkinä vakavammasta suolistotulehduksesta	Kathrani ym. 2018
CCECAI:n suuri pistetulos	Eliniän lyheneminen	Gianella ym. 2017, Kathrani ym. 2019b
Oksentelu	Eliniän lyheneminen	Simmerson ym. 2014
Immunosupressiivista lääkitystä tarvitsevat	Lyhyempi elinikä verrattuna ruokavalioon vastaaviin	Nagata ym. 2020
Huono vaste immunosupressiiviseen hoitoon	Eliniän lyheneminen	Nakashima ym. 2015, Gianella ym. 2017
Kohonnut ureapitoisuus	Eliniän lyheneminen	Nakashima ym. 2015, Gianella ym. 2017, Kathrani ym. 2019b
Matala ureapitoisuus	Eliniän lyheneminen	Simmerson ym. 2014
Hypokobalaminemia	Heikentää vastetta hoitoon	Allenspach ym. 2007
Matala D-vitamiinipitoisuus	Eliniän lyheneminen	Allenspach ym. 2017
Lymfooma	Lyhyempi eloonjäämisaika kuin kroonista enteropatiaa ja lymfangiektasiaa sairastavilla	Nakashiman ym. 2015
Veritulppa	Eliniän lyheneminen	Goodwin ym. 2011, Simmerson ym. 2014, Jacinto ym. 2016

3 POHDINTA

PLE on hankalasti diagnosoitava oireyhtymä, jolla on useita mahdollisia taustasairauksia. Tämä vaikeuttaa täsmällisen hoidon löytämistä. PLE:n tarkkaa etiologiaa kaikkien taustasairauksien osalta ei tiedetä. Esimerkiksi on epäselvää, mikä osuus bakteeri-infektioilla on PLE:n synnyssä. Klostrideja ja kambylobakteereja voi esiintyä myös terveiden koirien suolistossa (Hackett ja Lappin 2003), joten uloste viljelyn positiivinen tulos voi olla joko satunnaislöydös tai PLE:n taustalla voi olla bakteeri-infektion lisäksi jokin muu syy. Myös kryptavaurioiden osuudesta PLE:n synnyssä sekä niiden diagnostiikasta tarvittaisiin lisätutkimuksia, jotta pystyttäisiin antamaan oikeaa hoitoa mahdollisimman aikaisessa vaiheessa. Vaikka yorkshirenterriereillä ei havaittu bakteereja kryptavaurioiden yhteydessä (Craven ym. 2009), ei bakteerien osuutta ole tutkittu muilla roduilla. Siksi tarvittaisiin lisätutkimuksia selvittämään, voisiko antibiooteista olla apua kryptavaurioiden ja PLE:n hoitamisessa. Myös dysbioosin osuudesta PLE:n synnyssä ja siten mahdollisen ulosteensiirron hyödyllisyydestä PLE:n hoidossa tarvittaisiin lisätutkimuksia, sillä tällä hetkellä aiheesta on vain muutamia tutkimuksia ja tapausraportteja, joiden tulosten luotettavuutta laskee potilaiden saama samanaikainen muu lääkitys ja hoito. Lisäksi potilasmäärät olivat tutkimuksissa pieniä.

Ulostesta määritettävät tulehdusmarkerit on todettu hyödyllisiksi PLE:n diagnostiikassa ja ennusteen määrittämisessä (Heilmann ja Steiner 2018). Tällä hetkellä näiden testien saatavuus on rajoitettua. Esimerkiksi alfa1-proteinaasi-inhibiittorin (α_1 PI) määrittämisen mahdollisuus Suomessa helpottaisi PLE:n aikaista havaitsemista. Tällä hetkellä markerin tutkiminen on hankalaa näytteen vaatiman jäädyttämisen ja pitkien kuljetusmatkojen vuoksi. α_1 PI:n määrittämisestä voisi myös olla apua hoidon suunnittelussa niille asiakkaille, jotka eivät halua kalliita tutkimuksia ja täsmällistä diagnoosia tähystyksen ja koepalojen avulla. Myös kalprotektiinin ja kalgranuliini C:n määrittämisen yleistymisen laajempaan käyttöön auttaisi eläinlääkäreitä arvioimaan PLE:n ennustetta ja voisi myös auttaa arvioimaan ja kontrolloimaan potilaan hoitovastetta.

Lisätutkimuksia tarvitaan myös pienisoluisen lymfooman yleisyydestä PLE:n taustasairautena sekä pienisoluisen lymfooman patogeneesistä. Olisi myös tarpeen kehittää täsmällisempiä histologisia diagnosointimenetelmiä erottamaan pienisoluisen lymfooma ja lymfoplasmasytäärinen enteriitti toisistaan, sillä PARR-menetelmän sensitiivisyyden on havaittu olevan vain 66,7–76 % (Carrasco ym. 2015, Hiyoshi ym. 2015, Maeda ym. 2017). Oletusten mukaan pienisoluisen lymfooma voisi saada alkunsa tulehduksesta (Matsumoto

ym. 2019), mutta asian selvittämiseksi vaaditaan lisätutkimuksia. Tämän vuoksi voisi olla järkevää tutkia uudet koepalat, mikäli potilas ei vastaa ensisijaiseen hoitoon oletettavalla tavalla. Lymfooma vaatii aggressiivisempaa hoitoa kuin suolistotulehdus.

PLE:n hoidossa käytetään monia eri immunosuppressiivisia lääkkeitä. Lisätutkimuksia tarvitaan selvittämään tehokkain hoitoprotokolla kuhunkin taustasairauteen. Vaikka klorambusiilin todettiin olevan atsatiopriiniä tehokkaampi PLE:n hoidossa (Dandrieux ym. 2013), on mahdollista, että tässä tutkimuksessa koirilla oli kroonisen enteropatian sijaan taustasairautena pienisolulymfooma. Tällä hetkellä ei myöskään ole saatavilla tutkimusta, jossa vertailtaisiin klorambusiilin ja siklosporiinin tehoa keskenään. Näin ollen ei ole varmuutta siitä, onko klorambusiili kaikille PLE-potilaille tehokkain lääkevaihtoehto ja mikä immunosuppressiivinen lääke tulisi ensisijaisesti valita prednisolonin rinnalle.

Lisätutkimuksia tarvitaan myös vähärasvaisen sekä hydrolysoidun ruokavalion tehosta PLE:n hoidossa, sillä aiemmissa tutkimuksissa on ollut pieni otanta ja rotuvariaatio. Olisi tärkeää tietää, minkälaiset potilaat voisivat hyötyä pelkästä ruokavalioidosta, ja kuinka pitkä hoitovaste pelkällä ruokavaliolla olisi mahdollista saavuttaa.

Koska D-vitamiinin puutos voi aiheuttaa hypomagnesemiaa ja hypokalsemiaa (Kimmel ym. 2000, Bush ym. 2001) sekä heikentää PLE:n ennustetta (Titmarsh ym. 2015, Allenspach ym. 2017), olisi D-vitamiinilisän hyödyllisyyttä PLE:n hoidossa tarpeen tutkia sekä määrittää koirille sopiva D-vitamiiniannos. Myös tryptofaanin puutos voi heikentää PLE:n ennustetta (Kathrani ym. 2018), joten lisätutkimuksia tarvittaisiin myös tryptofaanin puutoksen patomekanismista sekä tryptofaanin pitoisuuksiin vaikuttavista hoitomuodoista.

PLE-potilaalle sopivan hoidon löytäminen voi olla hankalaa, ja PLE vaatii omistajalta sitoutumista pitkäaikaiseen hoitoon ja mahdollisesti useita kontrollikäyntejä. Hyvä asiakaskommunikaatio on tärkeää PLE:n hoitoa suunniteltaessa ja kontrolloitaessa. Asiakkaalle on tärkeää kertoa PLE:n varauksellinen ennuste ja mahdolliset komplikaatoriskit.

4 LÄHDELUETTELO

Allenspach, K, Rizzo J, Jergens A, Chang Y. Hypovitaminosis D is Associated with Negative Outcome in Dogs with Protein Losing Enteropathy: A Retrospective Study of 43 Cases. *BMC Vet Res* 2017,13:96.

Allenspach K, Rüfenacht S, Sauter S, Gröne A, Steffan J, Strehlau G, Gaschen F. Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Cyclosporine Treatment of Dogs with Steroid-Refractory Inflammatory Bowel Disease. *J Vet Intern Med* 2006, 20:239–244.

Allenspach, K, Vaden S, Harris T, Gröne A, Doherr M, Griot - Wenk M, Bischoff S, Gaschen F. Evaluation of Colonoscopic Allergen Provocation as a Diagnostic Tool in Dogs with Proven Food Hypersensitivity Reactions. *J Small Anim Pract* 2006, 47:21–26.

Allenspach, K, Wieland B, Gröne A, Gaschen F. Chronic Enteropathies in Dogs: Evaluation of Risk Factors for Negative Outcome. *J Vet Intern Med* 2007, 21:700–708.

Allenspach K, Iennarella-Servantez C. Canine Protein Losing Enteropathies and Systemic Complications. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2021, 51:111–122.

Archer T, Fellman C, Stokes J, Pinchuk L, Lunsford K, Pruett S, Langston V, Mackin A. Pharmacodynamic Monitoring of Canine T-Cell Cytokine Responses to Oral Cyclosporine. *J Vet Intern Med* 2011, 25:1391–1397.

Banovic F, Olivry T, Bazzle L, Tobias J, Atlee B, Zabel S, Hensel N, ja Linder K. Clinical and Microscopic Characteristics of Canine Toxic Epidermal Necrolysis. *Vet Pathol* 2015, 52:321-330.

Barman D, Arif S, Terang R, Nath M, Kalita D, Mahato G. A case report on protein losing enteropathy and its therapeutic management in a dog. *Indian J. Anim. Res* 2018, 52:1531–1533.

Benvenuti E, Pierini Gori Y, Lucarelli C, Lubas G, Marchetti V. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) in Canine Inflammatory Bowel Disease (IBD). *Vet. Sci* 2020, 7:141.

Berghoff N, Ruaux C, Steiner J, ja Williams D. Gastroenteropathy in Norwegian Lundehunds. *Compend Contin Educ Vet* 2007, 29:456-465.

- Berryessa N, Marks S, Pesavento P, Krasnansky T, Yoshimoto S, Johnson E, Grooters A. Gastrointestinal Pythiosis in 10 Dogs from California. *J Vet Intern Med* 2008, 22:1065–1069.
- Brinson R, Granger D. Hypoproteinemia-Induced Mucosal Albumin Leakage. *Dig Dis Sci* 1989, 34:97–102.
- Brown C, Martin V, Chitwood S. An Outbreak of Enterocolitis Due to *Campylobacter* Spp. in a Beagle Colony. *J Vet Diagn Invest* 1999, 11:374–376.
- Brömel C, Sykes J. Histoplasmosis in Dogs and Cats. *Clin Tech Small Anim Pract* 2005, 20:227–232.
- Bush W, Kimmel S, Wosar M, Jackson M. Secondary Hypoparathyroidism Attributed to Hypomagnesemia in a Dog with Protein-Losing Enteropathy. *Javma-J Am Vet Med A* 2001, 219:1732–1734.
- Carrasco V, Rodríguez-Bertos, Rodríguez-Franco F, Wise A, Maes R, Mullaney T, Kiupel M. Distinguishing Intestinal Lymphoma From Inflammatory Bowel Disease in Canine Duodenal Endoscopic Biopsy Samples. *Vet Pathol* 2015, 52:668–675.
- Casamian-Sorrosal D, Willard M, Murray J, Hall E, Taylor S, Day M. Comparison of Histopathologic Findings in Biopsies from the Duodenum and Ileum of Dogs with Enteropathy. *J Vet Intern Med* 2010, 24:80–83.
- Chaitman J, Gaschen F. Fecal Microbiota Transplantation in Dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2021, 51:219-233.
- Chaitman F, Ziese A, Pilla R, Minamoto Y, Blake A, Guard B, Isaiah A, Lidbury J, Steiner J, Unterer S, Suchodolski J. Fecal Microbial and Metabolic Profiles in Dogs With Acute Diarrhea Receiving Either Fecal Microbiota Transplantation or Oral Metronidazole. *Front Vet Sci* 2020, 7:192.
- Chan D. Colloids: Current Recommendations. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2008, 38:587–593.
- Clancy C, Jensen K, Wettter A. Congenital Short-Bowel Syndrome in an Adult Dog. *Vet Pathol* 2018, 55:462–465.

Conner B. Treating Hypoalbuminemia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2017, 47:451-459.

Couto C, Rutgers H, Sherding R, Rojko J. Gastrointestinal Lymphoma in 20 Dogs. *J Vet Intern Med* 1989, 3:73–78.

Couto K, Moore P, Zwingenberger A, Willcox J, Skorupski K. Clinical characteristics and outcome in dogs with small cell T-cell intestinal lymphoma. *Vet Comp Oncol* 2018, 16:337–343.

Craven, M, Duhamel G, Sutter N, Absence of bacterial association in Yorkshire Terriers with protein-losing enteropathy and cystic intestinal crypts. *J Vet Intern Med* 2009; 23:757.

Craven M, Simpson J, Ridyard A, Chandler M. Canine Inflammatory Bowel Disease: Retrospective Analysis of Diagnosis and Outcome in 80 Cases (1995–2002). *J Small Anim Pract* 2004, 45:336–342.

Craven M, Washabau R. Comparative Pathophysiology and Management of Protein-Losing Enteropathy. *J Vet Intern Med* 2019 33:383–402.

Craven M, Mansfield C, Simpson K. Granulomatous Colitis of Boxer Dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2011, 41:433–445.

Dandrieux J. Inflammatory Bowel Disease versus Chronic Enteropathy in Dogs: Are They One and the Same? *J Small Anim Pract* 2016, 57:589–599.

Dandrieux J, Noble P, Scase T, Cripps P, German A. Comparison of a chlorambucil-prednisolone combination with an azathioprine-prednisolone combination for treatment of chronic enteropathy with concurrent protein-losing enteropathy in dogs: 27 cases (2007–2010). *Javma-J Am Vet Med A* 2013, 242:1705–1714.

Davenport D, Jergens A, Remillard R. Protein-losing enteropathy. Teoksessa: Hand M, Thatcher G, Remillard R (toim.) *Small animal clinical nutrition*. 5.p. Topeka (KS): Mark Morris Institute; 2010:1077–83.

Day M, Bilzer T, Mansell J, Wilcock B, Hall E, Jergens A, Minami T, Willard M, Washabau R. Histopathological Standards for the Diagnosis of Gastrointestinal Inflammation in Endoscopic Biopsy Samples from the Dog and Cat: A Report from the World Small Animal Veterinary Association Gastrointestinal Standardization Group. *J. Comp. Path* 2008, 138:1-43.

Day M. The Canine Model of Dietary Hypersensitivity. *Proc Nutr Soc* 2005, 64:458–464.

Dossin O. Laboratory Tests for Diagnosis of Gastrointestinal and Pancreatic Diseases. *Top Companion Anim Med* 2011, 26:86–97.

Dossin O, Lavoue R. Protein-Losing Enteropathies in Dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2011, 41:399-418.

Ehrhart E, Wong S, Richter K, Zismann V, Grimes C, Hendricks W, ja Khanna C. Polymerase Chain Reaction for Antigen Receptor Rearrangement: Benchmarking Performance of a Lymphoid Clonality Assay in Diverse Canine Sample Types. *J Vet Intern Med* 2018, 33:1392–1402.

Erickson M, Hiebert L, Carr A, Stickney J. Effect of oral administration of unfractionated heparin (UFH) on coagulation parameters in plasma and levels of urine and fecal heparin in dogs. *Can J Vet Res* 2014, 78:193–201.

Garcia-Sancho M, Rodríguez-Franco F, Sainz A, Mancho C, Rodríguez A. Evaluation of Clinical, Macroscopic, and Histopathologic Response to Treatment in Nonhypoproteinemic Dogs with Lymphocytic-Plasmacytic Enteritis. *J Vet Intern Med* 2007, 21:11–17.

Gaschen L, Kircher P, Stüssi A, Allenspach K, Gaschen F, Doherr M, Gröne A. Comparison of ultrasonographic findings with clinical activity index (CIBDAI) and diagnosis in dogs With chronic enteropathies. *Vet Radiol Ultrasound* 2008, 49:56–64.

Gianella P, Lotti U, Bellino C, Bresciani F, Cagnasso A, Fracassi F, D'angelo A, Pietra M. Clinicopathologic and Prognostic Factors in Short- and Long-Term Surviving Dogs with Protein-Losing Enteropathy. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2017, 159:163–169.

Gladwin N, Penninck D, Webster C. Ultrasonographic Evaluation of the Thickness of the Wall Layers in the Intestinal Tract of Dogs. *Am J Vet Res* 2014, 75: 349-353.

Goodwin L, Goggs R, Chan D, ja Allenspach K. Hypercoagulability in Dogs with Protein-Losing Enteropathy. *J Vet Intern Med* 2011, 25:273–277.

Hackett T, Lappin M. Prevalence of Enteric Pathogens in Dogs of North-Central Colorado. *J Am Anim Hosp Assoc* 2003, 39:52–56.

Hall E. Diseases of the large intestine. Teoksessa: Ettinger J, Feldman E, Cote E (toim.) *Textbook of veterinary internal medicine*. 8.p. Elsevier, Missouri, Yhdysvallat 2017. 1565-1592.

Hall E, Day M. Diseases of the small intestine. Teoksessa: Ettinger J, Feldman E, Cote E (toim.) *Textbook of veterinary internal medicine*. 8.p. Elsevier, Missouri, Yhdysvallat 2017. 1516-1564.

Hall E. Small intestine. Teoksessa: Washabau R, Day M (toim.) *Canine and feline gastroenterology*. 1.p. Elsevier, Missouri, Yhdysvallat 2013. 651-714.

Harvey H. Complications of Small Intestinal Biopsy in Hypoalbuminemic Dogs. *Vet Surg* 1990, 19:289–292.

Hauck C, Schmitz S, Burgener I, Wehner A, Neiger R, Kohn B, Rieker T, Reese S, Unterer S. Prevalence and characterization of hypoadrenocorticism in dogs with signs of chronic gastrointestinal disease: A multicenter study. *J Vet Intern Med* 2020, 34:1399-1405.

Heilmann R, Berghoff M, Mansell J, Grützner N, Parnell N, Gurtner C, Suchodolski J, Steiner J. Association of Fecal Calprotectin Concentrations with Disease Severity, Response to Treatment, and Other Biomarkers in Dogs with Chronic Inflammatory Enteropathies. *J Vet Intern Med* 2018, 32:679–692.

Heilmann R, Nestler J, Schwarz J, Grützner N, Ambrus A, Seeger J, Suchodolski J, Steiner J, Gurtner C. Mucosal Expression of S100A12 (Calgranulin C) and S100A8/A9 (Calprotectin) and Correlation with Serum and Fecal Concentrations in Dogs with Chronic Inflammatory Enteropathy. *Vet Immunol Immunopathol* 2019, 211: 64–74.

Heilmann R, ja Steiner J. Clinical Utility of Currently Available Biomarkers in Inflammatory Enteropathies of Dogs. *J Vet Intern Med* 2018, 32:1495–1508.

Hiyoshi S, Ohno K, Uchida K, Goto-Koshino Y, Nakashima K, Fukushima K, Kanemoto H, Maeda M, Tsujimoto H. Association between lymphocyte antigen receptor gene rearrangements and histopathological evaluation in canine chronic enteropathy. *Vet Immunol and Immunopathol* 2015, 165:138–144.

Honneffer J, Minamoto Y, Suchodolski J. Microbiota Alterations in Acute and Chronic Gastrointestinal Inflammation of Cats and Dogs. *World J Gastroenterol* 2014, 20:16489–16497.

Jacinto A, Alison L, Ridyard, Aroch I, Watson P, Morrison L, Chandler M, Kuzi S. Thromboembolism in Dogs with Protein-Losing Enteropathy with Non-Neoplastic Chronic Small Intestinal Disease. *J Am Anim Hosp Assoc* 2016, 53:185–192.

Jacobs G, Collins-Kelly L, Lappin M, Tyler D. Lymphocytic-Plasmacytic Enteritis in 24 Dogs. *J Vet Intern Med* 1990, 4: 45–53.

Jensen G, McGarvey N, Taraszewski R, Wixson S, Seidner D, Pai T, Yeh Y, Lee T, DeMichele S. Lymphatic absorption of enterally fed structured triacylglycerol vs physical mix in a canine model. *Am J Clin Nutr* 1994, 60:518–524.

Kathrani A, Allenspach K, Fascetti A, Larsen J, Hall E. Alterations in Serum Amino Acid Concentrations in Dogs with Protein-Losing Enteropathy. *J Vet Intern Med* 2018, 32:1026–1032.

Kathrani A, Lezcano V, Hall E, Jergens A, Seo Y, Mochel J, Atherly T, Allenspach K. Indoleamine-Pyrrole 2,3-Dioxygenase-1 (IDO-1) mRNA Is over-Expressed in the Duodenal Mucosa and Is Negatively Correlated with Serum Tryptophan Concentrations in Dogs with Protein-Losing Enteropathy. *PLoS ONE* 2019a, 14: e0218218. doi: 10.1371/journal.pone.0218218.

Kathrani A, Sánchez - Vizcaíno F, Hall E. Association of chronic enteropathy activity index, blood urea concentration, and risk of death in dogs with protein-losing enteropathy. *J Vet Intern Med* 2019b, 33:536–543.

Kelch W. Canine Hypoadrenocorticism (Canine Addison's Disease): History, Contemporary Diagnosis by Practicing Veterinarians, and Epidemiology. PhD diss. University of Tennessee, 1996.

Kilian E, Suchodolski J, Hartmann K, Mueller R, Wess G, Unterer S. Long-Term Effects of Canine Parvovirus Infection in Dogs. *PLoS ONE* 2018, 13: e0192198. doi: 10.1371/journal.pone.0192198.

Kilpinen S, Spillmann T, Syrjä P, Skrzypczak T, Louhelainen M, Westermarck E. Effect of Tylosin on Dogs with Suspected Tylosin-Responsive Diarrhea: A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blinded, Prospective Clinical Trial. *Acta Vet Scand* 2011, 53:26.

Kilpinen, S, Spillmann T, Westermarck E. Efficacy of Two Low-Dose Oral Tylosin Regimens in Controlling the Relapse of Diarrhea in Dogs with Tylosin-Responsive Diarrhea: A Prospective, Single-Blinded, Two-Arm Parallel, Clinical Field Trial. *Acta Vet Scand* 2014, 56:43.

Kimmel S, Waddell L, Michel K. Hypomagnesemia and Hypocalcemia Associated with Protein-Losing Enteropathy in Yorkshire Terriers: Five Cases (1992-1998). *Javma-J Am Vet Med A* 2000, 217:703–706.

Kouti, Vasileia, Papazoglou L, Rallis T. Short-Bowel Syndrome in Dogs and Cats. *Compend Contin Educ Vet* 2006, 28.

Kull P, Hess R, Craig L, Saunders H, Washabau R. Clinical, Clinicopathologic, Radiographic, and Ultrasonographic Characteristics of Intestinal Lymphangiectasia in Dogs: 17 Cases (1996-1998). *Javma-J Am Vet Med A* 2011, 219:197–202.

Laboklin 2021. Alpha-1 Antitrypsin.

<https://www.laboklin.co.uk/laboklin/showGeneralTest.jsp?testID=1235>, haettu 17.3.2021.

Lane I, Miller E, Twedt D. Parenteral Nutrition in the Management of a Dog with Lymphocytic-Plasmacytic Enteritis and Severe Protein-Losing Enteropathy. *Can Vet J* 1999, 40:721-724.

Lane J, Price J, Moore A, Dandrieux J, Clifford C, Curran K, Choy K, ja Cannon C. Low-Grade Gastrointestinal Lymphoma in Dogs: 20 Cases (2010 to 2016). *J Small Anim Pract* 2018, 59:147–153.

Larson R, Ginn J, Bell C, Davis M, Foy D. Duodenal Endoscopic Findings and Histopathologic Confirmation of Intestinal Lymphangiectasia in Dogs. *J Vet Intern Med* 2012, 26:1087–1092.

Littman M. Protein-losing Nephropathy in Small Animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2011, 41:31–62.

Littman M, Dambach D, Vaden S, Giger U. Familial Protein - Losing Enteropathy and Protein - Losing Nephropathy in Soft Coated Wheaten Terriers: 222 Cases (1983–1997). *J Vet Intern Med* 2000, 14:68-80.

Loyd K, Cocayne C, Cridland J, Hause W. Retrospective Evaluation of the Administration of 25% Human Albumin to Dogs with Protein - losing Enteropathy: 21 Cases (2003–2013). *J Vet Emerg Crit Care* 2016, 26:587-592.

Lyngby J, Sellon R. Hypoadrenocorticism mimicking protein-losing enteropathy in 4 dogs. *Can Vet J* 2016, 57:757–760.

Maeda S, Tsuboi M, Sakai K, Ohno K, Fukushima K, Kanemoto H, Hiyoshi-Kanemoto S, Goto-Koshino Y, Chambers J, Yonezawa T, Uchida K, Matsuki N. Endoscopic Cytology for the Diagnosis of Chronic Enteritis and Intestinal Lymphoma in Dogs. *Vet Pathol* 2017, 54:595–604.

Mandigers P, Biourge V, Van Den Ingh T, Ankringa N, German A. A Randomized, Open-Label, Positively-Controlled Field Trial of a Hydrolyzed Protein Diet in Dogs with Chronic Small Bowel Enteropathy: Hydrolyzed Diets for Canine Chronic Enteropathy. *J Vet Intern Med* 2010, 24: 1350–1357.

Mansell J, Willard M. Biopsy of the gastrointestinal tract. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2003, 33:1099–1116.

Mansfield C. Askites. Teoksessa: Washabau R, Day M (toim.) Canine and feline gastroenterology. 1.p. Elsevier, Missouri, Yhdysvallat 2013. 80-84.

Mansfield C, James F, Craven M, Davies D, O'Hara A, Nicholls P, Dogan B, MacDonough S, Simpson K. Remission of Histiocytic Ulcerative Colitis in Boxer Dogs Correlates with Eradication of Invasive Intramucosal Escherichia Coli. *J Vet Intern Med* 2009, 23:964–969.

Mathews K, Barry M. The Use of 25% Human Serum Albumin: Outcome and Efficacy in Raising Serum Albumin and Systemic Blood Pressure in Critically Ill Dogs and Cats. *J Vet Emerg Crit Car* 2005, 15:110–118.

Matsumoto I, Nakashima U, Goto-Koshino Y, Chambers J, Tsujimoto H, Nakayama H. Pathological Features of Intestinal T-Cell Lymphoma in Shiba Dogs in Japan. *Vet Comp Oncol* 2018, 16:417–423.

Matsumoto I, Nakashima K, Goto-Koshino Y, Chambers J, Tsujimoto H, Nakayama H, Uchida K. Immunohistochemical Profiling of Canine Intestinal T-Cell Lymphomas. *Vet Pathol* 2019, 56:50–60.

Mellanby R, Mellor P, Roulois A, Baines E, Mee A, Berry J, Herrtage M. Hypocalcaemia Associated with Low Serum Vitamin D Metabolite Concentrations in Two Dogs with Protein-Losing Enteropathies. *J Small Anim Pract* 2005, 46:345–351.

Mitchell M Stark D. Disseminated Canine Histoplasmosis: A Clinical Survey of 24 Cases in Texas. *Can Vet J* 1980, 21:95-100.

Nagata N, Ohta H, Yokoyama N, Teoh Y, Nisa K, Sasaki N, Osuga T, Morishita K, Takiguchi M. Clinical characteristics of dogs with food-responsive protein losing enteropathy. *J Vet Intern Med* 2020; 34:659–668.

Nakashima K, Hiyoshi S, Ohno K, Uchida K, Goto-Koshino Y, Maeda S, Mizutani N, Takeuchi A, Tsujimoto H. Prognostic factors in dogs with protein-losing enteropathy. *Vet J* 2015, 205:28–32.

Nelson R, Maggiore A. Disorders of the adrenal gland. *Teoksessa: Nelson R, Couto C (toim.) Small animal internal medicine. 6.p. Elsevier, Missouri, Yhdysvallat 2020. 849-851.*

Okanishi H, Yoshioka R, Kagawa Y, Watari T. The Clinical Efficacy of Dietary Fat Restriction in Treatment of Dogs with Intestinal Lymphangiectasia. *J Vet Intern Med* 2014, 28:809–817.

Omatsu T, Omura M, Katayama Y, Kimura T, Okumura M, Okumura A, Murata Y, Mizutani T. Molecular diversity of the faecal microbiota of Toy Poodles in Japan. *J Vet Med Sci* 2018, 80:749–754.

Penninck D, Smyers B, Webster C, Rand W, Moore A. Diagnostic value of ultrasonography in differentiating enteritis from intestinal neoplasia in dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2003, 44:570–575.

Peterson P, Willard M. Protein-losing enteropathies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2003, 33:1061–1082.

Pollard R, Johnson E, Pesavento P, Baker T, Cannon A, Kass P, Marks S. Effects of corn oil administered orally on conspicuity of ultrasonographic small intestinal lesions in dogs with lymphangiectasia. *Vet Radiol Ultrasound* 2013, 54:390-397.

Rallis T, Papazoglou L, Adamama-Moraitou K, Prassinou N. Acute Enteritis or Gastroenteritis in Young Dogs as a Predisposing Factor for Intestinal Intussusception: a Retrospective Study. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2000, 47:507-511.

Rassnick K, Moore A, Collister K, Northrup N, Kristal O, Chretien J, Bailey D. Efficacy of Combination Chemotherapy for Treatment of Gastrointestinal Lymphoma in Dogs. *J Vet Intern Med* 2009, 23:317–322.

Respass M, O’Toole T, Taeymans O, Rogers C, Johnston A, Webster C. Portal Vein Thrombosis in 33 Dogs: 1998-2011. *J Vet Intern Med* 2012, 26:230–237.

Rodríguez-Alarcón C, Beristáin-Ruiz D, Pérez-Casío F, Rivera R, Ochoa G, Martín-Orozco U. Protein-losing enteropathy in a dog with lymphangiectasia, lymphoplasmacytic enteritis and pancreatic exocrine insufficiency. *Vet Q* 2012, 32:193–197.

Rossi G, Pengo G, Caldin M, Palumbo A, Piccionello, Steiner J, Cohen N, Jergens A, Suchodolski J. Comparison of Microbiological, Histological, and Immunomodulatory Parameters in Response to Treatment with Either Combination Therapy with Prednisone and Metronidazole or Probiotic VSL#3 Strains in Dogs with Idiopathic Inflammatory Bowel Disease. *PLoS One* 2014. 10:e94699. doi: 10.1371/journal.pone.0094699.

Ruaux C. Cobalamin in companion animals: Diagnostic marker, deficiency states and therapeutic implications. *Vet J.* 2013, 196:145-152.

Rudinsky A, Howard J, Bishop M, Sherding R, Parker J, Gilor C. Dietary Management of Presumptive Protein-losing Enteropathy in Yorkshire Terriers. *J Small Anim Pract* 2017, 58:6.

Rudinsky A, Rowe J, Parker V. Nutritional management of chronic enteropathies in dogs and cats. *J Am Vet Med A* 2018, 253:570–578.

Ruokavirasto 2021. Tutkimukset loisten varalta.

<https://www.ruokavirasto.fi/laboratoriopalvelut/elaintautitutkimukset/naytteenotto-ohjeet/lemmikkielaimet/tutkimukset-loisten-varalta/>, haettu 17.3.2021, päivitetty 30.10.2020.

Saari S, Näreaho A, Nikander S. Elinympäristönä koira – koiran loiset ja loissairaudet. 1.p. *Fennovet Oy*, Helsinki 2016.

Sakamoto Y, Ishigaki K, Ishikawa C, Nakayama T, Asano K, Sakai M. Successful Management of Portal Vein Thrombosis in a Yorkshire Terrier with Protein-Losing Enteropathy. *BMC Vet Res* 2020,16:418.

Salavati S, Silke, Gow A, Bommer N, Morrison L, Mellanby R. Diagnostic Features, Treatment, and Outcome of Dogs with Inflammatory Protein - losing Enteropathy. *J Vet Intern Med* 2019, 33:2005–2013.

Shales C, Warren J, Anderson D, Baines S, White R. Complications following full-thickness small intestinal biopsy in 66 dogs: a retrospective study. *J Small Anim Pract* 2005, 46:317-321.

Shales C. Management of Non-Lymphomatous Small Intestinal Tumours in Dogs and Cats. *In Practice* 2015, 37: 50–67.

Simmerson S, Armstrong P, Wünschmann A, Jessen C, Crews L, Washabau R. Clinical Features, Intestinal Histopathology, and Outcome in Protein-Losing Enteropathy in Yorkshire Terrier Dogs. *J Vet Intern Med* 2014, 28: 331–337.

- Simpson K, Jergens A. Pitfalls and Progress in the Diagnosis and Management of Canine Inflammatory Bowel Disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2011, 41:381–398.
- Stanton M, Bright R. Gastroduodenal ulceration in dogs. *J Vet Intern Med* 1989, 3:238–344.
- Su J, Smith M, Rerknimitr R, Morrow D. Small Intestine Bacterial Overgrowth Presenting as Protein-Losing Enteropathy. *Dig Dis Sci* 1998; 43:679-681.
- Suchodolski J, Markel M, Garcia-Mazcorro J, Unterer S, Heilmann R, Dowd S, Kachroo P, Ivanov I, Minamoto Y, Dillman E, Steiner J, Cook A, Toresson L. The Fecal Microbiome in Dogs with Acute Diarrhea and Idiopathic Inflammatory Bowel Disease. *PLoS One* 2012, 7:e51907. doi: 10.1371/journal.pone.0051907.
- Suchodolski J. Laboratory approach. *Teoksessa: Washabau R, Day M (toim.) Canine and feline gastroenterology*. 1.p. Elsevier, Missouri, Yhdysvallat 2013. 177-187.
- Sutherland-Smith J, Penninck D, Keating J, Webster C. Ultrasonographic intestinal hyperechoic mucosal striations in dogs are associated with lacteal dilation. *Vet Radiol Ultrasound* 2007, 48:51-57.
- Tamura Y, Ohta H, Kashiide T, Matsumoto J, Sakurai T, Yokoyama N, Morishita K, Nakamura K, Yamasaki M, Takiguchi M. Case report: Protein-losing enteropathy caused by *Mesocestoides vogae* (syn. *M. corti*) in a dog. *Vet Parasitol* 2014, 205:412–415.
- Tangtrongsup S, Scorza V. Update on the diagnosis and management of *Giardia* spp infections in dogs and cats. *Top Companion Anim Med* 2010, 25:155-162.
- Taylor M, Coop R, Wall R. *Veterinary parasitology*. 3.p. Blackwell, Ames, Iowa, Yhdysvallat 2007.
- Texas A&M University 2021a. Veterinary Medicine & Biomedical Sciences. Cobalamin information. <https://vetmed.tamu.edu/gilab/research/cobalamin-information/>, haettu 10.01.2021.
- Texas A&M University 2021b. Veterinary Medicine & Biomedical Sciences. Folate information. <https://vetmed.tamu.edu/gilab/research/folate-information/>, haettu 10.01.2021.

Throop J, Kerl M. Albumin in Health and Disease: Causes and Treatment of Hypoalbuminemia. *Compend* 2004, 940-949.

Titmarsh H, Gow A, Kilpatrick S, Cartwright J, Milne E, Philbey A, Berry J, Handel I, Mellanby R. Low Vitamin D Status Is Associated with Systemic and Gastrointestinal Inflammation in Dogs with a Chronic Enteropathy. *PLoS One* 2015, 10:e0137377. doi: 10.1371/journal.pone.0137377.

Tolbert K. Gastrointestinal endoscopy. Teoksessa: Ettinger J, Feldman E, Cote E (toim.) *Textbook of veterinary internal medicine*. 8.p. Elsevier, Missouri, Yhdysvallat 2017. 437-440.

Toresson L, Steiner J, Razdan P, Spodsberg E, Olmedal G, Suchodolski J, Spillmann T. Comparison of Efficacy of Oral and Parenteral Cobalamin Supplementation in Normalising Low Cobalamin Concentrations in Dogs: A Randomised Controlled Study. *Vet J* 2018, 232:27–32.

Toresson L, Steiner J, Spodsberg E, Olmedal G, Suchodolski J, Lidbury J, Spillmann T. Effects of Oral versus Parenteral Cobalamin Supplementation on Methylmalonic Acid and Homocysteine Concentrations in Dogs with Chronic Enteropathies and Low Cobalamin Concentrations. *Vet J* 2019, 243:8–14.

Toresson L, Steiner J, Suchodolski J, Spillmann T. Oral Cobalamin Supplementation in Dogs with Chronic Enteropathies and Hypocobalaminemia. *J Vet Intern Med* 2016, 30:101–107.

Vaden S, Hammerberg B, Davenport D, Orton S, Trogdon M, Melgarejo L, VanCamp S, Williams D. Food Hypersensitivity Reactions in Soft Coated Wheaten Terriers with Protein-Losing Enteropathy or Protein-Losing Nephropathy or Both: Gastroscopic Food Sensitivity Testing, Dietary Provocation, and Fecal Immunoglobulin E. *J Vet Intern Med* 2000; 14:60-67.

Vigano F, Perissinotto, Bosco V. Administration of 5% Human Serum Albumin in Critically Ill Small Animal Patients with Hypoalbuminemia: 418 Dogs and 170 Cats (1994–2008). *J Vet Emerg Crit Care* 2010, 20:237-243.

Viviano K. Update on Immununosuppressive Therapies for Dogs and Cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2013, 43:1149–1170.

- Ware W, Ward J. Thromboembolic disease. Teoksessa: Nelson R, Couto C (toim.) Small animal internal medicine. 6.p. Elsevier, Missouri, Yhdysvallat 2020. 221-239.
- Washabau R, Day M, Willard M, Hall E, Jergens A, Mansell J, Minami T, Bilzer T. The WSAVA International Gastrointestinal Standardization Group. Endoscopic, Biopsy, and Histopathologic Guidelines for the Evaluation of Gastrointestinal Inflammation in Companion Animals. *J Vet Intern Med* 2010, 24:10–26.
- Watson P. Diagnostic Tests for the Hepatobiliary System, Teoksessa: Nelson R, Couto C (toim.) Small animal internal medicine. 6.p. Elsevier, Missouri, Yhdysvallat 2020. 531-560.
- Watson P. Hepatobiliary diseases in the dog. Teoksessa: Nelson R, Couto C (toim.) Small animal internal medicine. 6.p. Elsevier, Missouri, Yhdysvallat 2020. 584-619.
- Wennogle S, Priestnall S, Webb C. Histopathologic Characteristics of Intestinal Biopsy Samples from Dogs With Chronic Inflammatory Enteropathy With and Without Hypoalbuminemia. *J Vet Intern Med* 2017, 31: 371–376.
- Willard M. Canine protein losing enteropathies. *Isr J Vet Med* 2015, 70:17–20.
- Willard M. Disorders of the intestinal tract. Teoksessa: Nelson R, Couto C (toim.) Small animal internal medicine. 6.p. Elsevier, Missouri, Yhdysvallat 2020. 857-897.
- Willard, M, Helman G, Fradkin J, Becker T, Brown R, Lewis B, Weeks B. Intestinal Crypt Lesions Associated with Protein-Losing Enteropathy in the Dog. *J Vet Intern Med* 2000, 14:298–307.
- Willard M, Mansell J, Fosgate G, Gualtieri M, Olivero D, Lecoindre P, Twedt D, Collett M, Day M, Hall E, Jergens A, Simpson J, Else R, Washabau R. Effect of Sample Quality on the Sensitivity of Endoscopic Biopsy for Detecting Gastric and Duodenal Lesions in Dogs and Cats. *J Vet Intern Med* 2008, 22:1084-1090.
- Willard M. Alimentary Neoplasia in Geriatric Dogs and Cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2012, 42:693–706.
- Willard M, Zenger E, Mansell J. Protein-Losing Enteropathy Associated With Cystic Mucoid Changes in the Intestinal Crypts of Two Dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2003, 39:187–191.

Woolcock A, Scott-Moncrieff J. Common immune-mediated diseases. Teoksessa: Nelson R, Couto C (toim.) Small animal internal medicine. 6.p. Elsevier, Missouri, Yhdysvallat 2020. 1231-1256.

Yang V, Cunningham S, Rush J, Laforcade A. The Use of Rivaroxaban for the Treatment of Thrombotic Complications in Four Dogs: Rivaroxaban for Thrombosis. J Vet Emerg Crit Care 2016, 26:729–736.

Yuki M, Sugimoto N, Takahashi K, Otsuka H, Nishii N, Suzuki K, Yamagami T, Ito H. A Case of Protein-Losing Enteropathy Treated with Methotrexate in a Dog. J Vet Med Sci 2006, 68:397–399.