



UNIVERSITÀ DI PARMA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICO-VETERINARIE
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA VETERINARIA

EPATOPATIE FELINE: APPROCCIO DIAGNOSTICO E TERAPEUTICO

*FELINE LIVER DISEASES: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC
APPROACH*

Relatore:

Chiar.mo Prof. FAUSTO QUINTAVALLA

Laureanda:

CARLOTTA TOMBOLANI

ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022

Indice

ABSTRACT	1
INTRODUZIONE	2
ANATOMIA DEL FEGATO NEL GATTO.....	3
FISIOLOGIA EPATICA DEL GATTO	13
EZIOLOGIA NELLE PATOLOGIE EPATICHE	27
PATOLOGIE EPATOBILIARI NELLA SPECIE FELINA	30
MALATTIE DEL PARENCHIMA EPATICO	31
LIPIDOSI EPATICA FELINA (FHL)	31
EPATITE INFETTIVA ACUTA	41
EPATITE ACUTA DA TOSSICI	49
ASCESSI E GRANULOMI EPATICI	53
MALATTIE DELLE VIE BILIARI.....	55
COLANGITE FELINA	55
OSTRUZIONE DEL DOTTO BILIARE EXTRAEPATICO (EBDO)	61
TRIADITE NEL GATTO	63
ANOMALIE NELLA LAMINA DUTTALE	63
MALATTIE DELLA CISTIFELLEA.....	64
COLECISTITE.....	64
ANOMALIE MORFOLOGICHE NELLA CISTIFELLEA DEL GATTO	65
MALATTIE VASCOLARI EPATICHE	65
SHUNT PORTOSISTEMICO CONGENITO (CSPP)	65

MALATTIE NEOPLASTICHE DEL FEGATO	66
APPROCCIO DIAGNOSTICO ALLE EPATOPATIE FELINE	68
SINTOMI COMUNI LEGATI ALLE EPATOPATIE	68
ESAME OBIETTIVO GENERALE	72
EMATOLOGIA	73
PROFILO BIOCHIMICO	73
TEST DI FUNZIONALITA' EPATICA.....	78
NUOVI MARKER DI EPATOPATIA	81
DIAGNOSTICA PER IMMAGINI.....	82
CITOLOGIA EPATICA	84
BIOPSIA EPATICA.....	85
ASPETTI DIAGNOSTICI DELLE PIU' COMUNI EPATOPATIE FELINE..	88
DIAGNOSI DI LIPIDOSI EPATICA FELINA	88
DIAGNOSI DI EPATITE ACUTA GRAVE.....	91
DIAGNOSI NELLE EPATOPATIE DA TOSSICOSI.....	92
DIAGNOSI DI AMILOIDOSI.....	93
DIAGNOSI DI MALATTIA DA ACCUMULO DI RAME	93
DIAGNOSI DI ASCESSI EPATICI	93
DIAGNOSI DI COLANGITE NEUTROFILICA.....	94
DIAGNOSI DI COLANGITE LINFOCITARIA	96
DIAGNOSI DI DISTOMI EPATICI FELINI	97

DIAGNOSI OSTRUZIONE DELLE VIE BILIARI.....	98
DIAGNOSI DI SHUNT PORTOSISTEMICO CONGENITO.....	99
DIAGNOSI DI NEOPLASIE EPATICHE	100
APPROCCIO TERAPEUTICO ALLE EPATOPATIE FELINE.....	101
TRATTAMENTO DELLA LIPIDOSI EPATICA FELINA	101
IL COMPORTAMENTO ALIMENTARE NEI GATTI	112
TRATTAMENTO DELL'INAPPETENZA.....	113
TRATTAMENTO DELL'EPATITE ACUTA INFETTIVA.....	114
TERAPIE DELLE EPATITI TOSSICHE ACUTE	116
TERAPIA DELL'AMILOIDOSI	118
TRATTAMENTO EPATOPATIE DA ACCUMULO DI RAME	118
TRATTAMENTO DI ASCESSI EPATICI.....	119
TRATTAMENTO DELLA COLANGITE NEUTROFILICA	119
TRATTAMENTO DELLA COLANGITE LINFOCITARIA	121
TERAPIA DISTOMATOSI EPATICA FELINA	123
TRATTAMENTO DELL'OSTRUZIONE DELLE VIE BILIARI EXTRAEPATICHE	124
TERAPIA IN CORSO DI TRIADITE	126
TRATTAMENTO DELLO SHUNT PORTOSISTEMICO CONGENITO FELINO ..	126
TRATTAMENTO DELLE NEOPLASIE FELINE	127
NUOVI APPROCCI TERAPEUTICI.....	128
PROPOSTE TERAPEUTICHE	130

ESPERIENZA PERSONALE SULL'USO DI ACIDO MEFEPRONICO.....	135
CONCLUSIONI	140
Bibliografia.....	141

ABSTRACT

In feline medicine context, hepatopathies play an important role and among these hepatic lipidosis represents one of the main pathologies. In this dissertation, in addition to the anatomical-physiological aspects of the hepatic parenchyma, the main pathologies involving the hepatic parenchyma and the biliary tract of the cat are described. Emphasis was placed on the correct diagnostic approaches to be undertaken in the various pathological situations, in compliance with the guidelines currently available and the therapeutic guidelines. In addition, we wanted to illustrate the new therapeutic approaches that in the next future could enter the therapeutic armamentarium of the veterinarian who deals with domestic felines, providing a small contribution on the use of mefepronic acid in cats.

Nel contesto della medicina felina, le epatopatie rivestono un ruolo importante e tra queste la lipidosi epatica rappresenta una delle principali patologie. Nella presente dissertazione vengono descritti, oltre gli aspetti anatomico-fisiologici del parenchima epatico, le principali patologie che coinvolgono il parenchima epatico e le vie biliari del gatto. Particolare enfasi si è posta ai corretti approcci diagnostici da intraprendere nelle varie situazioni patologiche, nel rispetto anche delle linee guida attualmente disponibili e agli indirizzi terapeutici. Inoltre si è voluto illustrare i nuovi approcci terapeutici che in un prossimo futuro potrebbero entrare nell'armamentario terapeutico del Medico Veterinario che si occupa di felini domestici, fornendo un piccolo contributo sull'impiego dell'acido mefepronico nel gatto.

INTRODUZIONE

Il felino è considerato un “carnivoro obbligato” caratterizzato da fabbisogni proteici e vitaminici maggiori rispetto ad altre specie animali. Un metabolismo energetico differente e diversità anatomiche peculiari dell'apparato delle vie biliari, porta questa specie ad assumere una predisposizione a particolari epatopatie.

I gatti sono intolleranti a periodi prolungati di anoressia, e ciò ha determinato ad una crescente predisposizione dei gatti in sovrappeso o obesi, sviluppando quindi le condizioni che promuovono lo sviluppo di alterazioni metaboliche che inevitabilmente vedono coinvolto la funzionalità del fegato. Non a caso la lipidosi epatica è una delle epatopatie più comunemente diagnosticate in questa specie animale. Non da meno tuttavia sono le patologie a carattere infiammatorio che colpiscono il fegato e le vie biliari.

La diagnosi delle epatopatie può risultare articolata in quanto riconosce l'utilizzo di esami di laboratorio e diagnostica per immagini, ma è grazie alla citologia e all'esame istologico che spesso si può confermare con maggior certezza il coinvolgimento del processo patologico a carico del fegato. Un corretto procedimento diagnostico indirizza il clinico nella corretta gestione terapeutica, e favorire la risoluzione clinica o miglioramento della funzionalità dell'organo.

ANATOMIA DEL FEGATO NEL GATTO

Il fegato è un organo annesso dell'apparato digerente e rappresenta la ghiandola più voluminosa dell'organismo; insieme al pancreas riversa nel duodeno i prodotti di secrezione, la cui funzione è necessaria e fondamentale per la digestione intestinale.

Il fegato è una ghiandola mista che mantiene costante l'ambiente interno, controllando il sangue refluo proveniente dallo stomaco e dall'intestino (Barone 2006).

CARATTERISTICHE E CONFORMAZIONE

Le caratteristiche fisiche del fegato possono variare in base all'età, al regime alimentare e allo stato di salute dell'animale.

Il colore è bruno-rossastro, più chiaro nei soggetti giovani o in soggetti con patologie.

La consistenza è solida, il parenchima è friabile e facilmente lacerabile. Al suo interno, se sezionato, si evidenzia una trama granulare, corrispondente alla lobulatura epatica.

Il peso del fegato nel gatto è all'incirca 80-90 grammi (60-150grammi) e rappresenta circa il 4,5% del peso corporeo (Barone 2006).

L'organo si trova all'interno della cavità addominale, posizionato contro la faccia addominale del diaframma e la maggior parte dell'organo è a destra sul piano mediano (Konig e Liebich 2020).

Anatomicamente, si riconoscono 2 facce: una diaframmatica e una viscerale; e 4 margini: dorsale, ventrale, destro e sinistro.

La faccia diaframmatica è a contatto con il diaframma e si estende all'incirca dal 6° spazio intercostale fino all'ultimo spazio (Howard e De Lahunta 2013). È convessa, liscia e rivestita quasi interamente dal peritoneo viscerale. Al suo centro è presente un'area nuda con il solco della vena cava e nella quale si ha il passaggio della vena cava caudale; sul suo decorso si aprono numerosi orifizi che rappresentano gli sbocchi delle vene epatiche (Barone 2006).

La faccia viscerale è concava, irregolare e rivolta nella direzione caudoventrale. Nella sua porzione media si trova un grande solco, chiamato porta epatica, occupata dalla vena porta, dall'arteria epatica, dai nervi epatici e dal condotto del coledoco. Ventralmente e a destra della porta si trova la fossa della cistifellea, nella quale alloggia. Nella faccia viscerale si possono notare anche le impronte viscerali di alcuni organi: l'impronta gastrica che occupa la parte sinistra del fegato e l'impronta duodenale che costeggia a destra la porta del fegato. È a contatto anche con il pancreas ma che non lascia mai nessuna impronta (Howard e De Lahunta 2013).

Il margine dorsale è ispessito e irregolare, ed ha una direzione obliqua, proprio come è orientato l'asse maggiore dell'organo. Qui si trovano le inserzioni dei legamenti triangolari destro e sinistro, l'impronta renale del rene destro, l'entrata del solco della vena cava caudale e l'impronta esofagea con una incisura destinata al passaggio dell'esofago.

Il margine ventrale è libero e orientato verso destra, è sottile e con aspetto tagliente. Si presenta irregolare a causa delle incisive interlobari che si prolungano nello spessore dell'organo per mezzo di fessure.

I margini destro e sinistro sono sottili e arrotondati, collegano il margine ventrale a quello dorsale (Barone 2006).

La forma dell'organo nei carnivori domestici è riconoscibile attraverso la caratteristica costituzione lobare con profonde incisive. A causa delle connessioni con il sistema venoso embrionale, il fegato può essere diviso in due grandi territori, destro e sinistro (Barone 2006). Il fegato nel gatto è diviso in 4 lobi e 4 sottolobi. I 4 principali lobi sono: *lobo sinistro mediale e laterale, lobo destro mediale e laterale*. Nella specie felina, il lobo destro mediale è notevolmente sviluppato, circa 2 volte il suo omologo sinistro, mentre nel cane è solo leggermente superiore. Ventralmente alla porta del fegato, è possibile osservare il *lobo quadrato*, delimitato dalla fessura del legamento rotondo e la fossa della cistifellea. Nel gatto a differenza del cane, il lobo quadrato avvolge in maniera meno estesa la cistifellea, che rimane più visibile sulla faccia viscerale. Dorsalmente alla porta del fegato, invece, è possibile osservare il *lobo caudato* suddiviso dall'incisura della vena cava caudale, in un *processo caudato* disposto a destra e unito al lobo destro laterale, di forma conica e allungato, e in un *processo papillare* di forma piramidale, situato a sinistra e sovrastante il lobo

quadrato. Entrambi i lobi, quadrato e caudato sono evidenziabili nella faccia viscerale del fegato. (Barone 2006)

Le fessure interlobari sono profonde e la lobatura nella specie felina è evidente e riconoscibile. Nonostante i mezzi di fissità i lobi epatici scivolano facilmente l'uno sull'altro e l'organo è in grado di distendersi e piegarsi quando viene sottoposto a spostamenti causati dalla respirazione, dalle variazioni del volume gastrico e dalla mobilità e flessibilità del rachide lombare, maggiore nei carnivori (Konig e Liebich 2020).

TOPOGRAFIA E MEZZI DI FISSITA'

La maggior parte del fegato si trova a destra del piano mediano, contro il diaframma (Konig e Liebich 2020). Nella veduta dorsoventrale, il fegato appare deviato verso destra del piano. Questo è determinato da un accrescimento asimmetrico, dato principalmente dalla rotazione a sinistra dello stomaco, spingendo quindi la maggior parte della massa epatica nell'ipocondrio destro. Il suo asse maggiore assume una posizione leggermente obliqua, segue i contorni del diaframma e la sezione addominale della cassa toracica. La faccia diaframmatica è completamente modellata sul diaframma, la faccia viscerale conserva le diverse impronte degli organi adiacenti: cistifellea, pancreas, fondo e corpo dello stomaco, duodeno (Barone 2006).

Nei gatti sani, il margine ventrale dell'organo può essere spesso palpato sotto l'arco costale destro, a livello dell'estremità dorsale dell'ultima costa e in vicinanza al processo xifoideo dello sterno, soprattutto se ci troviamo di fronte ad un aumento dell'organo. Spesso le malattie epatobiliari nel gatto sono associate ad epatomegalia e la palpazione addominale può essere un primo elemento diagnostico. La faccia viscerale del fegato è in contatto con lo stomaco; quindi, nel momento in cui avvengono delle alterazioni nella forma e nella dimensione del fegato si provocherà uno spostamento dello stomaco, e potrà comparire vomito, uno dei principali segni clinici nei gatti con malattie epatiche (Steiner 2009).

Il fegato presenta un certo grado di mobilità all'interno della cavità addominale, nonostante ciò, dalla capsula epatica sono presenti dei legamenti che fissano l'organo mantenendolo nella sua posizione *in situ* (Konig e Liebich 2020).

Il *legamento coronario* unisce saldamente il fegato al diaframma, opponendosi agli spostamenti totali del viscere. Si compone di due serie di fasci fibrosi che uniscono i margini del solco della vena cava nell'area nuda al diaframma, ed è in continuità con il legamento falciforme e i legamenti triangolari (Barone 2006).

Il *legamento falciforme* mantiene saldo il fegato alla parete addominale, parte dall'ombelico sulla parete ventrale dell'addome, fino al solco della vena cava sul centro frenico e dove si continua con il legamento coronario. Sulla superficie libera del legamento falciforme si estende al legamento rotondo (Sebastiani e Fishback 2005).

Il *legamento triangolare sinistro* è anch'esso una plica del peritoneo, un'espansione della del legamento coronario e si estende lateralmente tra il diaframma e la parte dorsale del lobo laterale sinistro; il *legamento triangolare destro* è paragonabile al precedente (Howard e De Lahunta 2013).

Il *legamento epato-renale*, è una piega peritoneale che sostiene il lobo caudato e si estende fino all'estremità craniale del rene destro.

Il piccolo omento, invece, è una lamina ripiegata su sé stessa che unisce la piccola curvatura dello stomaco e il duodeno con la faccia viscerale del fegato, prendendo attacco ai margini della porta del fegato e si estende fino all'inserzione con l'esofago. Si suddivide in due porzioni: *legamento epato-gastrico* che va dal fegato allo stomaco, e il *legamento epato-duodenale* che unisce il fegato alla parte craniale del duodeno (Barone 2006).

STRUTTURA DEL FEGATO

Il fegato è un organo parenchimoso, rivestito dal peritoneo viscerale che ne costituisce la sua sierosa. È in collegamento ad una capsula fibrosa, sottile, trasparente e resistente, che aderisce all'organo. Il connettivo della capsula fibrosa confluisce verso la porta del fegato e vi penetra, con i vasi e le strutture canalicolari nel parenchima, formando una guaina intervascolare attorno ai vasi e ai condotti, e andando a costituire delle trabecole, parte fondamentale di supporto alla struttura dell'organo. La capsula fibrosa perivascolare quando si porta all'interno viene denominata *capsula di Glisson*. Qui si dipartono sottili setti connettivali che penetrano nel parenchima, l'insieme costituisce lo stroma, le cui

diramazioni suddividono il tessuto epatico in molteplici lobuli epatici. I lobuli sono particolarmente marcati nel fegato suino, visibili anche ad occhio nudo ma visibili nel gatto microscopicamente, in cui appaiono come aree esagonali di circa 1,5 mm di diametro (Konig e Liebich 2020).

Il lobulo epatico è l'unità morfo-strutturale del fegato, ma se si considerano alcuni aspetti funzionali di quest'organo, è possibile individuare e descrivere i lobuli in modi differenti (Barone 2006)

Lobulo epatico classico

Nella sezione istologica, ogni lobulo epatico è di forma esagonale. Le cellule epatiche, che costituiscono l'organo sono cellule poliedriche, organizzate a strati e visibili come lamine cellulari distribuite radialmente che decorrono dalla periferia al centro del lobulo; le lamine epatiche sono sostenute da uno stroma sottile di fibre collagene. Gli epatociti hanno un nucleo tondo, centrale, piuttosto grande e a volte duplice, con un nucleolo ben visibile e il citoplasma ricco di granuli (Dongmei Cui, et al. 2012). Gli epatociti, inoltre, si contraddistinguono da altre cellule per altissime capacità rigenerative quando la massa epatica è soggetta ad insulti e/o lesioni. Le cellule del fegato, quindi, mostrano alcune caratteristiche delle cellule staminali (Steiner 2009).

Al centro del lobulo, vi è una vena centrolobulare, circondata da un sottile strato connettivale. Nei punti di incontro di più lobuli si trovano gli spazi portalì, spazi connettivali di forma stellata. Nello spazio portale è contenuta la triade portale che comprende: una vena interlobulare, caratterizzata da una parete vascolare sottile; un'arteria interlobulare con una parete più spessa ma con un diametro più piccolo; un dotto biliare interlobulare costituito da epitelio cubico o cilindrico semplice (Ross, Pawlina e Barnash 2010). Nell'area portale sono contenuti anche vasi linfatici e fibre nervose. Ogni lobulo è quindi circondato da sei spazi portalì. Il sangue proveniente dalla triade portale ha una direzione centripeta, dalla periferia verso il centro del lobulo, in direzione della vena centrolobulare.

Negli spazi tra le lamine epatiche decorrono i capillari sinusoidi e convergono verso la vena centrolobulare dalla quale sboccano irrorando il lobulo con sangue venoso portale e arterioso. I sinusoidi sono delimitati da una parete di cellule endoteliali fenestrate con

nuclei appiattiti e una lamina basale discontinua (Ross, Pawlina e Barnash 2010) per avere un maggior contatto tra il plasma sanguigno e gli epatociti. All'interno dei capillari sinusoidi vi sono le *cellule del Kupffer*, i macrofagi epatici che fanno parte del sistema fagocitario mononucleato (MPS). Si muovono con prolungamenti lungo la superficie luminale dei sinusoidi epatici e rimuovono dal circolo sanguigno detriti ed eritrociti danneggiati (Dongmei Cui, et al. 2012). Tra i sinusoidi sono presenti anche *cellule Natural Killer* o grandi linfociti granulari, anch'essi svolgono una parte nella sorveglianza immunitaria (Day e Washabau 2013).

Tra la superficie esterna dei sinusoidi epatici e la superficie libera degli epatociti si trova lo spazio perisinusoidale, chiamato *spazio di Disse*. In esso vi sporgono dei microvilli, estroflessioni delle cellule epatiche attraverso i quali avviene lo scambio di sostanze nutritive e di ossigeno con la parete dei sinusoidi e il rilascio dei prodotti cellulari. Questo spazio perisinusoidale rappresenta anche il sistema linfatico epatico e contribuisce alla formazione della linfa, posta in direzione inversa a quella del flusso ematico, verso i vasi linfatici terminali nell'area portale. In questi spazi vi sono inoltre, le *cellule di Ito*, cellule stellate il cui citoplasma contiene un deposito di lipidi e immagazzina vitamine quali A, D e K. (Liebich 2010) Queste cellule in condizioni patologiche sintetizzano una grande quantità di collagene, proteoglicani, glicosaminoglicani e glicoproteine adesive, per questo motivo sono considerate "bersagli" nella terapia della fibrosi e cirrosi epatica (Day e Washabau 2013).

Le superfici laterali degli epatociti contigui tra loro, delimitano degli spazi che concorrono a formare i canalicoli biliari dove gli epatociti riversano il proprio secreto: la bile. I canalicoli biliari sono cavità molto strette all'interno delle lamine epatiche, formano una rete anastomizzata e complessa e le loro pareti sono costituite dalle membrane plasmatiche degli epatociti adiacenti che si allontanano creando uno spazio a fondo cieco, nella quale viene riversata la bile. La bile essendo una sostanza altamente tossica non deve diffondersi tra i capillari sinusoidi, per questo sono previsti sistemi di chiusura tramite giunzioni occludenti (*giunzioni gap*) che sigillano i punti di contatto tra le membrane di due epatociti (Dongmei Cui, et al. 2012). Nei canalicoli si affacciano dei microvilli, che servono ad aumentare la superficie di rilascio della bile (Liebich 2010).

Lobulo portale

Il lobulo portale è l'unità funzionale epatica che mette in evidenza la funzione esocrina del fegato, attraverso la produzione di bile, che scorre in direzione opposta rispetto al flusso ematico. Il lobulo portale è definito come un'area triangolare in cui ai vertici si trovano le vene centrali di tre lobuli adiacenti, e al centro ritroviamo il dotto biliare interlobulare di uno spazio portale (Dongmei Cui, et al. 2012).

Acino epatico

L'acino epatico è l'unità metabolico-funzionale che mette in evidenza la vascolarizzazione del parenchima. Ha una struttura a forma di losanga, i cui estremi sono rappresentati dalle vene centrali di due lobuli epatici, mentre l'asse dell'acino è dato dallo spazio portale dei due lobuli (Liebich 2010). Nell'acino epatico si possono individuare tre zone ellittiche e concentriche, disposte attorno alla zona periportale: la zona 1 è quella che riceve per prima l'ossigeno, i nutrienti e le sostanze tossiche dal sangue dei sinusoidi, questa zona è l'ultima ad andare incontro a morte quando la circolazione dell'organo è compromessa ed è la prima a rigenerarsi. Le cellule della zona 3, più vicine alla vena centrolobulare, sono le prime ad andare incontro a necrosi ischemica quando la perfusione si riduce e le prime ad accumulare lipidi perché meno ricche di ossigeno e nutrimenti. Le cellule della zona 2 hanno tempi di risposta intermedi tra quelli delle cellule di zona 1 e 3 (Figura 1) (Ross, Pawlina e Barnash 2010).

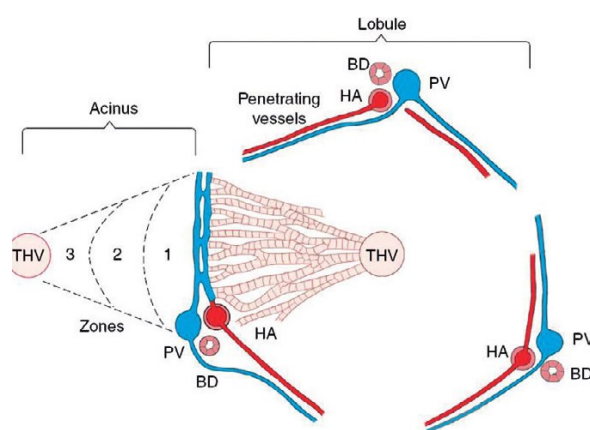


Figura 1: Nella seguente immagine si osserva l'unità anatomica del fegato, il lobulo epatico; l'unità funzionale è l'acino epatico; si osserva anche il dotto biliare (BD), l'arteria epatica (HA), la vena porta (PV), la vena centrolobulare (THV). Da (Day e Washabau 2013) "Canine and Feline Gastroenterology"

VASCOLARIZZAZIONE EPATICA

L'approvvigionamento di sangue nel fegato è di tipo arterioso e venoso, ed il flusso totale di sangue diretto al fegato è di circa il 20-25% della gittata cardiaca (Steiner 2009).

La vascolarizzazione epatica viene denominata "sistema portale" ed è caratterizzata dall'ingresso, nella porta epatica, dalla vena porta contenente sangue venoso refluo proveniente dall'intestino, dallo stomaco, dal pancreas e dalla milza (vena splenica, vene mesenterica craniale e caudale), arricchito di quanto assorbito a livello intestinale. Insieme alla vena porta, entra anche l'arteria epatica, che si distacca dal tronco celiaco dell'aorta addominale, essa trasporta sangue ossigenato e fornisce apporto nutritivo alle cellule epatiche. I vasi si ramificano all'interno dell'organo seguendo il connettivo interlobulare del parenchima epatico (Barone 2006).

La vena porta si divide in due grosse ramificazioni e seguono ulteriori divisioni nelle vene interlobulari. Lo stesso decorso procede con l'arteria epatica che si divide nelle arterie interlobulari, parallelamente alle vene. Entrambe convergono al vertice dei lobuli epatici e formano una triade portale insieme a un dotto biliare interlobulare. Da qui, il sistema vascolare arterioso e venoso si dirama in corte arteriole e venule terminali che confluiscono nei sinusoidi epatici, accogliendo quindi sangue misto. I sinusoidi epatici intercorrono parallelamente alle lamine epatiche seguendo un decorso radiale fino alla vena centrolobulare. Questo permette perciò un intenso scambio di sostanze tra il sangue e gli epatociti.

Le vene centrolobulari si uniscono, a loro volta, attraverso le vene sottolobulari, che confluiscono successivamente nelle vene epatiche che sboccano direttamente nella vena cava caudale, in direzione verso il cuore (Barone 2006).

I vasi linfatici epatici si raccolgono come vasi linfatici profondi che arrivano nelle aree portali epatiche, e da una rete capillare linfatica superficiale presente nel connettivo della sierosa. Insieme divergono nella porta epatica. (Liebich 2010) I linfonodi epatici sono profondi e si trovano all'interno del piccolo omento, vicino alla porta epatica (Liebich e König 2020).

Il fegato è innervato sia da nervi simpatici che parasimpatici, esso riceve fibre sia afferenti che efferenti dal tronco vagale attraverso lo iato esofageo ed entrano nella porta epatica; le

fibre simpatiche derivano del plesso celiaco e continuano sulle diramazioni dell'arteria epatica (Howard e De Lahunta 2013).

SISTEMA BILIARE

All'interno degli epatociti si ha la biotrasformazione di molte sostanze, le molecole di grandi dimensioni, superiori a 300 Da (peso molecolare), come ad esempio steroidi, bilirubina, sali biliari e altre tossine, vengono escreti dal sistema biliare. Altre molecole più piccole, come ad esempio l'urea, vengono eliminate attraverso le urine. Il sistema biliare, è un sistema ramificato del parenchima epatico con la funzione di raccolta della bile. Le membrane laterali che collegano le cellule epatiche adiacenti, sono caratterizzate da membrane canalicolari che danno luogo alle più piccole ramificazioni del sistema, ovvero i canalicoli biliari. Sono sprovvisti di parete cellulare e la bile che viene escreta al loro interno, entra nei *canali di Herring*, corti dotti di connessione in parte rivestiti da epatociti e in parte da colangiociti cuboidali o cellule epiteliali biliari. Secernano acqua, bicarbonati e cationi nella bile e possono rispondere con funzione immunitaria in quanto possono presentare l'antigene in stati patologici (Day e Washabau 2013).

I canali di Herring defluiscono nei duttili biliari intraepatici, i quali si immettono nei dotti interlobulari localizzati negli spazi portalari. Questi ultimi entrano nei dotti settali che confluiscono nei dotti ilari, con il compito di raccogliere tutta la bile che proviene da un lobo epatico. I dotti ilari si collegano per dare origine al dotto biliare destro e sinistro, che si uniscono a loro volta nel dotto biliare comune o condotto coledoco. La cistifellea è collegata al condotto coledoco mediante il dotto cistico. Il coledoco si apre all'interno del duodeno sulla *papilla duodenale (di Vater)* posta a 3/5 cm dal piloro, ed è protetto contro il reflusso del contenuto duodenale grazie allo *sfintere muscolare di Oddi*. Nei gatti il condotto coledoco e il dotto pancreatico si fondono per entrare nella papilla duodenale, questo può spiegare perché nei gatti affetti da pancreatite spesso ritroviamo anche fenomeni come colangiti e colangioepatiti (Steiner 2009). Un gatto su 4 però, possiede un condotto accessorio pancreatico che sbocca 15/20 cm dopo il principale (Barone 2006). Le vie biliari extra epatiche, ovvero il dotto cistico e il coledoco sono rivestite da epitelio cilindrico con intercalate cellule caliciformi (Liebich 2010).

Nei gatti il dotto biliare comune ha un diametro di soli 2 mm e può essere complicato da rilevare all'esame ecografico, questo non avviene però nei pazienti con ostruzione del coledoco, in quanto l'esame ecografico permette di individuare facilmente una dilatazione di questo (Steiner 2009).

CISTIFELLEA o COLECISTI

La cistifellea, chiamata anche colecisti (Figura 2), è un organo cavo deputato alla raccolta della bile e alla sua concentrazione tramite l'assorbimento di acqua (Konig e Liebich 2020). Nel gatto la cistifellea si presenta incurvata su sé stessa a livello del collo e il dotto cistico presenta inflessioni più accentuate rispetto al cane (Barone 2006). Quando si trova completamente riempita può contenere circa 1 ml di bile/kg peso corporeo. Attraverso la colecistochinina liberata dalla mucosa duodenale, la parete muscolare della cistifellea si contrae, si ha così un lento e graduale rilascio della bile che durerà fino ad alcune ore. Grazie a ritmiche distensioni dello sfintere di Oddi, la bile entra nel duodeno attraverso la papilla. Solitamente non si verifica quasi mai uno svuotamento completo e all'esame ecografico una cistifellea vuota può rappresentare una anomalia. Quando si prevede l'utilizzo di farmaci oppiacei bisogna porre alcune attenzioni: possono infatti indurre ad una chiusura dello sfintere di Oddi e nel corso di anestesi la cistifellea può apparire dilatata. Questa situazione va incontro a risoluzione una volta conclusa l'anestesia. Una dilatazione persistente invece dei dotti biliari di maggior diametro e/o del coledoco è sicuramente indice di patologie ostruttive e colangiti (Konig e Liebich 2020). Nella cistifellea felina inoltre, ci sono

numerose variazioni morfologiche quali: cistifellea singola, bilaterale, duplicazione del corpo, duplicazione del fondo, duplicazione completa, cistifellea settale e a forma di Y (Day e Washabau 2013).

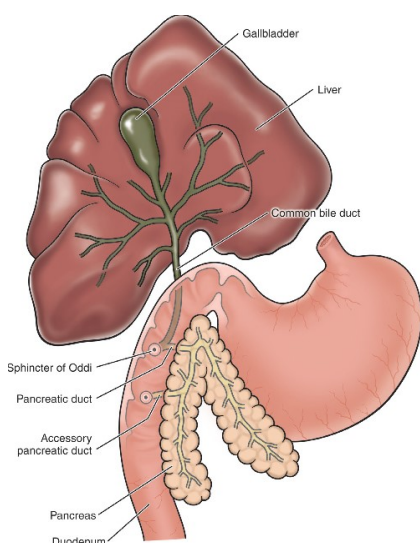


Figura 2: Anatomia felina del sistema biliare, coledoco, dotto pancreatico e ingresso nel duodeno. Da (Little 2012) "The cat: Clinical medicine and management"

FISIOLOGIA EPATICA DEL GATTO

Il fegato svolge il ruolo di ghiandola sia esocrina che endocrina. La secrezione esocrina del fegato è la bile, prodotta dalle cellule epatiche, immagazzinata e concentrata all'interno della cistifellea e successivamente drenata all'interno del duodeno. Il fegato è provvisto anche di una componente endocrina, che sovrintende la produzione di ormoni rilasciati nel flusso ematico, essenziali per diverse funzioni nell'organismo (Howard e De Lahunta 2013). All'interno del fegato si svolgono numerosi processi di sintesi e metabolici fondamentali per il mantenimento dell'omeostasi nell'organismo (Steiner 2009).

Quasi tutte le funzioni epatiche si esplicano attraverso l'attività dell'epatocita. Il citoplasma è ricco di organuli metabolicamente attivi. Il reticolo endoplasmatico rugoso ha funzione di sintesi proteica per la formazione di globuline, fibrinogeno, fattori di coagulazione e molti altri fattori che vengono rilasciati nello spazio sinusoidale e trasportati al circolo ematico. Il reticolo endoplasmatico liscio è coinvolto invece nella sintesi di lipoproteine, fosfolipidi, trigliceridi, colesterolo, ormoni steroidei. In questo sistema e nell'apparato di Golgi si ha inoltre la formazione di acidi e sali biliari che vengono riversati nei canalicoli biliari attraverso un trasporto attivo insieme ad acqua e bilirubina. Le cellule epatiche sono ricche di innumerevoli mitocondri con creste lamellari e il loro numero varia in relazione allo stato funzionale della cellula. Si evidenziano anche i perossisomi, organelli citoplasmatici circondati da membrane contenenti molti enzimi tra i quali le ossidasi, uricasi e catalasi (Liebich 2010). Considerando l'unità metabolico funzionale dell'acino epatico si possono evidenziare le diverse funzioni epatocitarie nelle diverse regioni del lobulo epatico (Tabella 1) (Steiner 2009).

Tabella 1: Funzioni epatocitarie differenti in base alla localizzazione, da “Gastroenterologia del cane e del gatto” (Steiner 2009)

AREA PERIPORTALE (ZONA 1)	AREA CENTROLOBULARE (ZONA 3)
Escrezione bilirubina	Escrezione del rame
Escrezione acidi biliari e produzione di bile dipendente dai Sali biliari di ritorno	Produzione di bile indipendente dai Sali biliari di ritorno
Gluconeogenesi e glicogenolisi per produzione di glucosio	Gliconeogenesi e glicolisi per la clearance di glucosio
Ciclo dell’urea e metabolismo dell’ammoniaca	Produzione di glutammina attraverso il metabolismo dell’ammoniaca
Produzione di glutatione contro lo stress ossidativo	Biotrasformazione tramite citocromo p450 e reazioni di coniugazione

La specie felina, insieme a quella canina appartiene all’ordine dei Carnivori, in quanto la principale fonte alimentare è caratterizzata dai tessuti animali. Durante lo sviluppo evolutivo, il gatto è diventato un “carnivoro obbligato”, in quanto ha sviluppato specifiche idiosincrasie alimentari, a differenza del cane che invece ha caratteristiche fisiologiche e alimentari più simili a quelle degli onnivori (Davenport 2007). Le origini feline sono prevalentemente selvatiche, viene considerato un predatore (Titeux, Gilbert e Diederich 2022), pertanto le sue prede sono principalmente piccoli roditori e uccelli che presentano un alto contenuto proteico, ed una piccola quota di carboidrati e grassi. I fabbisogni proteici e vitaminici dei felidi sono quindi maggiori rispetto ad altre specie (Verbrugge e Bakovic 2013).

METABOLISMO PROTEICO

Nel gatto non esistono forme di deposito di proteine da utilizzare in caso di necessità, ma si ha una continua scissione e sintesi. Gli aminoacidi, i costituenti delle proteine, possono essere costituiti dall'organismo partendo da altri aminoacidi, oppure esistere in forma essenziali ed essere introdotti con la dieta e l'assorbimento intestinale (McGavin e Zachary 2007).

Trasformazione degli aminoacidi

La trasformazione degli aminoacidi è caratterizzata dalle transaminazioni e determinate dalle transaminasi, enzimi localizzati nei mitocondri e nel citoplasma degli epatociti e permettono la degradazione ossidativa degli aminoacidi (Aguggini, et al. 2008).

Metabolismo dell'ammoniaca

Nel colon viene prodotta ammoniaca, attraverso l'ureasi batterica. È una sostanza altamente tossica generata dal catabolismo degli aminoacidi; entra nella circolazione portale e viene trasportata al fegato dove viene convertita per mezzo del ciclo dell'urea in urea, un composto meno tossico liberato nel sangue e con la filtrazione escreto con le urine (Day e Washabau 2013). Enzimi presenti nel fegato catalizzano il ciclo dell'urea (Aguggini, et al. 2008).

Metabolismo proteico nel gatto

A differenza di altre specie il gatto prevede richiesta di proteine superiore rispetto al cane o all'uomo. Molti mammiferi come già descritto, sono in grado di provvedere ai processi catabolici delle proteine attraverso l'attività delle aminotransferasi e del ciclo dell'urea, questo però non si verifica così marcatamente nella specie felina che regola solo in minima parte queste attività. Normalmente il metabolismo proteico prevede la degradazione degli aminoacidi e convertire l'azoto in eccesso in urea; al contrario, nelle diete povere di proteine, l'attività metabolica si riduce per conservare l'azoto e consentire di preservare gli aminoacidi. Il felino non ha la capacità di conservare l'azoto di riserva, dovuto ai processi

enzimatici di elevata attività, aumentando quindi la formazione di ammoniaca (Davenport 2007). A favore di questa tesi si dimostra che i valori normali di BUN (uremia) nel gatto sono di 19/34mg/dL a differenza della specie canina normalmente compresi tra 8/28 mg/dL. Differenze simili anche per la creatinina (Fielder 2022).

Alcuni aminoacidi essenziali, come arginina e taurina, sono fondamentali per l'organismo felino. L'arginina è utilizzata dal fegato per il corretto funzionamento del ciclo dell'urea, è infatti un intermediario che consente la conversione dell'ammoniaca in urea. La forte diminuzione di arginina o la sua assenza, provoca tossicità per iperammoniemia a livello plasmatico a causa dell'interruzione del processo. Il gatto è quindi dipendente dall'assunzione di arginina attraverso la dieta a causa della scarsa attività di enzimi presenti nel piccolo intestino che non permettono la sintesi dell'ornitina. Quando nel gatto, quindi, si ha un deficit di arginina e ornitina, aumenta l'ammoniemia e si possono rilevare sintomi neurologici secondari (Davenport 2007).

Anche la taurina è un aminoacido essenziale soprattutto nel gatto, la sua carenza prolungata nell'organismo può provocare degenerazione della retina; problemi legati all'apparato riproduttivo e cardiaco, con comparsa di cardiomiopatia dilatativa. Nella specie felina la sintesi della taurina non viene prodotta in quantità adeguate, in quanto gli enzimi che ne permettono la sintesi dai precursori amminoacidici, metionina e cisteina sono limitatamente attivi. L'impiego e l'assunzione della taurina è fondamentale soprattutto per la formazione di sali biliari: nel gatto gli acidi biliari vengono coniugati solo con la taurina, mentre nelle altre specie avviene anche con la glicina. È importante quindi sottolineare un supplemento di taurina di origine animale attraverso l'alimentazione (Davenport 2007).

Anche gli aminoacidi metionina e cisteina vengono considerati fondamentali, in quanto utilizzati nella gluconeogenesi, che nel gatto è la via metabolica principale per ottenere energia dal glucosio.

La metionina è fondamentale anche per la replicazione cellulare, la sintesi di neurotrasmettitori, fosfolipidi ed è un precursore dell'amminoacido felinina, contenuto nelle urine di maschi interi per la marcatura del territorio.

Anche la carnitina, è un derivato aminoacidico importante nella dieta dei felini; la carnitina interviene nelle reazioni di β -ossidazione degli acidi grassi per la produzione di energia, li trasporta nella membrana interna dei mitocondri per essere ossidati e convertiti in energia.

Con l'invecchiamento i mitocondri hanno meno efficienza e portano ad una maggiore produzione di radicali liberi; la carnitina interviene nell'efficienza dei mitocondri che di conseguenza diminuiscono la produzione di radicali ne preserva un maggiore stato di salute. Alcuni studi hanno dimostrato che la carnitina viene sintetizzata partendo dalla metionina e dalla lisina nei reni e nel fegato, quindi è evidente che il supplemento di carnitina attraverso l'alimentazione sia fondamentale sia nei casi di deficit per digiuno, sia in casi di presenza di lipidosi epatica e/o gatti obesi, per favorire la diminuzione della massa grassa (Center, Warner, et al. 2012).

Sintesi delle proteine plasmatiche

Una delle funzioni essenziali dell'organo epatico è quella di sintetizzare le proteine plasmatiche quali: l'albumina; globuline α e β e fibrinogeno, (le γ globuline vengono prodotte dalle plasmacellule nel tessuto linfatico). Le proteine plasmatiche sono glicoproteine e lipoproteine con lo scopo di mantenimento della pressione oncotica (albumina) e funzioni di trasporto di molteplici molecole. Sono inoltre prodotti i fattori della coagulazione (II, V, VII, XIII), la proteina fibrinolitica, proteine di fase acuta e il sistema del complemento (McGavin, et al., 2007).

METABOLISMO GLUCIDICO

Il fegato è in grado di mantenere la regolazione della glicemia entro certi limiti, dopo l'assunzione del pasto, il fegato rimuove i carboidrati come glucosio o fruttosio dal plasma e gli accumula come glicogeno o acidi grassi. Nei periodi di necessità invece, l'equilibrio energetico viene mantenuto ed il livello glicemico del sangue è regolato da fattori come l'alimentazione e i livelli ormonali (McGavin e Zachary 2007)-

Il glucosio è una fonte energetica essenziale per molti organi e tessuti ed è inoltre necessaria per la sintesi di acidi nucleici e alcuni aminoacidi. I carboidrati, ampiamente presenti nei vegetali, possono avere una struttura semplice che richiede una parziale digestione enzimatica, un esempio sono i monosaccaridi, glucosio e fruttosio o disaccaridi quali il lattosio e maltosio. Oppure possono presentarsi in forma più complessa come i polisaccaridi ad esempio amidi, fibre e glicogeno, presenti come riserva di zucchero nei tessuti animali.

Normalmente il metabolismo glucidico viene regolato dai processi di glicogenosintesi, glicogenolisi, gluconeogenesi e glicolisi.

La glicogenosintesi è un processo che avviene nel citoplasma degli epatociti e nelle cellule muscolari e consiste nella conversione del glucosio ematico in glicogeno, con immagazzinamento e deposito. È regolato dallo stato nutrizionale e si abbassa fino a diventare nullo durante il digiuno. Viene stimolato dagli ormoni dell'insulina, glucocorticoidi, adrenalina, mentre il glucagone lo inibisce.

La glicogenolisi invece è il processo di demolizione del glicogeno e ha un ruolo importante nella regolazione della glicemia. La glicogenolisi è stimolata dal glucagone.

La gluconeogenesi invece è un processo durante il quale l'organo epatico realizza la sintesi di glucosio partendo da precursori non glucidici quali glicerolo, aminoacidi e acido lattico. Questa funzione si attua quando le riserve glucidiche dell'organismo sono ridotte e/o esaurite.

La glicolisi è un altro fenomeno importante e anch'esso avviene nel distretto muscolare, è una importante via metabolica nella quale si ha la scissione del glucosio in molecole di piruvato che danno origine all'acetato, importante nel ciclo di Krebs (Aguggini, et al. 2008).

Metabolismo glucidico nel gatto

Nel gatto il metabolismo glucidico avviene in maniera diversa rispetto ad altri animali. Essendo un carnivoro stretto, l'apporto di carboidrati è trascurabile poiché l'organismo non necessita di riserve significative (Davenport 2007). Nel gatto, la domanda di glucosio del cervello è molto alta (circa 30%) e non potrebbe essere soddisfatta da un apporto di carboidrati di una dieta adeguata. Si ha quindi il coinvolgimento degli aminoacidi verso la gluconeogenesi (Eisert 2011). Questo processo permette ai carnivori di utilizzare gli aminoacidi per mantenere la glicemia quando la dieta è a basso contenuto di carboidrati. Negli epatociti dei gatti inoltre, si riscontra l'assenza di espressione del gene per le glucochinasi, enzimi che permettono la trasformazione del glucosio in glucosio-6-fosfato, usato per essere immagazzinato come glicogeno e prima fase della glicolisi (Hiskett, et al. 2009). Anche l'assorbimento dell'amido avviene in maniera differente rispetto alle altre specie, nel gatto infatti è quasi del tutto inesistente l'amilasi salivare, un enzima prodotto a livello di saliva che inizia con il processo di demolizione degli amidi; anche la alfa-amilasi

pancreatica prevede un'attività inferiore rispetto ad altre specie. Secondo alcuni studi, a differenza delle specie onnivore, la specie felina non riesce ad avere un adeguato trasporto del glucosio, infatti fonti elevate di amido provocano effetti postprandiali su livelli di insulina e glucosio ematico meno evidenti rispetto ad altre specie, ritardando così i processi digestivi e di assorbimento. Hanno quindi bassa tolleranza ai carboidrati e una prolungata iperglicemia dopo i pasti ricchi di questo macronutriente (Oliviera, et al. 2008).

Le fibre, come la cellulosa, hanno un valore nutritivo basso per la loro bassa digeribilità, nel gatto quindi fibre troppo insolubili non vengono digerite e vanno incontro a fermentazione nel grande intestino. Esistono alcune fibre però, come la polpa di barbabietola, che sono moderatamente fermentabili e possono produrre acidi grassi a catena corta a beneficio delle cellule intestinali. Una ricerca, ha dimostrato inoltre, che miscele di fibre contenute in alcuni alimenti commerciali specifici, possono ritardare lo sviluppo di tricobezoari, aumentando l'espulsione del pelo con le feci (Davenport 2007).

Altri studi sulla nutrizione dei felini, hanno constatato che i gatti riescono ad autoregolare l'apporto di macronutrienti. Il sapore e l'aroma influenzano la preferenza nei diversi cibi e sul lungo termine i gatti tendono ad avere una dieta che fornisce loro un corretto apporto di nutrienti. Tenendo in considerazione che i gatti non riconoscono il dolce, gli studi hanno evidenziato che prediligono consumare diete con cibi a contenuto di grassi più elevati per compensare ad uno scarso apporto proteico, si è visto inoltre che un apporto troppo alto di carboidrati porta il gatto a non assumere ulteriore cibo andando incontro a deficit di proteine e grassi (Di Maggio 2018).

METABOLISMO LIPIDICO

L'organo epatico svolge un ruolo importante nel metabolismo lipidico ed è coinvolto nella produzione e degradazione di lipoproteine, fosfolipidi, colesterolo e trigliceridi.

Metabolismo dei trigliceridi e sintesi di lipoproteine

I trigliceridi sono molecole costituite da glicerolo e acidi grassi non esterificati (NEFA), fondamentali per la struttura delle membrane cellulari e per il metabolismo energetico. I trigliceridi hanno principalmente due origini: alimentare e sintesi epatica.

Quelli alimentari vengono assorbiti successivamente l'emulsione delle micelle lipidiche alimentari tramite la bile e gli enzimi pancreatici. Vengono ridotti a glicerolo e acidi grassi ed assorbiti attraverso gli enterociti del piccolo intestino; in seguito all'assorbimento, gli stessi lipidi vengono riassemblati in trigliceridi all'interno dell'enterocita e incorporati nei chilomicroni. Quest'ultimi hanno la caratteristica di non entrare nei vasi linfatici raggiungendo, attraverso il circolo sistemico, i tessuti periferici grazie alle *lipasi endoteliali LPL (lipoprotein lipase)*, gli acidi grassi riescono perciò ad entrare all'interno delle cellule ed essere utilizzati per il metabolismo energetico o essere immagazzinati sotto forma di lipidi più complessi nel tessuto adiposo. Ai chilomicroni viene tolta una buona parte del loro contenuto lipidico e vengono metabolizzati dal fegato per essere riutilizzati per produrre lipoproteine.

I trigliceridi possono essere anche di origine epatica e sono la principale fonte energetica durante il digiuno prolungato. Gli epatociti assemblano *lipoproteine VLDL (very low density lipoprotein)* contenenti trigliceridi, colesterolo, fosfolipidi e proteine, che vengono introdotte nel circolo ematico e fornire lipidi ai tessuti come avviene tramite i chilomicroni, una volta che il contenuto in trigliceridi diminuisce per effetto delle LPL tissutali, le VLDL si trasformano in *LDL (low density lipoprotein)* (Paltrinieri, Bertazzolo e Giordano 2017).

Sintesi degli acidi grassi e loro utilizzo

Il fegato riesce a captare una quota importante di NEFA che derivano dalla dissociazione dei chilomicroni o dalla lipolisi, e ricorrono all'utilizzo attraverso tre vie metaboliche:

- 1) la β -ossidazione
- 2) la trasformazione in corpi chetonici
- 3) la esterificazione

che porta i trigliceridi a costituire lipoproteine o deposito epatico. (Aguggini, et al. 2008)

Metabolismo del colesterolo

La sintesi del colesterolo è deputata principalmente agli epatociti, è una componente essenziale delle membrane cellulare, è fondamentale alla base della sintesi degli ormoni steroidi e necessaria, inoltre, per la costituzione degli acidi biliari. Il colesterolo viene introdotto tramite la dieta, ma la maggior parte di esso è prodotto a livello epatico sotto forma di lipoproteine VLDL e HDL (*high density lipoprotein*) (Paltrinieri, Bertazzolo e Giordano 2017). Le HDL svolgono un ruolo importante nel trasporto inverso del colesterolo dalla periferia al fegato; la lecitina esterifica il colesterolo HDL per consentirne l'assorbimento per lo smaltimento o il riutilizzo (Day e Washabau 2013).

Negli animali le cause dell'aumento della lipemia plasmatica possono essere caratterizzate da una lipemia post prandiale transitoria attraverso l'introduzione di grassi con la dieta; da un digiuno protratto con lipomobiltazione; dall'attivazione della lipolisi da parte di corticosteroidi e ormoni tiroidei. Una sua diminuzione invece è rara, ma può verificarsi in corso di gravi insufficienze epatiche dove viene meno l'esterificazione del colesterolo e la produzione di lipoproteine; o dovuta ad una ipocolesterolemia da malassorbimento intestinale. (Paltrinieri, Bertazzolo e Giordano 2017)

Metabolismo lipidico nei gatti

Normalmente gli alimenti che si trovano in commercio per gatti, contengono maggiori quantità di grassi rispetto agli alimenti per cani, perché fonte di energia e di acidi grassi essenziali. Anche in una dieta altamente proteica, i grassi sono sempre presenti attraverso: l'acido linoleico, l'acido alfa-linoleico (precursori di omega-3 e omega-6) e l'acido arachidonico (presente nei tessuti animali) precursore di elementi come prostaglandine,

leucotrieni e trombassani, mediatori dell'infiammazione. L'acido arachidonico deriva dall'acido linoleico attraverso processi enzimatici. A differenza di altre specie il gatto non riesce a sintetizzare in maniera autonoma l'acido arachidonico a partire dai grassi vegetali per mancanza dell'enzima delta-6-desaturasi, per questo motivo viene direttamente assorbito da tessuti animali. Studi recenti hanno dimostrato altre vie per la sintesi dell'acido arachidonico nel gatto ma che non permettono da sole riserve sufficienti (Di Maggio 2018).

VITAMINE ED OLIGOELEMENTI

Anche le esigenze vitaminiche sono differenti e maggiori nella specie felina, soprattutto per le vitamine del gruppo B quali: tiamina (B1), niacina (B3), piridossina (B6), folati (B9), cobalamina (B12). Sono di rilevante importanza la piridossina (vitB6), in quanto coinvolta nelle reazioni di trasaminasi, molto attive nel gatto. Ancora piridossina, folati e cobalamina fungono da cofattore per il metabolismo delle unità monocarboniose, un processo metabolico fondamentale per la sintesi dei componenti del DNA. Queste vitamine, ad eccezione della cobalamina che conservata nel fegato, non vengono immagazzinate e hanno la necessità quindi di essere assunte tramite dieta. Una carenza vitaminica può avvenire in caso di anoressia, patologie epatiche, pancreatiche e gastroenteriche, limitandone l'assorbimento (Di Maggio 2018).

Nei felini, così come per altre sostanze, risulta molto limitata la sintesi di niacina, motivo per cui anch'essa dev'essere introdotta attraverso un apporto nutritivo corretto. Nel gatto c'è l'incapacità di convertire il triptofano in niacina (vitamina B idrosolubile) (Davenport 2007).

Anche altri complessi vitaminici sono importanti, quale retinolo, forma attiva della vitamina A, che attua un importante ruolo a livello oculare oltre che nei tessuti ossei, muscolari e cutanei. Nella specie di interesse non sono presenti gli enzimi intestinali diossigenasi deputati alla conversione della vitamina A dal beta-carotene, sostanza presente nei vegetali. Per questo motivo, anche questo elemento deve essere fornito tramite una corretta alimentazione, ma un apporto troppo elevato può risultare epatotossico e presentare sintomi da tossicosi quali dolori, nausea, esoftalmo.

Un'altra sostanza fondamentale è il calcitriolo, vitamina D, fondamentale per mantenere l'omeostasi di calcio e fosforo. Il gatto non è in grado di produrla attraverso il processo di

fotosintesi che avviene nella cute, per mancanza dell'enzima 7-deidrocolesterolo. La vitamina D è contenuta soprattutto nelle proteine animali di pesci, tuorlo d'uovo e fegato animale, ma carente a livello muscolare, motivo per il quale la vitamina D risulta essere carente nelle alimentazioni solo a base di carne animale; se il deficit è elevato si possono riscontrare alterazioni scheletriche, fragilità e fratture ossee oltre che stipsi.

In conclusione, la carenza di vitamine liposolubili (A, D, K, E) vengono riscontrate nei gatti raramente se nutriti con diete corrette o commerciali; compaiono invece in casi di patologie epatiche, gastroenteriche, anoressia e digiuno prolungato (Di Maggio 2018).

FUNZIONE DI DISINTOSSICAZIONE

Quando si parla di disintossicazione è un termine che viene utilizzato per indicare trasformazioni biochimiche che il fegato opera su sostanze tossiche per l'organismo. Le sostanze xenobiotiche possono essere sostanze esogene quali farmaci, piante, insetticidi, veleni di varia natura; oppure sostanze endogene quali steroidi, che, essendo lipofili deve essere effettuata una conversione in forma idrosolubile per poter essere eliminati dall'organismo (McGavin et al.,2007). Questi processi avvengono tramite il citocromo p450, prodotto dal reticolo endoplasmatico rugoso e caratterizzato da complessi polienzimatici specifici. Determinati enzimi permettono di metabolizzare questo tipo di sostanze liposolubili pericolose per l'organismo e renderle eliminabili attraverso la bile o l'urina. Nei processi di disintossicazione avvengono ossidazioni, riduzioni, idrolisi, deaminazioni, metilazioni, acetilazioni e prima di essere eliminati avviene la coniugazione: la combinazione di una sostanza estranea con acido glucuronico, acido solforico o con glicina. In tantissime specie di mammiferi la coniugazione che si verifica maggiormente è la glucuronazione con acido glucuronico. Una volta coniugate, si verifica il trasporto di queste molecole attraverso il lume del canalicolo biliare. Nel gatto queste reazioni avvengono in maniera differente e non del tutto completa a causa della carenza di glucuronil-transferasi causando una insufficiente glucuronazione (Bilancione 2008).

PRODUZIONE DELLA BILE E REGOLAZIONE DELLA SECREZIONE

La produzione di bile e la sua escrezione rappresentano la funzione esocrina legata al fegato. La bile si caratterizza come una soluzione acquosa alcalina ricca di costituenti organici, quali acidi biliari, colesterolo, fosfolipidi, xenobiotici e pigmenti biliari. Le sue funzioni principali sono: eliminare i prodotti di rifiuto dall'organismo; contribuire alla digestione e assorbimento di lipidi e vitamine liposolubili (A, D, E, K); neutralizzare il Ph acido dell'alimento nel canale (McGavin et al., 2007).

La bile è costituita principalmente dagli acidi biliari che derivano dal colesterolo e sono l'acido colico e l'acido chenodesossicolico, a loro volta vengono coniugati con gli aminoacidi glicina e taurina creando i sali biliari, acidi biliari coniugati che vengono secreti attivamente all'interno dei canalicoli biliari. I sali biliari sono evidentemente necessari per la digestione dei lipidi, sono sostanze anfotere (caratterizzati da una parte idrofobo e una idrofila), consentono la rottura delle particelle lipidiche in dimensioni più piccole e in ambiente acquoso prevedono la formazione di micelle a cui fa seguito la solubilizzazione e il trasporto dei lipidi (Sjaastad, Sand e Hove 2013).

Nell'organismo se la richiesta di sali biliari supera la capacità della produzione epatica, essi infatti vengono riassorbiti dall'ileo passando attraverso il circolo sanguigno portale ritornando al fegato al 95% circa, questa circolazione prende il nome di circolazione enteroepatica. Il restante 5% viene perso con le feci e si attiva una neosintesi epatica. Immediatamente dopo i pasti la concentrazione di sali biliari aumenta, la cistifellea si contrae e si apre lo sfintere di Oddi in risposta principalmente alla colecistochinina, prodotta nel duodeno quando aumentano i lipidi; una volta che la bile raggiunge l'intestino permette la digestione dei grassi con la conseguente diminuzione di colecistochinina. Durante i periodi interprandiali invece, si ha la concentrazione e la conservazione della bile all'interno della cistifellea (Sjaastad, Sand e Hove 2013).

METABOLISMO DELLA BILIRUBINA

Quando gli eritrociti invecchiano e vanno incontro a senescenza il loro metabolismo avviene all'interno dei macrofagi splenici, del midollo osseo o del fegato. La porzione globinica viene degradata e rientra come pool amminoacidico, il ferro si lega alla transferrina, mentre il restante gruppo eme (anello porfirinico dell'emoglobina) (McGavin e Zachary 2008) viene ossidato e trasformato a biliverdina, segue, ad opera dell'enzima biliverdina reductasi la trasformazione in bilirubina. La bilirubina è quindi un prodotto di degradazione scarsamente solubile in acqua e viene legato ad una albumina per aumentare la sua solubilità nel plasma. Il complesso albumina-bilirubina viene captato e assorbito dagli epatociti a livello sinusoidale e successivamente coniugato. La bilirubina viene quindi escreta con la bile mediante un trasporto attivo. Una volta raggiunto il distretto gastroenterico viene convertita dai batteri intestinali in urobilinogeno, di cui una parte viene riassorbita dal sangue e riportata al fegato, mentre una parte filtrata a livello renale ed eliminata tramite le urine; solo una minima parte viene assorbita dall'intestino e ossidata a stercobilina, che ne determina il colore delle feci (Sjaastad, Sand e Hove 2013).

FUNZIONE IMMUNITARIA

Un'altra fondamentale funzione che svolge il fegato è la funzione immunitaria. Esso riceve il sangue portale proveniente dalla milza e completa il filtro antigenico iniziato da quest'organo attraverso le cellule del Kuppfer, linea di difesa contro agenti infettivi, endotossine e materiale estraneo proveniente dall'intestino, prima dell'ingresso nella circolazione sistemica. Il fegato inoltre è coinvolto nel ricircolo e nel trasporto delle immunoglobuline A secretorie (IgA), principali anticorpi delle superfici mucosali (Aguggini, et al. 2008).

METABOLISMO DEI METALLI

Il ferro viene assorbito dal tenue e immagazzinato a livello intracellulare come ferritina nei tessuti ed ha grande capacità di stoccaggio. Quando la sua capacità è saturata si accumula sotto forma di emosiderina.

Il fegato incorpora anche il rame attraverso proteine specifiche come la ceruloplasmina. Nella specie felina una epatopatia colestasica può essere associata ad accumulo di rame secondario e indurre a danno epatico (Day e Washabau 2013).

RIGENERAZIONE

Attraverso molteplici studi è stato dimostrato che con l'epatectomia totale, cioè l'asportazione del fegato si ha l'incompatibilità con la vita, diversamente invece sono i risultati ottenuti con una epatectomia parziale. Molte sperimentazioni hanno dimostrato che asportando una porzione epatica dell'80%, il fegato ha un potere rigenerativo degli epatociti che può portare alla ricostituzione dell'organo in tempi brevi. Se al fegato sono però associate patologie epatiche, può aumentare la matrice non funzionale portando a processi di fibrosi epatica (Steiner 2009).

ALTRE FUNZIONI EPATICHE

Altre funzioni epatiche sono: ruolo endocrino attraverso la sintesi dell'angiotensinogeno successivamente trasformato in angiotensina dalla renina; funzioni ematologiche con ematopoiesi extramidollare ripresa e riscontrata in pazienti con forte anemia o successivamente a traumi; (Steiner 2009); stimolazione da parte dell'ormone GH alla produzione epatica di un ormone denominato IGF-1 (*insulin growth factor-1*) o somatomedina; il fegato inoltre è deputato anche alla produzione di glutatione, un tripeptide costituito da amminoacidi, epatoprotettore contro lo stress ossidativo (Aguggini, et al. 2008).

EZIOLOGIA NELLE PATOLOGIE EPATICHE

Le malattie epatiche possono manifestarsi in forma acuta o cronica e possono diversificarsi in base alla causa: le epatopatie primarie hanno un coinvolgimento primario dell'organo; le epatopatie secondarie sono conseguenza di un processo patologico a carico di altri organi quali ad esempio: scompenso cardiaco, alterazioni metaboliche, neoplasie metastatiche (Walker 2017).

Le cause principali sono:

1. Patologie infiammatorie di origine infettive: batteriche, virali, parassitarie (Tabella 2)
2. Disturbi metabolici da accumulo: lipidosi epatica, amiloidosi, accumulo di rame
3. Patologie del sistema vascolare: shunt portosistemico congenito
4. Patologie del sistema biliare: colecistiti, colestasi
5. Patologie neoplastiche

Le patologie epatiche possono verificarsi in animali di tutte le età: nel caso di epatopatie in animali giovani si tende a sospettare cause di tossicosi, shunt epatico congenito o a patologie a carattere virale (FIP, peritonite infettiva felina); negli animali adulti invece, le cause più frequenti sono epatiti di varia natura e neoplasie.

Se vengono considerati sia gli aspetti fisiopatologici ed i quadri anatomopatologici, ci sono alcuni aspetti generali e caratterizzanti (McGavin et al., 2007).

Tabella 2: Principali agenti infettivi identificati nelle malattie epatiche feline.

Agenti batterici	<i>E.coli, Enterococcus, Streptococcus, Salmonella, Helicobacter; Clostridium, Bartonellosi, infezioni secondarie ascendenti, ascessi epatici</i>
Agenti virali	Peritonite infettiva felina, herpesvirus, calicivirus
Agenti protozoari	Toxoplasmosi
Agenti parassitari	Elmintiasi (<i>Platynosomum, migrans viscerale, Toxocara cati</i>)
Agenti fungini	Istoplasmosi

DANNO EPATOCELLULARE

Indipendentemente dalle cause, si possono presentare molteplici aspetti di danno del tessuto epatico in seguito ad un evento morboso:

1. Diversi tipi di degenerazione ed accumulo di sostanze all'interno degli epatociti (riconoscimento torbido, degenerazione vacuolare, degenerazione idropica, malattie da accumulo)
2. Steatosi epatica con accumulo di lipidi
3. Necrosi epatica che può differenziarsi in:
 - a. Necrosi focale o massiva (uno o più lobuli)
 - b. Necrosi centrolobulare da danno ischemico
 - c. Necrosi intermedia o periferica (da tossici)
 - d. Infarti a causa di trombosi ed embolia
4. Fibrosi epatica; il fegato ha elevate capacità compensative accompagnandosi a fenomeni importanti di rigenerazione, oltre ad una certa entità del danno ciò non riesce più ad avvenire e si verifica una sostituzione del parenchima danneggiato con tessuto connettivo con conseguente compressione sul parenchima epatico e sui vasi portando a fenomeni di necrosi, atrofia e riduzione della funzionalità epatica
5. Cirrosi epatica; è l'esito terminale di epatiti croniche, necrosi, neoplasie e si associa ad un quadro di insufficienza epatica scompensata e con una architettura epatica completamente sovvertita (Marcato 2002).

INSUFFICIENZA EPATICA

Per insufficienza epatica si intende l'incapacità del fegato di compiere le proprie funzioni e si presenta come un quadro clinico complesso con sintomi che si verificano in seguito alle sue alterazioni funzionali. Può manifestarsi in forma acuta, quando il danno epatocellulare si estende in maniera rapida (tossici), la forma cronica si verifica nel gatto raramente e si associa all'evoluzione di epatiti croniche e cirrosi.

Il fegato ha grandi capacità di compensare ad un danno e gli indicatori di una alterata funzionalità epatica si verificano solamente quando circa il 70-80% del tessuto epatico viene danneggiato in maniera irreversibile. Durante una grave insufficienza epatica si ha la diminuzione della sintesi di proteine plasmatiche, una ipoalbumemia porta quindi ad una diminuzione della pressione oncotica del plasma che porta un aumento del liquido interstiziale determinando ascite (Walker 2017).

PATOLOGIE EPATOBILIARI NELLA SPECIE FELINA

Le cause, i segni clinici e la prognosi delle epatopatie e delle malattie biliari dei gatti differiscono notevolmente da quelle del cane (Tabella 3). I felini solitamente sono soggetti a patologie epatiche acute quali la lipidosi epatica, epatopatie infettive e colangiti; raramente il gatto soffre di patologie parenchimali croniche a differenza dei cani che generalmente hanno un'evoluzione cronica in fibrosi e cirrosi epatica. Anche i segni clinici sono differenti rispetto a quelli del cane, solitamente sono meno specifici e sono simili a quelli della malattia infiammatoria intestinale (*Inflammatory Bowel Diseases, IBD*) e della pancreatite, queste tre condizioni spesso possono comparire associate nel gatto, dando tradite. La lipidosi epatica è la malattia che si manifesta con i segni clinici più caratteristici delle malattie epatiche, quali ittero ed encefalopatia (Nelson , et al. 2021).

Tabella 3: Principali patologie epatiche riscontrate nella specie felina. Da "Medicina Interna del cane e del gatto" (Nelson , et al. 2021)

PRIMARIE	SECONDARIE
Comuni	
Lipidosi epatica idiopatica o primaria	Lipidosi secondaria
Colangite neutrofilica	Malattie secondarie: ipertiroidismo, diabete mellito
Colangite linfocitaria	Epatite infettiva secondaria
Infrequenti	
Shunt portosistemico congenito	Epatopatie tossiche
Ostruzione dotto epatico extrabiliare	Ascesso epatico
Epatiti infettive	Stasi biliare con sepsi extraepatica
Cisti biliari	Neoplasie secondarie
Accumulo da rame	
Amiloidosi	
Neoplasie primarie	

MALATTIE DEL PARENCHIMA EPATICO

DISTURBI METABOLICI

Nella specie felina il disturbo metabolico riscontrato più frequentemente è la lipidosi epatica felina, causa principale delle epatopatie feline. Sono evidenziate anche altre malattie metaboliche quali: amiloidosi epatica e malattie da accumulo di rame.

LIPIDOSI EPATICA FELINA (FHL)

La lipidosi epatica viene descritta la prima volta nel 1977 (Amstrong e Blanchard 2009) ed è la malattia epatica nel felino più comune e più diagnosticata. È considerata una epatopatia acuta in cui si ha un massivo accumulo di lipidi negli epatociti che porta ad una veloce perdita della funzionalità epatica. La malattia compare quando più del 50% delle cellule del fegato vengono colpite (Goffart 2018). La lipidosi epatica ha una prevalenza maggiore nel Nord America, anche se attualmente sta diventando sempre più comune in Europa. Alcune ricerche hanno evidenziato che la prevalenza geografica può essere ricondotta a diversità ambientali e a differenze nello stile di vita e alimentare del gatto (Amstrong e Blanchard 2009). La lipidosi epatica felina si può distinguere in primaria o idiopatica e secondaria (Nelson , et al. 2021).

LIPIDOSI EPATICA FELINA PRIMARIA O IDIOPATICA

La lipidosi primaria descrive una sindrome clinica di insufficienza epatica acuta associata ad un marcato accumulo di lipidi all'interno degli epatociti (Hall, Williams e Kathrani 2019). Vengono colpiti i gatti obesi, di mezza età (6,3 anni) e alcuni studi indicano che le femmine abbiano il doppio delle probabilità di essere colpite rispetto i maschi; a prova di questo la sterilizzazione può portare a consumare più cibo che le predispongono a condizioni di sovrappeso (Case, et al. 2011) Sembra inoltre che alcune razze come il *Siamese* siano predisposte (Goffart 2018). La lipidosi epatica ha una patogenesi che rimane ancora largamente sconosciuta, ma le anomalie metaboliche primarie che portano all'accumulo di

trigliceridi potrebbero essere correlate ad alterazioni delle vie di assorbimento, sintesi, degradazione e secrezione di acidi grassi. La variabilità dei risultati storici suggerisce che si tratti di una malattia con molti fattori causali (Voltolina et al., 2019). Il fattore che scatena la malattia è rappresentato dal catabolismo felino, dalle caratteristiche biochimiche e nutrizionali uniche di questa specie, sensibile ad elevate necessità nutrizionali. La comparsa della malattia può scatenarsi quando vengono consumate quantità insufficienti di calorie e non riescono ad alimentarsi per svariati motivi (Steiner 2009) mettendo questa specie carnivora nelle condizioni di una eccessiva mobilitazione periferica di grassi (Day e Washabau 2013). I fattori scatenanti ed evidenti sono quindi: obesità, anoressia e stress (Hall, Williams e Kathrani 2019). Si va incontro quindi ad un aumento delle lipasi, per una richiesta di fonte energetica, potenziato nei soggetti in sovrappeso; la lipasi è anche stimolata da ormoni iperglicemizzanti quali glucagone e catecolamine che incrementano la lipasi per la richiesta di lipidi a scopo energetico. Nel metabolismo lipidico si riscontrano 2 meccanismi di scarsa funzionalità: la β -ossidazione e la trasformazione dei NEFA in trigliceridi con conseguente accumulo di lipidi (Furlanello 2022). Nella lipidosi epatica primaria possono anche intervenire gravi disturbi psicologici e stress che possono indurre ad una anoressia prolungata come: l'introduzione di un nuovo animale nell'ambiente domestico, trasloco, lavori prolungati all'interno dell'abitazione, un nuovo proprietario, modifiche dell'ambiente in cui vive (Goffart 2018). Un altro fattore importante che induce stress nel gatto è il cambio dell'alimentazione: il gatto è coinvolto in una serie di intolleranze visive, olfattive e mentali che possono tradursi nell'inappetenza (Furlanello 2022). Possono essere coinvolti anche alcuni disturbi primari dell'appetito provocando un'anoressia persistente causata da anomalie neuroormonali nel centro dell'appetito (Nelson , et al. 2021). Storicamente, la lipidosi viene associata ad un tasso di mortalità elevato se non trattata in maniera adeguata, ma la prognosi a lungo termine è notevolmente migliorata negli anni, grazie soprattutto ad un supporto alimentare precoce e forzato (Case, et al. 2011) e può divenire reversibile se i grassi vengono mobilizzati (Nelson , et al. 2021).

Alcuni studi sperimentali in passato hanno evidenziato l'importanza degli aminoacidi essenziali correlati allo sviluppo della lipidosi epatica del gatto, e sono principalmente arginina, metionina, taurina e carnitina. L'arginina svolge un ruolo importante, il gatto necessita di questo amminoacido che interviene nel ciclo dell'urea. Quando inizia l'anoressia prolungata porta ad una carenza di arginina che provoca l'aumento dell'ammoniaca che inizia ad accumularsi nel sangue e può interferire con la sintesi delle lipoproteine nel fegato

(Case, et al. 2011). Elevate concentrazioni di ammoniaca plasmatica possono portare a sviluppare segni di encefalopatia epatica e conseguentemente questi animali entrano in un circolo vizioso, in quanto diminuisce ancora di più l'appetito con lo sviluppo dell'anoressia (Steiner 2009).

La metionina e il deficit di queste sostanze, contribuiscono alla patogenesi della lipidosi. La metionina è inoltre un precursore nella sintesi del glutathione, un importante epatoprotettore e antiossidante, che diminuisce marcatamente in caso di lipidosi epatica favorendo l'accumulo lipidico (Amstrong e Blanchard 2009).

Un altro aminoacido essenziale nei gatti è la taurina che viene sintetizzata dalla metionina, ed è stato visto che bassi livelli di taurina nella dieta possano contribuire alla lipidosi epatica. Fornire quindi una integrazione di taurina nella dieta del gatto può aiutare a prevenirne lo sviluppo.

Anche la carnitina è un composto sintetizzato dalla metionina e dalla lisina principalmente nel fegato. Questo è necessario per il trasporto di acidi grassi a catena lunga nei mitocondri per favorirne l'ossidazione. È stato teorizzato quindi che un deficit di carnitina può essere un fattore predisponente all'aumento della lipidosi epatica a causa della ridotta ossidazione degli acidi grassi nel fegato (Case, et al. 2011).

Quando viene fornita una quantità inferiore di carboidrati rispetto al necessario, si stimola la mobilitazione degli acidi grassi dal tessuto adiposo e gli acidi grassi liberi nel sangue a livello periferico vengono eliminati dal fegato che li metabolizza per fonte di energia o li converte in trigliceridi e che li secerne di nuovo in circolazione. Se l'apporto di acidi grassi al fegato supera la capacità dell'organo di eliminarli o secerne, si sviluppa la lipidosi con accumulo di lipidi all'interno degli epatociti (Case, et al. 2011). Inoltre, l'utilizzo dei trigliceridi come fonte energetica dipende dalla presentazione dei lipidi in qualità di lipoproteine a bassa densità (VLDL) e alcuni studi hanno dimostrato che nei gatti che hanno sviluppato lipidosi epatica il metabolismo lipoproteico è poco funzionale. (Hall, Williams e Kathrani 2019) I cambiamenti metabolici quindi che possono contribuire alla lipidosi epatica possono essere alterazioni mitocondriali o perossisomiali degli acidi grassi che porta ad una ridotta funzionalità epatica di secerne lipoproteine. È stato effettuato uno studio per verificare la riduzione dell'ossidazione degli acidi grassi in gatte adulte a cui è stata indotta lipidosi epatica; i gatti hanno iniziato ad accumulare lipidi durante la fase di aumento del

peso e questo aumento è stato associato ad una riduzione mitocondriale nelle cellule epatiche. L'accumulo di lipidi è continuato anche durante la fase della perdita di peso condotta durante lo studio, probabilmente a causa della ridotta ossidazione degli acidi grassi (Case, et al. 2011).

Molti gatti colpiti dalla patologia mostrano anche una insulino-resistenza con una iperglicemia non riconducibile ad uno stress secondario; il meccanismo patologico alla base di questa resistenza all'insulina ancora oggi non è chiaro, ma l'iperglicemia comporta a contribuire ad un accumulo maggiore di trigliceridi nel fegato (Steiner 2009). Durante lo sviluppo patologico l'accumulo di lipidi nel fegato passa dall'1% a oltre il 40% (Figura 5 vedi oltre) (Amstrong e Blanchard 2009) e l'accumulo così marcato provoca rigonfiamento cellulare e insufficienza epatica acuta che interferisce con l'attività metabolica portando di conseguenza anche ad una colestasi secondaria data dalla compressione dei colangiociti intraepatici (Hall, Williams e Kathrani 2019).

Nonostante siano stati effettuati molte sperimentazioni sulla lipidosi epatica felina la maggior parte dei ricercatori concorda sul fatto che la patogenesi è probabilmente multifattoriale, nella quale vengono coinvolti diversi fattori sul metabolismo che influenzano la mobilizzazione degli acidi grassi nel fegato (Case, et al. 2011).

LIPIDOSI EPATICA SECONDARIA

La lipidosi epatica secondaria è maggiormente comune nel gatto e la sua patogenesi è molto simile alla lipidosi primaria (Nelson , et al. 2021). Il 95% dei gatti obesi con lipidosi epatica soffre di un disturbo sottostante primario che contribuisce all'evento anoressico iniziale (Figura 3), può presentarsi quindi anche nei gatti in condizioni nutrizionali normali o sottopeso nei quali una malattia concomitante provoca una denutrizione (Valtolina et al., 2017). Spesso nella specie felina si può osservare frequentemente in corso di pancreatite, patologie neoplastiche, patologie intestinali (IBD), diabete mellito, ipertiroidismo, malattie neurologiche, FIP, tossicosi (Guidi 2012).

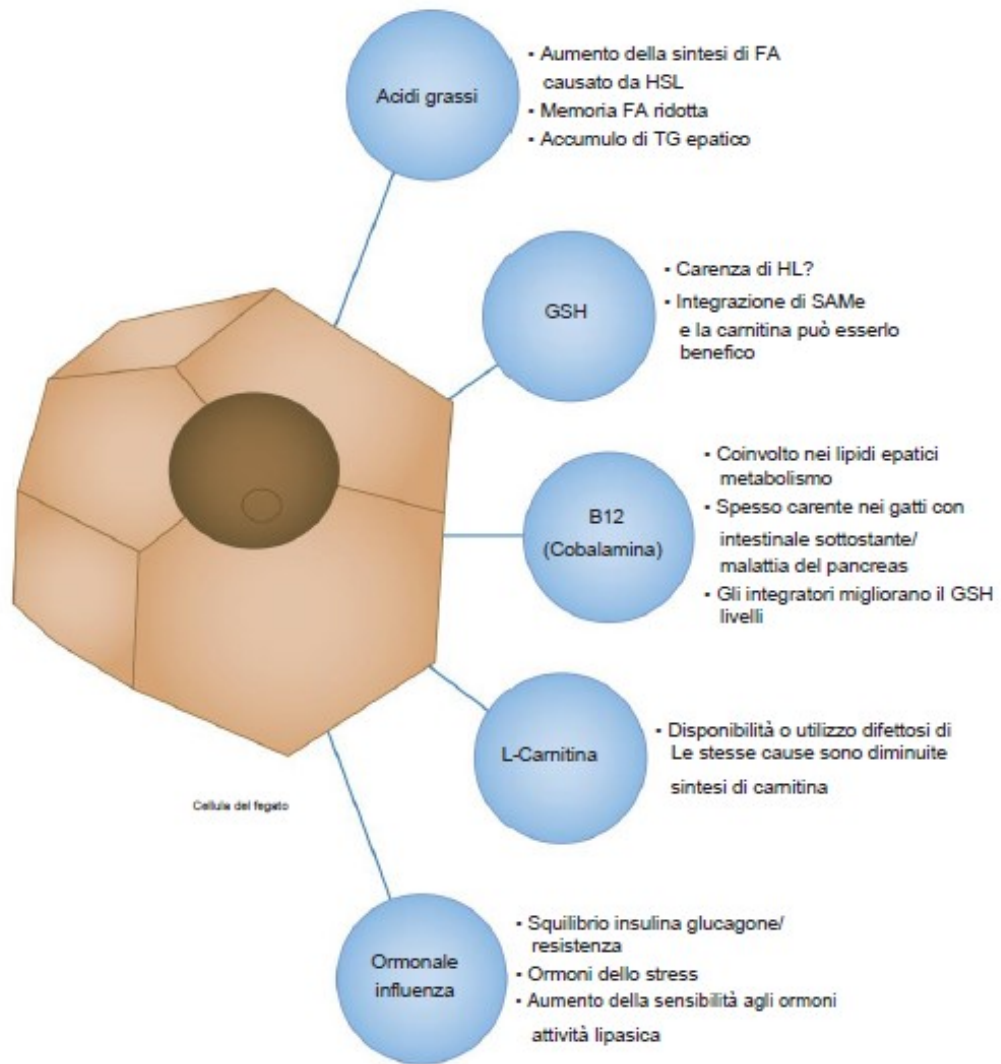


Figura 3: Metabolismo lipidico nell'epatocita felino, in corso di lipidosi epatica. Da "Canine and Feline Gastroenterology" (Day e Washabau 2013)

Segni clinici di lipidosi epatica

I casi di lipidosi epatica idiopatica risultano essere riscontrati negli animali più giovani rispetto ai secondari (Hall, Williams e Kathrani 2019). Il disturbo principale è l'anoressia, il gatto parte da un periodo di inappetenza e disoressia che può durare fino a sette giorni e occasionalmente fino a diverse settimane. L'evento iniziale non è sempre noto ma si riscontra spesso in animali obesi in cui si è scatenato un evento di stress marcato, cambiamenti familiari, cambiamenti alimentari o malattie concomitanti (Amstrong e Blanchard 2009). Nella lipidosi secondaria c'è un coinvolgimento anche di individui normopeso e spesso i segni clinici riscontrati sono contemporanei a quelli della malattia primaria e quindi più complicati da individuare. I segni clinici della chetoacidosi diabetica, ad esempio, sono molto simili alla lipidosi epatica in corso di sviluppo (Nelson, et al. 2021).

Le manifestazioni più marcate sono: la presenza di ittero nel 70% dei casi, colorazione giallastra di mucose apparenti, cute e sclera degli occhi (Figura 4); altri reperti clinici sono il vomito, la progressiva perdita di peso, diarrea o costipazione, disidratazione, pelo mal curato. Nei casi più gravi si può verificare una sintomatologia legata a encefalopatia epatica o altri segni clinici gravi di malattia secondaria sottostante (Amstrong e Blanchard 2009). L'encefalopatia epatica si evidenzia con ptialismo e depressione dello stato sensorio correlato a grave insufficienza dovuta principalmente ad un deficit di arginina e aumento dell'ammoniaca nel sangue (Day e Washabau 2013). I gatti obesi, che dopo il prolungato digiuno sono andati incontro ad una riduzione di peso, hanno evidenziato anche una riduzione della muscolatura, conservando però accumuli lipidici nella regione inguinale e nel legamento falciforme (Nelson, et al. 2021).

All'esame obiettivo generale si evidenzia quindi ittero, disidratazione, epatomegalia, BCS difficile da evidenziare a causa di accumuli adiposi, debolezza e anomalie nella coagulazione (Case, et al. 2011).

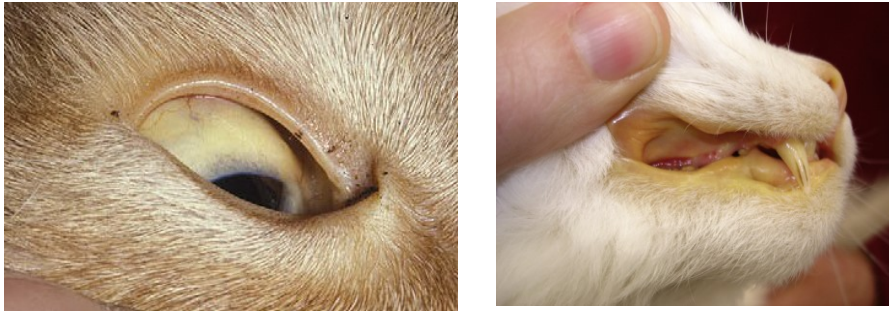


Figura 4: Gatto in un evidente stato di ittero con colorazione giallastra della sclera e delle mucose. Da "Hepatic lipidosis in cats" (Amstrong e Blanchard 2009)

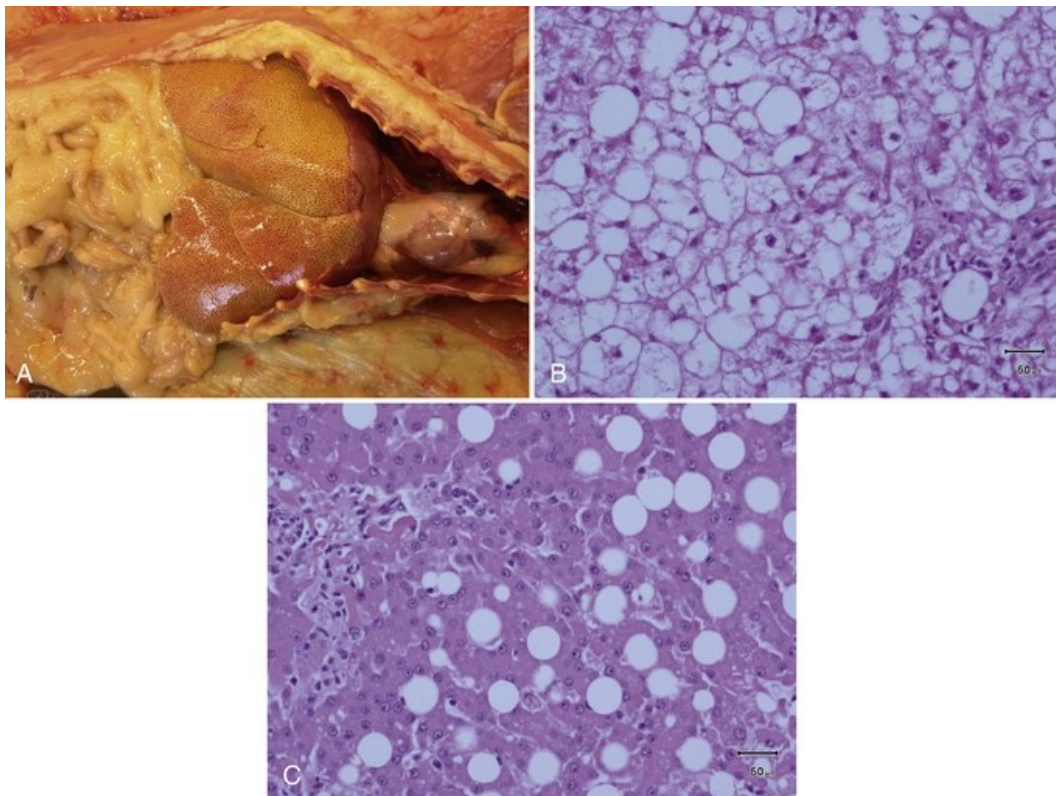


Figura 5: (A) Fegato felino post-mortem che mostra i segni clinici di una lipidosi epatica, l'organo appare di colore giallo arancio, trama reticolare evidente, volume e peso aumentati; (B) sezione istologica di fegato felino prelevato dallo stesso soggetto dell'immagine A, con ingrandimento 200x e presenza di macrovacuoli lipidici all'interno degli epatociti, con spostamento del nucleo alla periferia, il materiale lipido è visto come otticamente vuoto determinato dai processi di preparazione del campione in paraffina e nel quale il lipide viene perso; (C) sezione istologica di un fegato felino, con epatociti nella norma e cellule di Ito evidentemente ripiene di vacuoli lipidici dopo esposizione eccessiva di vitamina A e spostamento del nucleo alla periferia; le due patologie non vanno confuse. (Valtolina e Favier, Feline Hepatic Lipidosis 2017)

AMILOIDOSI EPATICA FELINA

L'amiloidosi epatica felina è caratterizzata da un accumulo di proteina amiloide, chiamata *amiloide sierica A (ASA)*, ed è una proteina della fase acuta prodotta normalmente dagli epatociti in risposta ad uno stimolo infiammatorio cronico, spesso una gengivite cronica o a carico di altri organi (Hall, Williams e Kathrani 2019). Istologicamente appare come deposizione di materiale eosinofilo omogeneo nello spazio di Disse ed è frequentemente associato ad atrofia degli epatociti con dilatazione dei sinusoidi. Con colorazioni specifiche quali il rosso Congo si può identificare e confermare la sua presenza (WSAVA 2007). La deposizione di sostanza amiloide può essere generalizzata o localizzata e può ritrovarsi in diversi organi, nei gatti però la ritroviamo principalmente a livello epatico (Figura 6 e 7). Non si conosce ancora il motivo per il quale certi individui sviluppano amiloidosi, ma probabilmente è legato a fattori genetici e ambientali scatenanti. Nella razza *Abissino* si ritrova spesso una amiloidosi generalizzata a livello renale con conseguente insufficienza e spesso può essere coinvolto anche il fegato. Nella razza *Siamese* è principalmente riscontrata amiloidosi epatica ed è stata segnalata anche in altre razze come il *Gatto orientale* e *Devon Rex* (Day e Washabau 2013). Un recente studio riporta di una gatta sterilizzata femmina di razza *Shorthair*, a cui sono state identificate più masse sul lobo laterale destro. La valutazione citologica ottenuta da un ago aspirato (*FNA*) ha identificato abbondante materiale extracellulare amorfo eosinofilo tra gli epatociti e attraverso l'istologia con colorazione di Congo è stata confermata la presenza di sostanza amiloide negli spazi di Disse, lungo i sinusoidi, pareti portali e vasi, e per la prima è stata rinvenuta all'interno dei macrofagi. La colorazione immunohistochimica con anticorpi anti-AA ha confermato la sua presenza (Sakurako, et al. 2017).



Figura 6: Fegato felino post mortem con presenza di amiloidosi epatica ed emorragie subcapsulari dovute alla fragilità dell'organo. Da (WSAVA 2007)

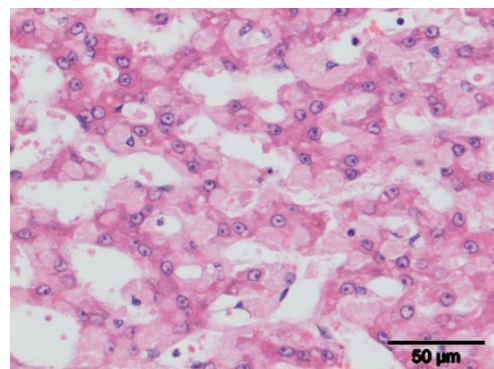


Figura 7: Sezione istologica del parenchima epatico di un gatto con evidente amiloidosi epatica visibile con deposito di materiale eosinofilo e omogeneo all'interno dello spazio di Disse; visibile anche atrofia degli epatociti. Da (WSAVA 2007)

MALATTIA DA ACCUMULO DI RAME

La malattia da accumulo di rame è meno frequente nella specie felina rispetto ai cani. La malattia da accumulo di rame può essere primaria o secondaria; quella primaria è caratterizzata da un difetto genetico ereditario nei geni associati al metabolismo del rame. Ci sono razze canine con una predisposizione genetica per un accumulo di rame come il *Bedlington terrier*, questi presentano una mutazione autosomica recessiva con deficit di una proteina antiossidante e protettiva nell'eccesso di rame del fegato (Di Natale 2022). La malattia può essere anche secondaria, maggiormente presente nella specie felina, ed è secondaria ad una colestasi extraepatica (WSAVA 2007). Solitamente compare negli animali giovani con età media di due anni, senza predisposizione di sesso o razza (Nelson , et al. 2021). Per l'identificazione si utilizza una colorazione citologica, la rodamina, proteina che si lega al rame. Istologicamente si identifica con granuli grigio o marroni nel citoplasma e la colorazione può variare a seconda delle procedure di preparazione dei tessuti. L'esame diagnostico di conferma si effettua tramite biopsia epatica (Di Natale 2022).

ALTRE ALTERAZIONI CITOPLASMATICHE

Le alterazioni citoplasmatiche epatiche sono rare, nel gatto alcune sono state evidenziate in letteratura.

Lipofuscina

La lipofuscina è un materiale granulare pigmentato giallo-marrone all'interno di epatociti, il suo aumento si verifica in età avanzata, è più abbondante negli epatociti centrolobulari (Figura 8) (WSAVA 2007).

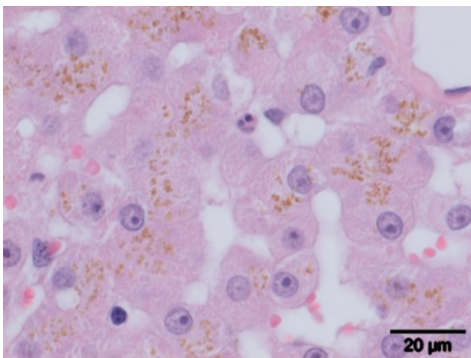


Figura 8: Sezione istologica di tessuto epatico felino con presenza di lipofuscinosi vicino ad epatociti centrolobulari. Da (WSAVA 2007)

Accumulo di ferro

Nel citoplasma degli epatociti si possono osservare granuli marroni che possono essere presenti in caso di anemia da malattia cronica o dopo la somministrazione di terapia con ferro (WSAVA 2007).

Cellule di Ito

Le cellule di Ito hanno a loro interno grandi vacuoli lipidici e un aumento in queste cellule, con spostamento del nucleo verso la periferia, può essere osservato nei gatti anziani. L'intossicazione cronica con vitamina A nei gatti, causa una ipertrofia e iperplasia delle cellule stellate di Ito (Figura 5c) (WSAVA 2007).

MALATTIE EPATICHE SECONDARIE A PATOLOGIE SISTEMICHE

Esistono malattie sistemiche che possono indurre manifestazioni epatiche e alterazioni d'organo clinicamente visibili e significative attraverso l'esame fisico e la diagnostica per immagini. Solitamente le lesioni epatiche regrediscono in seguito al trattamento per la malattia primaria (Nelson , et al. 2021).

L'ipertiroidismo, malattia frequente nei gatti, può indurre ad una infiltrazione lipidica negli epatociti, l'infiltrazione non provoca segni clinici di malfunzionamento ed epatomegalia. Gli effetti diretti dell'ormone tiroideo sulle cellule epatiche sono responsabili di queste anomalie. Si può riscontrare in molti casi un aumento dell'attività degli enzimi epatici e degli acidi biliari che risultano enormemente elevati. Spesso i sintomi legati all'ipertiroidismo sono simili a quelli delle malattie epatiche primarie quali vomito, diarrea e perdita costante di peso. Attraverso una corretta terapia per l'ipertiroidismo nei gatti, porterà ad una risoluzione spontanea delle alterazioni epatiche (Steiner 2009).

L'iperadrenocorticismo è infrequente nella specie in esame e non porta ad un coinvolgimento del fegato, a differenza del cane. All'esame radiografico l'organo appare di dimensioni normali e non c'è nessun innalzamento dell'attività degli enzimi epatici. Il gatto inoltre non presenta una epatopatia indotta da steroidi con innalzamento degli enzimi; quando questo si verifica può essere ricondotto a un diabete mellito intercorrente (Nelson , et al. 2021).

PATOLOGIE INFIAMMATORIE

Le malattie del parenchima epatico più comuni riscontrate, nella specie felina, di tipo infiammatorio, sono:

- epatiti acute di origine infettiva
- epatiti di origine tossica
- ascessi e granulomi epatici

La necrosi epatica è una lesione morfologica che caratterizza le epatiti acute, causate da eventi infettivi, tossici, metabolici e ischemici (Day e Washabau 2013).

EPATITE INFETTIVA ACUTA

L'epatite acuta comprende uno spettro di malattie infettive che vanno da lievi a gravi fino ad essere fulminanti. Fortunatamente, la maggior parte dei casi di epatite acuta nel gatto sono focali e spesso non mostrano segni clinici evidenti; le attività degli enzimi epatici sierici spesso aumentati e a volte, essere l'unico indizio per il medico. Normalmente l'epatite acuta infettiva è caratterizzata morfologicamente da un'inflammatione che può scatenare necrosi degli epatociti (Hall, Williams e Kathrani 2019). Le epatiti acute lievi e focali con un adeguato trattamento e, riconosciuta la causa eziologica, possono evolvere in un completo recupero senza sequele gravi. Al contrario, le epatiti acute gravi e fulminante che presentano segni clinici mercati di insufficienza epatica, generalmente hanno prognosi sfavorevole (Hall, Williams e Kathrani 2019). Moltissimi agenti infettivi possono aggredire il fegato nel gatto, sia come bersaglio primario, sia da parte di un'infezione secondaria. Spesso le infezioni infettive primarie nella maggior parte dei soggetti hanno come conseguenza la colangite e/o colangioepatite, infiammazione delle vie biliari epatiche. Di seguito (Tabella 4), verranno introdotti diversi agenti infettivi riscontrati nella specie felina (Nelson , et al. 2021).

Tabella 4: principali cause infettive con patologia epatica nel gatto. Da (Nelson , et al. 2021)

Peritonite Infettiva Felina
Toxoplasmosi
Bartonellosi
Malattia di Tyzzer
Salmonellosi
Calicivirus felino
Herpesvirus felino
Infezioni disseminate da micobatteri

Infezioni virali

Le infezioni virali sono le cause più frequenti in caso di epatopatia acuta infettiva nei gatti.

Coronavirus felini

I coronavirus che provocano patologie nella specie felina includono i virus della peritonite infettiva (*Feline Infectious Peritonitis Virus FIPV*) e il coronavirus enterico (*Feline Enteric CoronaVirus, FECV*). L'infezione enterica in genere comporta solo sintomi gastroenterici modesti, l'infezione sistemica invece, provoca una sintomatologia clinica comunemente nota come Peritonite Infettiva Felina (*Feline Infectious Peritonitis, FIP*) (Nelson , et al. 2021). Normalmente il coronavirus felino colpisce gatti sotto i 5 anni di età, (Ettinger, Feldman e Cotè 2017), si diffonde per via fecale ed è altamente contagioso; si può diagnosticare mediante esame delle feci con RT-PCR anche soli dopo tre giorni dall'infezione. Studi relativi all'infezione, hanno dimostrato che la malattia viene contratta da esemplari di colonie feline chiuse e gattili (Nelson , et al. 2021). Ha elevata mortalità una volta che i sintomi si manifestano (Ettinger, Feldman e Cotè 2017). La FIP è una malattia cronica (Steiner 2009) e si manifestano in due forme: una forma umida, essudativa, nei soggetti con scarsa risposta immunitaria cellulo-mediata, caratterizzata da vasculite da immunocomplessi con essudato fluido altamente proteico nello spazio pleurico, nella cavità peritoneale, pericardio e spazio subcapsulare renale; una forma secca, non essudativa nei

soggetti con immunità cellulo-mediata parziale, durante la quale compaiono lesioni piogranulomatose in diversi tessuti, coinvolge tanti organi soprattutto a livello oculare, cerebrale, renale, omentale e a livello epatico (Nelson , et al. 2021).

I risultati clinici dei gatti con interessamento epatico non sono specifici e mostrano letargia, depressione, anoressia, disidratazione, perdita di peso e febbre. L'ittero è un reperto comune, mentre i reperti extra epatici includono megalia renale, ascite e dispnea per versamento pleurico. Si può presentare uveite e in questo caso è necessario fare diagnosi differenziale da alterazioni oculari simili osservate con altri disturbi sistemici che coinvolgono il fegato come la toxoplasmosi e micosi sistemiche (Day e Washabau 2013).

Nelle infezioni da FIP con coinvolgimento epatico si evidenziano aree di necrosi multifocale estese nell'area portale e nel tessuto connettivo, con marcata infiltrazione di macrofagi e plasmacellule (Figura 9). Si ha inoltre, un coinvolgimento della capsula epatica coperta da uno spesso strato di fibrina con neutrofilii e macrofagi e spesso, infiltrazione dalla capsula di linfociti e plasmacellule (WSAVA 2007).

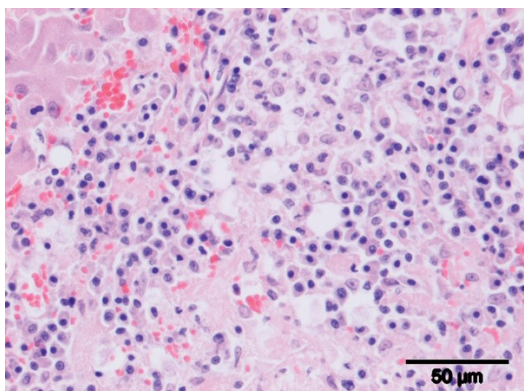


Figura 9: Immagine istologica di FIP (Peritonite Infettiva Felina) con necrosi focale ed infiltrazione di macrofagi e plasmacellule. Da (WSAVA 2007)

Calicivirus felino

Il *Calicivirus Felino (FCV)* È un virus altamente infettivo, e solitamente non causano infezioni epatiche nei gatti. L'organo target sono le vie respiratorie superiori, causando infiammazione acuta. Mediante ricerche è stato identificato un virus mutante, e molteplici gatti con infezione sono morti con segni clinici caratterizzati da ittero, edemi, malattie delle vie respiratorie superiori, dermatite ulcerosa, febbre zoppia. L'istopatologia ha rilevato una necrosi epatocellulare disseminata con infiltrazione infiammatoria (Ettinger, Feldman e Cotè 2017).

Herpesvirus felino

L'*HerpesVirus Felino* può causare una malattia multisistemica che coinvolge diversi organi quali il fegato, reni, polmoni e altri tessuti. A livello epatico si evidenziano aree disperse di necrosi multifocale epatocellulare con o senza infiammazione. Spesso si possono ritrovare inclusioni intranucleari eosinofile virali negli epatociti (WSAVA 2007).

Virus dell'immunodeficienza felina (FIV)

Il virus dell'immunodeficienza felina (*Feline Immunodeficiency Virus, FIV*), è un virus a RNA a catena singola che fa parte della famiglia *Retroviridae* e sottofamiglia *Lentivirinae*. La trasmissione avviene principalmente attraverso morsi e aggressioni in quanto l'infezione induce ad un comportamento aggressivo negli animali. I gatti maschi che vivono all'aperto e randagi sono quindi le specie più colpite. La gatta contagiata può trasmettere il virus per via verticale ai propri cuccioli. FIV si replica nei tessuti linfoidei orali e inizialmente può mostrare febbre moderata, neutropenia e linfoadenopatia reattiva generalizzata; segue un periodo di latenza subclinico di durata variabile ed entro alcuni mesi o anni si sviluppa uno stato di immunodeficienza simile alla sindrome da immunodeficienza acquisita dell'uomo (AIDS). In seguito ad uno stato di immunodeficienza possono comparire infezioni secondarie con sintomatologia clinica più grave. Le maggiori infezioni secondarie sono *FeLV*, *Cryptococcus neoformans*, *Calicivirus*, *FIP*, *Herpesvirus*, *Bartonella* (Nelson , et al. 2021). Raramente il virus dell'immunodeficienza è associato a epatopatia. In uno studio sperimentale con una popolazione di 20 gatti sani infettati con FIV, solo 1 ha sviluppato una malattia epatica primaria, manifestando colangite, iperplasia dei dotti biliari, fibrosi peribiliare e microascessi. Un'altra piccola percentuale di gatti ha sviluppato un linfoma epato-renale. Altri studi invece, hanno dimostrato che i gatti infettati sperimentalmente con FIP e successivamente con *Toxoplasma Gondii* sviluppano necrosi multifocale e coalescente epatica (Ettinger, Feldman e Cotè 2017).

Virus della leucemia felina (FeLV)

Il virus della leucemia felina (*Feline Leukemia Virus, FeLV*), è un virus a catena singola RNA della famiglia *Retroviridae* e sottofamiglia *Oncovirinae*. La principale modalità di

infezione è il contatto con secrezioni nasali e saliva dei gatti infetti; la pratica della toelettatura (*grooming*) e la condivisione di acqua e cibo sono fattori predisponenti all'infezione. Le modalità di trasmissione verticale transplacentare sono occasionali. La replicazione inizia nell'orofaringe e si diffonde nell'organismo fino al midollo osseo, provocando patologia mieloproliferativa, leucemia, neutropenia e alterazione della funzionalità di neutrofili. In concomitanza possono esserci infezioni secondarie da *Mycoplasma Haemofelis* con comparsa di ittero pre-epatico dovuto alla distruzione immunomediata di eritrociti; è stato evidenziato anche un ittero post-epatico per linfoma alimentare. Le neoplasie più comuni riscontrate sono linfomi mediastinici, multicentrico e alimentare che coinvolgono organi come intestino tenue, reni, fegato e linfonodi mesenterici (Nelson , et al. 2021). In uno studio post-mortem con gatti infetti FIP, il 77% non aveva una malattia neoplastica associata, il 23% sì. Sempre nello stesso studio, il 25% dei gatti era itterico e istologicamente aveva una degenerazione del fegato, necrosi focale e lipidosi epatica. La patogenesi di insufficienza epatica associata a FeLV, quindi rimane ancora oggi sconosciuta, ma in parte può essere associata ad una anemia secondaria (Ettinger, Feldman e Cotè 2017).

Hepadnavirus nel gatto domestico (DCH)

Il virus dell'epatite B (HBV) è una delle principali cause di malattia epatica nell'uomo tra cui epatite cronica e carcinoma epatocellulare (Capozza, et al. 2022).

In uno studio del 2018 in Australia, è stato individuato un virus che causa malattia epatica nei felini, appartenente alla stessa famiglia del virus *dell'epatite B negli esseri umani (HBV)*. È un virus a DNA circolare, che appartiene al genere *Orthohepadnavirus* e della famiglia *Hepadnavirus*, che hanno come target il tessuto epatico. La ricerca era svolta a trovare virus che intervengono nello sviluppo di linfomi nei gatti affetti da FIV. L'hepadnavirus in questione è stato ritrovato nella coltura cellulare di un linfoma epatico. Durante la ricerca si è dimostrato che il virus ha attecchito nel 10% dei casi, mentre nei gatti in cui il sistema immunitario era integro e funzionante solo nel 3,2% dei casi (Beatty, et al. 2018).

Le ultime ricerche in ambito scientifico hanno cercato di dimostrare attraverso uno studio retrospettivo trasversale, se l'infezione da hepadnavirus nel gatto domestico (DCH) sia associata a malattia clinica. Lo studio quindi mette in relazione gatti DCH positivi con

differenze nei parametri ematologici, biochimici e istologici. Nello studio sono stati presi in considerazione 1022 gatti thailandesi con età media 5 anni, senza la presenza di malattie concomitanti e nessuna terapia farmacologica in corso. Durante lo studio è stato prelevato sangue in EDTA e sono stati esclusi i campioni derivati da gatti con coinfezioni. Il rilevamento del virus felino è stato determinato oltre che a livello ematico anche nel tessuto epatico congelato attraverso la Q-PCR (reazione a catena della polimerasi quantitativa). Le prove istologiche hanno inoltre mostrato alterazioni parenchimali con presenza di fibrosi epatica, vacuolizzazione epatica, necrosi parenchimale, epatite acuta e cronica, ascessi e granulomi epatici (Figura 10). È stato dimostrato anche che i gatti di età compresa tra i 5 e 9 anni avevano una percentuale più alta di rilevamento dell'infezione rispetto a quelli di età inferiore a 1 anno. Attraverso l'indagine immunohistochimica è stato rilevato che il virus si trova all'interno degli epatociti e il genoma nei gatti DCH positivi è stato ritrovato nella maggior parte dei felini che mostravano epatite o carcinomi epatocellulari. L'importanza clinica dello studio è stata determinata dal fatto che l'infezione da hepadnavirus del gatto domestico è associata a elevata attività sierica degli enzimi epatici (ALT e AST), ed epatite cronica linfoplasmocitaria (Piewban, et al. 2022).

In uno studio molto recente è stato effettuato un'osservazione su 2 gatti infetti da hepadnavirus. I segni clinici e i test sierologici hanno confermato sintomi di malattia epatica cronica. Il DNA viremico però non è stato confermato nei tamponi orali e congiuntivi dei due animali, l'infezione a lungo termine quindi sarebbe correlata alla viremia (Capozza, et al. 2022).

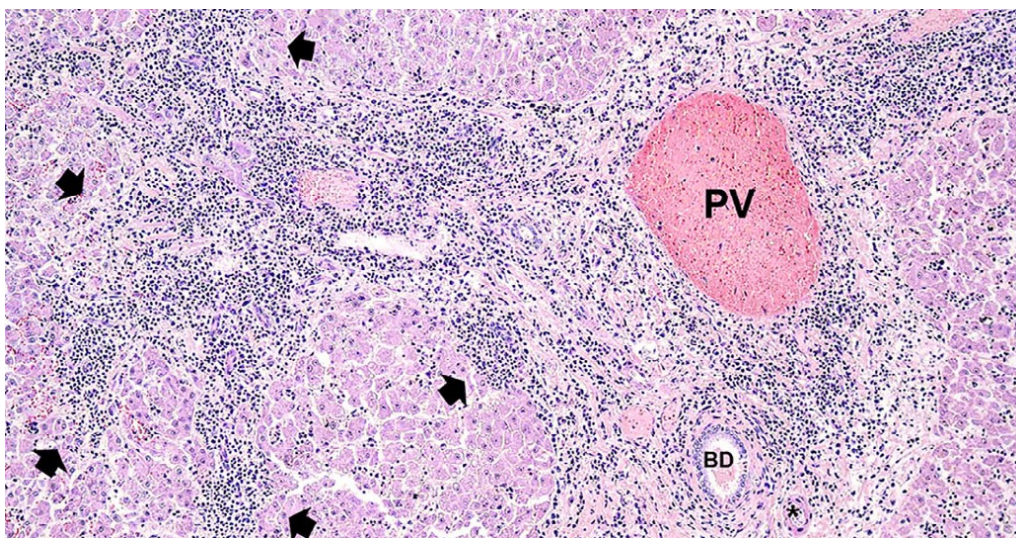


Figura 10: Sezioni istopatologiche di tessuto epatico in gatti DCH positivi. A livello portale si può notare spesso tessuto fibroso che fa da ponte tra diverse strutture portali, con elevato numero di infiltrati linfocitari e plasmacellule che si estendono oltre verso il parenchima (freccie). Da (Piewban, et al. 2022)

Infezioni parassitarie

Toxoplasma gondii

Il toxoplasma è un protista parassitario che vive nel gatto; anche questa infezione coinvolge diversi organi quali fegato, polmone, cervello, occhio. In corso di infezioni da *Toxoplasma*, sia spontaneo, sia sperimentale, si sono osservate colangioepatiti derivanti dall'infestazione dell'epitelio biliare (Nelson , et al. 2021). Nel fegato si può estendere a necrosi focale o nei casi più gravi un coinvolgimento più esteso; l'infiammazione di solito include neutrofili, macrofagi e altre cellule infiammatorie. Alcune aree di necrosi del parenchima possono contenere tachizoiti liberi e/o cisti contenenti bradizoiti (Figura 11) (WSAVA 2007). Gli effetti sono reazioni da ipersensibilità e vasculite da immunocomplessi che contribuiscono alla malattia clinica (Nelson , et al. 2021).

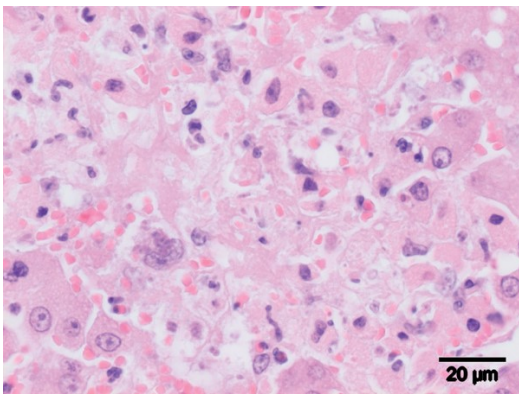


Figura 11: Sezione istologica epatica di felino con colorazione ematossilina-eosina. Infezione da *Toxoplasmosi*, con necrosi epatica con numerosi tachizoiti e pseudocisti. Da (WSAVA 2007)

Infezioni fungine

Sono meno frequenti rispetto ad altre infezioni e sono: *Histoplasmosis Capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Aspergillosis spp.*, *Cryptococcus* e possono raramente causare un'infezione epatobiliare primaria. *Histoplasmosis capsulatum* è una malattia sistemica da miceti del gatto e si possono riscontrare facilmente lesioni epatiche. Si ha un'involuzione del fegato e altri organi quali milza e tratto gastrointestinale (Ettinger, Feldman e Cotè 2017).

Infezioni batteriche

Le malattie epatobiliari infiammatorie infettive di origine batterica sono segnalate meno frequentemente. Spesso le infezioni sono dovute a batteri intestinali ascendenti con formazione di ascessi micro e macroepatici; altri segni clinici sono le alterazioni emodinamiche, torsioni dei lobi del fegato, infezioni extra epatiche, sepsi e stati clinicamente immunocompromessi. Spesso i risultati della cultura batterica del gatto con ascessi epatici sono simili a quelli delle colangiti e i più riscontrati sono: *Klebsiella*, *Listeria*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Actinomyces*, *Nocardia*, *Pasteurella*. In uno studio effettuato su 14 gatti con ascessi epatici, la mortalità complessiva è del 79%. I sopravvissuti hanno avuto una epatoctomia parziale seguita da una lunga gestione medica (Ettinger, Feldman e Cotè 2017). L'istopatologia in corso di infezione batterica rileva aree di necrosi multifocale, grandi aree estensive granulomatose, cellule del Kuppfer e leucociti neutrofilo con successivo richiamo di linfociti e plasmacellule (WSAVA 2007).

È stato identificato in uno studio recente che l'epatite da *Yersinia pseudotuberculosis* ha portato il primo caso di un gatto domestico a pelo corto con segni clinici neurologici ad esordio acuto, atassia, e risposta anormale dei nervi cranici con febbre elevata. Il gatto è stato trattato con agenti antimicrobici ed epatoprotettori con successo (Thompson 2019).

Malattia di Tyzzer

La malattia di Tyzzer è poco riscontrata nei gatti ed è una malattia causata dal batterio *Clostridium piliformis*. È caratterizzata con zone disperse di necrosi del parenchima epatico con o senza reazione infiammatoria. A volte è possibile vedere in preparazioni di ematossilina-eosina (EE) o colorazione di Giemsa, grandi bacilli allungati (WSAVA 2007).

Sepsi secondaria

Il fegato gioca un ruolo fondamentale nel sistema immunitario, quando però questa funzione viene a mancare, la sepsi è una sequela comune. Attraverso la circolazione portale il fegato è esposto ai batteri del tratto gastrointestinale. Le cellule del Kuppfer e i linfociti associati al fegato sono i responsabili del filtro antigenico, quando però le cellule non sono in grado di

rimuovere o neutralizzare efficacemente i patogeni prima che il sangue passi nella circolazione sistemica, si può verificare batteriemia e/o setticemia. I più comuni sono: stafilococchi e microrganismi fungini come *Candida albicans*. Le fonti iatrogene invece, di batteriemia sono comuni nella permanenza dei cateteri urinari (Weingarten e Sande 2015).

EPATITE ACUTA DA TOSSICI

Il fegato è un organo target per lo sviluppo di tossicità da sostanze xenobiotiche. Qui si ha il primo passaggio di biotrasformazione di molte sostanze che vengono assorbite per via orale, ed alcune delle quali possono sviluppare metaboliti reattivi e tossici per l'organismo. Le epatotossicosi nel gatto si possono classificare come: dose-dipendente o idiosincrasica. Nelle dosi-dipendenti si ha una tossicità crescente in relazione all'aumento del dosaggio di uno o più farmaci (Ettinger, Feldman e Cotè 2017).

Le tossicosi idiosincratice invece non sono correlate ad un incremento del dosaggio, ma in base alla suscettibilità individuale. La tossicità idiosincrasica è spesso causata da metaboliti reattivi che possono determinare stress ossidativo, danno mitocondriale e spesso si possono innescare risposte immunitarie umorali e cellulo-mediate T. A volte le tossicosi idiosincratice possono essere definite come ipersensibilità da farmaco che può o non può evolvere in una risposta adattativa immunitaria (Ettinger, Feldman e Cotè 2017).

Non esistono informazioni complete che possono supportare conclusioni significative sulla tipologia, frequenza e sul nome delle sostanze che possono causare epatotossicità nel gatto, ma si può far riferimento alla letteratura, alle esperienze personali, alle osservazioni cliniche e ai dati accumulati. L'epatite da tossici può essere indotta nel gatto da farmaci o sostanze tossiche e la maggior parte di esse provoca una reazione acuta (Nelson , et al. 2021).

Fenoli

Il gatto è particolarmente sensibile alla tossicità dei fenoli a causa della sua limitata attività enzimatica di glucoronil-transferasi epatica (Nelson , et al. 2021).

Oli essenziali

Nel gatto è stata dimostrata anche una tossicità per gli oli essenziali ad uso topico, essi vengono rapidamente assorbiti per via orale e percutanea, e vengono metabolizzati a livello epatico a glucoronidi e coniugati glicinici (Nelson , et al. 2021).

Diazepam

Anche se si verifica raramente, il diazepam può causare un'insufficienza epatica acuta e fulminante nei gatti, determinando una elevata mortalità, data quindi la sua gravità è consigliabile evitarne l'uso prolungato nei gatti, in particolar modo nell'uso cronico. Nei casi segnalati in letteratura è stato segnalato l'uso di diazepam in alcuni gatti per il trattamento della minzione inappropriata. Tutti hanno ricevuto somministrazioni per via orale per cinque giorni con dosi giornaliere 1-2,5 mg per via orale ogni 12-24 ore. Quasi tutti gli animali sono andati incontro a morte. Le lesioni istopatologiche sono tipiche dell'insufficienza epatica acuta con necrosi massiva, centrolobulare, colangite suppurativa e vacuolizzazione lipidica (Nelson , et al. 2021). Le attività enzimatiche sierologiche hanno avuto un improvviso e drammatico aumento in particolare dell'ALT (Hall, Williams e Kathrani 2019).

Tetraciclina

Le reazioni a livello epatico nei confronti della tetraciclina risultano gravi ma non letali, dopo l'interruzione del farmaco e cure di supporto il gatto può andare incontro ad un recupero totale. Le lesioni istologiche che possono essere evidenziate sono fibrosi centrolobulare, colangioepatite e lieve accumulo di lipidi negli epatociti (Ettinger, Feldman e Coté 2017).

Stanozololo

I gatti che hanno mostrato una reazione a questo farmaco erano affetti da una insufficienza renale cronica o da stomatiti. L'attività sierica enzimatica aumenta velocemente nella

maggior parte dei gatti dopo aver somministrato 1-4 mg pe via orale ogni 24 ore in un periodo da 3 a diversi mesi (terapie croniche) o 25mg in una unica somministrazione. Tutti i gatti dello studio, a differenza di 1 soltanto, sono sopravvissuti grazie alla sospensione del farmaco e alle terapie tempestive di supporto. Istologicamente si nota lipidosi centrolobulare e segni di colestasi intraepatica (Nelson , et al. 2021).

Acetaminofene (paracetamolo)

Il paracetamolo è un farmaco epatotossico riscontrato in cani e gatti. Può essere utilizzato in cani come analgesico a basse dosi, ma la causa principale di tossicosi si può verifica a causa di un'ingestione accidentale di farmaci o la somministrazione da parte del proprietario senza il consulto veterinario. Durante la biotrasformazione si ha la produzione di metaboliti tossici del paracetamolo (*N-acetil-p-benzoquinoneimine*), ed essendo che le vie solfatazione e glucuronazione nel gatto sono particolarmente limitate, i metaboliti causano danno ossidativo agli eritrociti con formazione di corpi di Heinz, metaemoglobinemia, emolisi ed anemia. Il glutatione disintossica questo metabolita e protegge le cellule epatiche dal suo effetto tossico diretto, ciò nonostante, una volta che i livelli di glutatione vengono esauriti si verifica la tossicità. I gatti sono particolarmente sensibili al paracetamolo a causa della carenza di glucuronil-transferasi e delle limitate capacità di solfatazione. I segni clinici possono essere osservati dopo la somministrazione di un minimo quantitativo di 162,5mg e la metemoglobinemia provoca cianosi, dispnea, edema facciale, ipotermia e depressione (Day e Washabau 2013).

Metimazolo

Il metimazolo è un farmaco antitiroideo ed è associato a danno epatico nei gatti affetti da ipertiroidismo. Si ha una deplezione delle riserve dei glutatione e predispone alle epatotossicità (Day e Washabau 2013). Vengono riscontrati reperti clinici che comprendono anoressia, vomito, letargia, ittero e marcato aumento dell'attività degli enzimi epatici sierici, compresa iperbilirubinemia. Le lesioni istologiche rivelano degenerazione e necrosi epatica. Se la terapia viene interrotta in tempi adeguati l'animale va incontro a guarigione. Il trattamento con S-adenosilmetionina (SAME) può essere utile (Nelson , et al. 2021).

Antimicotici azolici

I farmaci antimicotici azolici sono principalmente ketoconazolo, itraconazolo e fluconazolo. Sono associati ad un aumento dell'attività degli enzimi epatici e dell'ittero in cani e gatti, i quali sono più sensibili rispetto ai cani. I reperti istologici sono caratterizzati da infiltrazioni di cellule mononucleate e lievi aumenti transitori degli enzimi epatici ALT e AST. La terapia farmacologica deve essere interrotta per uno o due settimane fino a quando gli enzimi epatici non ritornano a livelli fisiologici. Normalmente si evidenzia una rapida guarigione e il trattamento può essere ripreso con dosaggi minori e con un attento monitoraggio (Ettinger, Feldman e Cotè 2017).

Aflatossine

Le aflatossine sono metaboliti prodotti da ceppi del fungo saprofito *Aspergillus* che causa epatite tossica in molti mammiferi. Può venire attraverso l'ingestione di farina di mais o arachidi contaminati o ingestione di cibo mal conservato. La tossina viene assorbita dal tratto gastroenterico e subisce il metabolismo epatico determinando un intermedio tossico che si lega a molecole intracellulari epatiche, riducendo la sintesi proteica e portando a necrosi epatica (Day e Washabau 2013).

Funghi Amanita

L'Amanita phalloides è un fungo velenoso che dà necrosi epatica acuta in cani e gatti. La tossicità è attribuita a tossine prodotte chiamate *amanitine* (Day e Washabau 2013).

Xilitolo

Lo xilitolo, comunemente usato come sostituto dello zucchero in ambiente domestico, ha effetti benefici sulla salute umana ma è altamente tossico nei cani. Uno studio ha voluto verificare l'epatotossicità anche nei gatti. Lo studio è avvenuto su 6 gatti sani di mezza età, è stato sciolto xilitolo in acqua e somministrato in 3 dosi (100-500-1000mg/kg). Dopo la somministrazione sono stati controllati i parametri biochimici per diversi giorni e non si sono

verificati significativi cambiamenti in nessuno dei soggetti. La concentrazione di glucosio non ha evidenziato cambiamenti tranne alle concentrazioni più alte della somministrazione dove è stato osservato un lieve rialzo glicemico, dentro l'intervallo fisiologico. È stato dimostrato quindi che lo xilitolo non ha effetti tossici sui gatti (Jerzsele, et al. 2018).

ASCESSI E GRANULOMI EPATICI

Anche se non frequenti, vengono rilevati reperti anatomopatologici epatici felini con ascessi e granulomi epatici. Gli ascessi epatici sono il risultato di infezioni batteriche che portano ad un forte accumulo, proliferazione e successiva lisi dei granulociti neutrofilici nel sito di infezione (Figura 12) (WSAVA 2007). Possono essere ascessi singoli o multifocali ed è più probabile che gli ascessi singoli coinvolgano il lobo destro nei gatti e il lobo sinistro nei cani. Raggiungono il tessuto epatico attraverso diversi percorsi, per via ematogena attraverso la vena porta o vena ombelicale, o determinati da infezioni ascendenti del sistema biliare. Nel gatto le patologie frequenti sono colecistite, piotorace e neoplasie epatiche. Spesso nei gatti è possibile riscontrare anche infezioni neonatali per onfaliti. Negli animali adulti invece possono essere il risultato di alcune infezioni da *Yersinia*, *Nocardia*, *Actinomyces spp*, *Clostridium spp* (Day e Washabau 2013).

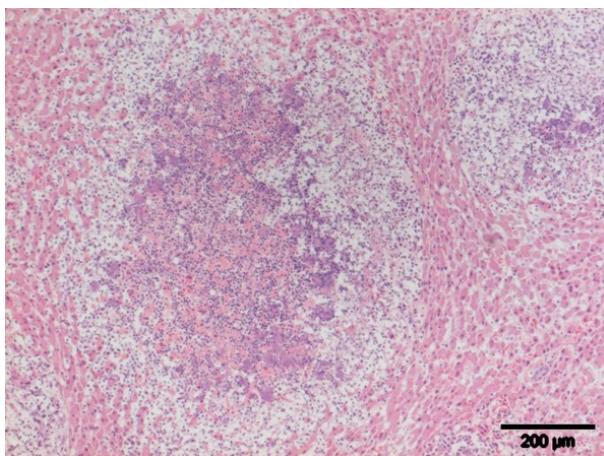


Figura 12: Parenchima epatico di un gatto con ascesso causato da *Yersinia*. Evidente neutrofilia e necrosi centrale. Da (WSAVA 2007)

I granulomi epatici invece, si verificano a causa di altri agenti eziologici. Sono aggregazioni focali di macrofagi attivati in cellule epitelioidi giganti, con infiltrazioni di linfociti e plasmacellule. Il granuloma è circondato da una capsula fibrosa con presenza di fibroblasti (Figura 13). Il classico esempio di malattia granulosa è la tubercolosi e cause infettive nel gatto ritroviamo: *Mycobacterium tuberculosis*, *M. Avium*, micosi sistemiche quali *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, infezioni parassitarie da *Cytauxzoon felis* (WSAVA 2007) con amastigoti all'interno dei macrofagi (Figura 14).

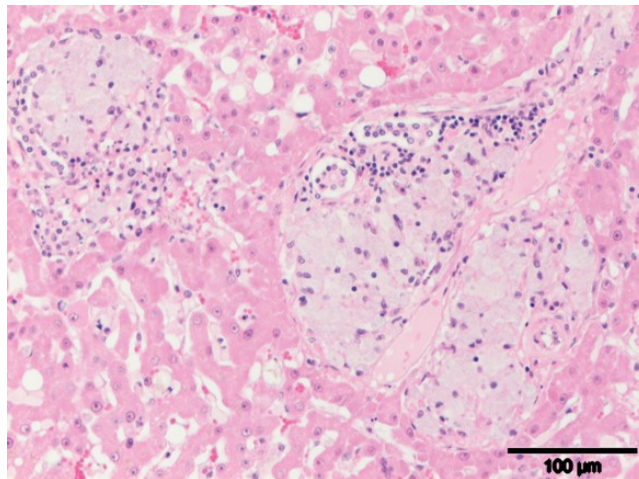


Figura 13: Sezione istologica di parenchima epatico felino con presenza di granulomi nella zona portale e presenza di cellule epitelioidi giganti. granuloma di origine *M. Avium*. Da (WSAVA 2007)

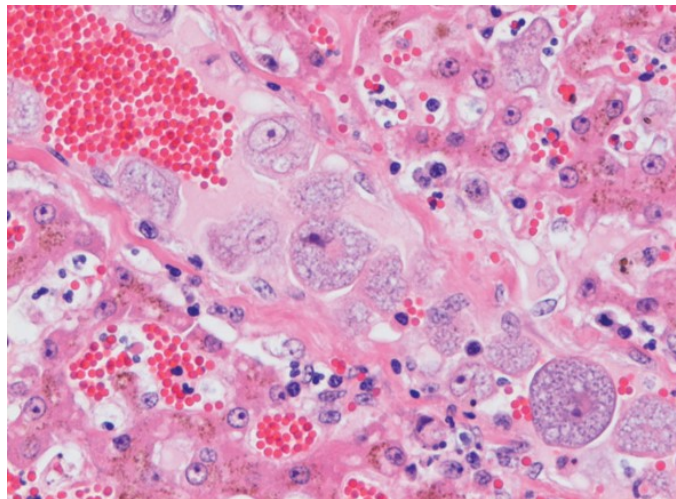


Figura 14: sezione istologica di parenchima epatico felino con presenza di infezione da *Cytauxzoon felis*, con numerosa presenza di schizonti all'interno di macrofagi e cellule del Kupffer e presenza di amastigoti. Da (WSAVA 2007)

MALATTIE DELLE VIE BILIARI

Nel gatto, le malattie delle vie biliari sono la seconda patologia più frequente a carico del fegato, dopo la lipidosi epatica. I segni clinici della malattia sono sovrapponibile ad altre patologie, come ittero, anoressia e letargia; la diagnosi di certezza si può verificare tramite esame colturale della bile, citologia o istologia (Nelson , et al. 2021). Il gatto ha una predisposizione alle patologie biliari dovute alla sua particolare conformazione anatomica, il coledoco e il dotto cistico, infatti, sfociano nella papilla duodenale insieme al dotto pancreatico (Day e Washabau 2013). I gatti con malattie infiammatorie possono avere altre patologie concomitanti, quali pancreatite e infiammazione intestinale, la simultaneità dei 3 organi coinvolti determina triadite. È stato ipotizzato quindi, che in casi di vomito cronico e IBD avvengano spasmi dello sfintere di Oddi con un conseguente reflusso del contenuto alimentare all'interno del dotto biliare e pancreatico o blocchi dei dotti (Ettinger, Feldman e Cotè 2017). Come strumento diagnostico le biopsie epatiche sono utili per una valutazione istologica, mentre la valutazione citologica e gli aspirati biliari per la coltura sono utili per fare diagnosi di malattia. L'ecografia è uno strumento utile e non invasivo che permette di individuare dilatazione dei dotti biliari, coleliti e cisti biliari (Otte, Penning e Rothuizen 2017). In uno studio retrospettivi durato 10 anni in Neo Zelanda ha dimostrato la frequenza di malattie biliari e neoplasie nei gatti. In ordine di percentuale le più frequenti sono: colangite linfocitaria, colangite neutrofila, neoplasie epatocellulari, neoplasie ematopoietiche e neoplasie delle vie biliari. I gatti Birmani e a pelo lungo avevano un rischio maggiore per malattie biliari, del parenchima, e per neoplasie; i gatti a pelo corto avevano un rischio marcatamente ridotto (Fluen, et al. 2019).

COLANGITE FELINA

La colangite è il termine per descrivere l'infiammazione delle vie biliari, che, in determinati casi può espandersi anche al parenchima circostante, determinando colangioepatite, solo con il tempo e la gravità (Little 2012). Le colangiti sono la seconda malattia epatica più comune diagnosticata nel gatto (Edwards 2004). In uno studio del 2014, negli Stati Uniti, hanno identificato attraverso molteplici biopsie epatiche feline, il 49,7% lipidosi epatica e il 25%

malattie infiammatorie delle vie biliari (Boland e Beatty 2017). La lesione principale è causata dal mantenimento di acidi biliari all'interno degli epatociti che appaiono arrotondati, rigonfi e pallidi con un bordo cellulare ben distinto. La classificazione delle colangiti è ad opera dell'associazione WSAVA per la standardizzazione delle malattie epatiche, che riconosce 3 tipologie di colangiti nel felino: colangite neutrofilica, colangite neutrofilica cronica e colangite linfocitica (WSAVA 2007). Le colangiti linfocitarie e croniche sono di tipo non suppurativo e tendono ad avere un andamento lento e cronico della malattia; i gatti affetti mostrano segni di malattia non specifici quali anoressia parziale e letargia. La colangite neutrofilica invece è di tipo suppurativo, ha un esordio tipicamente acuto e spesso include febbre, anoressia, vomito e gli animali possono diventare itterici molto rapidamente (Little 2012). Uno studio retrospettivo su 44 gatti, dopo aver eseguito una necropsia ha identificato che la maggior parte dei casi si trattava di colangiti neutrofiliche acute e croniche e che nella maggior parte erano associate malattie infiammatorie intestinali e pancreatiche (Clark, et al. 2011).

COLANGITE NEUTROFILICA

La colangite neutrofilica è una infiammazione delle vie biliari, suppurativa, con formazione di essudato che si presenta in forma acuta. È riscontrato principalmente nei gatti e raramente nei cani (WSAVA 2007). La causa principale che si verifica deriva da un'infezione batterica ascendente del piccolo intestino ed i principali microrganismi riscontrati sono: *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.*, *Steiner Streptococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Clostridium spp.*, *Salmonella spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Actinomyces spp* (Boland e Beatty 2017). Il passaggio dei batteri nel lume biliare porta all'infiltrazione di granulociti neutrofili nelle pareti dei dotti biliari e nelle aree portali, sviluppando anche in certi casi colangioepatiti, colecistiti e raramente ascessi epatici (Figura 15) (Steiner 2009). Nel corso degli anni l'isolamento dei batteri è aumentato del 20% al 60% e uno studio recente ha utilizzato l'ibridazione in situ a fluorescenza (FISH), per identificare e localizzare i batteri nei gatti affetti da colangite. Combinando la coltura tradizionale e la FISH i batteri sono stati isolati nel 100% dei gatti testati, con prevalenza di batteri enterici (Day e Washabau 2013). Un'altra causa molto comune di colangite neutrofilica identificata è in corso di triadite; la pancreatite può derivare dal flusso batterico nel dotto pancreatico o da un'ostruzione del dotto pancreatico secondario alla colangite (Nelson , et al. 2021). Un'altra possibile causa di

colangite neutrofilica è associata all'ostruzione del dotto biliare extraepatico. Non è ancora chiaro se la colangite sia la causa o la conseguenza di ostruzione biliare extra-epatica (Day e Washabau 2013). In uno studio su coltura batterica biliare di 168 gatti con età media 10 anni, ha dimostrato che il 69% era positivo all'identificazione batterica, nonostante siano state somministrate dosi antibiotiche prima di effettuare la biopsia; il 58% ha identificato ecograficamente colelitiasi e confermata chirurgicamente; mentre il 51% presentava una pancreatite associata (Center, Randdolph, et al. 2022).

La colangite neutrofilica può verificarsi in gatti di qualsiasi età, senza predisposizione di razza o sesso (Day e Washabau 2013), la colangite neutrofilica acuta però si può osservare con maggiore frequenza nei soggetti di media età (8-9 anni) (Bonagura e Twedt 2014). E' stato verificato però che i soggetti con anomalie della lamina duttale e che riscontrano colangite neutrofilica sono soggetti più giovani e che hanno più possibilità di morire rispetto ad altri (Center, Randdolph, et al. 2022).

La colangite neutrofilica è una malattia ad andamento acuto, quando però tende a cronicizzarsi l'infiltrato infiammatorio può essere composto da cellule miste (Steiner 2009). Si riconosce infatti, una colangite neutrofilica cronica con infiltrato infiammatorio di cellule miste: polimorfonucleate e linfomononucleate (neutrofili, linfociti e plasmacellule) che si localizzano nell'area periportale. Attraverso uno studio sono state analizzati i tessuti epatici felini con tecnica di ibridazione in situ con fluorescenza, e non sono stati in grado di dimostrare una maggiore presenza di batteri in questi casi rispetto ai gatti di controllo, in favore all'ipotesi che si tratti di infezioni persistenti, si ha quindi in certi casi, una sovrapposizione tra colangite neutrofilica cronica e linfocitaria (Nelson , et al. 2021). Ad oggi l'eziologia della malattia cronica delle vie biliari nei gatti rimane sconosciuta (Hall, Williams e Kathrani 2019). I sintomi specifici che si osservano sono ittero per stasi biliare, disoressia, letargia, febbre, debolezza, disidratazione (Hall, Williams e Kathrani 2019).

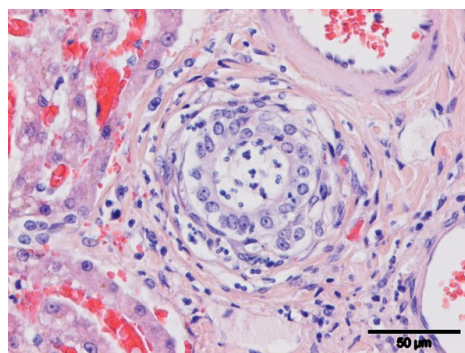


Figura 15: Sezione istologica del parenchima epatico di un gatto affetto da colangite neutrofilica con infiltrazione di neutrofili nell'area portale e nel dotto biliare. Da (WSAVA 2007)

COLANGITE LINFOCITICA

La colangite linfocitica è una infiammazione delle vie biliari, non suppurativa (C. Otte, L. Penning, et al. 2011). E' una malattia cronica, a decorso lento e progressivo, a volte anche nell'arco di numerosi mesi e anni (Steiner 2009). E' caratterizzata dall'infiltrazione linfocitaria e di plasmacellule nel lume e nell'epitelio dei dotti biliari che avanzano intorno alle aree portali. In alcuni casi si possono osservare anche plasmacellule ed eosinofili e nei casi cronici si può osservare fibrosi a ponte tra le diverse aree portali di lobuli differenti con alterazioni fibrotiche e gravi conseguenze (Day e Washabau 2013). Se si rilevano granulociti neutrofili la malattia può essere riconosciuta come colangite neutrofilica cronica (Nelson , et al. 2021). In uno studio di malattia del 2011 alcuni gatti affetti da colangite linfocitaria mostravano segni di iperplasia biliare e fibrosi peribiliare, ma un piccolo numero di casi mostrava duttopenia (perdita dei dotti biliari). L'infiltrato linfocitario era principalmente costituito da cellule T, con alcuni aggregati cellule B a livello portale, si riscontravano inoltre cellule infiammatorie che aggredivano il dotto biliare (Nelson , et al. 2021). Un altro studio ha evidenziato che un sottogruppo di gatti con colangite linfocitaria era caratterizzato da un'infiammazione ai dotti biliari che si infiltravano nell'epitelio portando ad una duttopenia progressiva. I gatti con questa forma di colangite linfocitaria negli Stati Uniti avevano un quadro clinico comparabile ai gatti con colangite neutrofilica cronica (Day e Washabau 2013).

Possono essere colpiti gatti di tutte le età e di razza, ma gatti con questa forma linfocitaria sono sovrarappresentati nel Regno Unito nel gatto Persiano, probabilmente per fattori genetici (Day e Washabau 2013). Un altro studio ha visto invece la predisposizione in animali con predisposizione maschile e razza Norvegese delle foreste (Bonagura e Twedt 2014).

La colangite linfocitica è una malattia piuttosto comune nei gatti ma con eziologia e patogenesi ancora sconosciute, e la varietà di presentazioni cliniche e istologiche suggerisce più di una causa (C. Otte, L. Penning, et al. 2011).

L'infiammazione da colangite linfocitaria si ipotizza che sia un processo patologico mediato da una risposta autoimmune. L'immunoistochimica nei gatti affetti da colangite linfocitaria ha fornito prove di una patogenesi immunomediata, sebbene l'antigene scatenante sia ancora sconosciuto (Day e Washabau 2013). Contestualmente sussistono però alcune evidenze che

questa condizione possa essere associata ad una infezione batterica cronica (Steiner 2009). Altri studi in passato avevano suggerito una possibile eziologia infettiva, specialmente da *Helicobacter* spp. o *Bartonella* spp., anche se, lavori recenti non hanno confermato a favore di tali cause (Nelson , et al. 2021). I gatti malati da colangite linfocitaria vanno incontro ad un andamento ciclico della malattia con periodi di inappetenza e disoressia, perdita di peso, ittero, letargia; è possibile riscontrare in alcuni casi ascite con versamento altamente proteico, che necessita in questi casi un approfondimento diagnostico ponendo in particolare una diagnosi differenziale con FIP (Boland e Beatty 2017).

INFESTAZIONE DA DISTOMI EPATICI

Nel gatto l'infestazione da distomi è frequente in alcune aree endemiche ed è causata da trematodi appartenenti alla famiglia delle *Dicrocoeliidae* e i principali parassiti riscontrati sono: *Platynosomum fastosum*, *Amphimerus pseudofelineus* e *Metamorphis intermedius* (Dirceu, et al. 2016). *Platynosomum fastosum* è il più comune distoma epatico felino (Nelson , et al. 2021). La malattia viene chiamata comunemente "avvelenamento da lucertola", l'infezione infatti avviene tramite questo ospite. I distomi necessitano di due ospiti intermedi: chioccioline acquatiche e lucertole, anfibi, gechi o pesci, a seconda della specie coinvolta (Nguyen, Tatonova e Mads 2018). Il gatto rappresenta l'ospite finale e si infesta ingerendo le metacercarie contenute nel secondo ospite intermedio, come ad esempio pesce crudo o lucertole. I distomi immaturi (giovani larve) migrano dall'intestino al fegato, attraverso le vie biliari diventando adulti in 8-10 settimane (Day e Washabau 2013). All'interno delle vie biliari causano un ispessimento del dotto cistico, dilatazione del dotto coledoco e dei grandi dotti biliari. È associata una risposta infiammatoria neutrofilica ed eosinofila che progredisce verso un'iperplasia dei dotti e una fibrosi delle aree circostanti; gli eosinofili possono essere assenti negli stadi tardivi della malattia (WSAVA 2007). Nelle infestazioni sperimentali, le lesioni epatiche sono visibili istologicamente a partire da circa 3 settimane dall'infestazione. La gravità dipende dal carico parassitario e dalla risposta individuale, molti casi infatti sono lievi e asintomatici per lunghi periodi con basso grado di infestazione mentre, nelle infestazioni più intense possono essere colpiti altri organi, quali il pancreas (Dirceu, et al. 2016). Spesso si può osservare ittero postepatico con ostruzione dei dotti associata all'infiammazione peribiliare (Nelson , et al. 2021), combinati con, anoressia, depressione, perdita di peso e letargia, epatomegalia e ascite, vomito o diarrea (Hall,

Williams e Kathrani 2019). In Vietnam sono presenti diversi macelli di felini, in quanto è tradizione consumarne la carne ad uso umano. Essendo presente un commercio di animali vivi, sono stati raccolti dati di 12 macelli su biopsia epatica post mortem, su gatti locali e non locali. Una forte percentuali di gatti non locali è risultata positiva ai test comportando un forte rischio di diffusione dei parassiti (Nguyen, Tatonova e Mads 2018). Un altro caso clinico molto recente, fa riferimento ad un gatto in Sri Lanka con segni di forte sofferenza epatica; attraverso diversi studi morfologici e molecolari è stata identificata una specie di *Platynosomum* simile a quelli della Costa Rica (Dissanayaka, Thillini e Duluri 2022).

COLANGITE SCLEROSANTE

È riconosciuto che il gatto, a differenza del cane, è estremamente resistente alla fibrosi del fegato. La colangite sclerosante, è poco comune nel gatto, ma è correlata a una fibrosi epatica terminale successiva alla distomatosi epatica o ad ostruzione completa delle vie biliari. Si manifesta con una fibrosi proliferativa diffusa della parete dei dotti biliari, fino ad arrivare a coinvolgere anche i lobuli epatici, alterando l'architettura del parenchima (Figura 16). Alcuni casi di anomalie della lamina duttale nel gatto possono essere confusi con la colangite sclerosante. I gatti che ne vengono colpiti manifestano i segni clinici tipici delle patologie delle vie biliari, con epatomegalia, ittero, disoressia, inappetenza, letargia (Nelson , et al. 2021).



Figura 16: Fegato felino con fibrosi cronica da distomatosi parassitaria. Da (WSAVA 2007)

OSTRUZIONE DEL DOTTO BILIARE EXTRAEPATICO (EBDO)

La colestasi è un'ostruzione dei dotti biliari epatici e comporta ad un alterato flusso della bile accompagnato dall'accumulo nel sangue di componenti escreti dal dotto biliare quali acidi biliari, sali biliari e bilirubina coniugata. Morfologicamente è caratterizzata dalla presenza di bile nel parenchima epatico e granuli biliari possono essere fagocitati dalle cellule del Kupffer ed essere ritrovati istologicamente.

La colestasi si suddivide in: colestasi intrapatica e colestasi extraepatica. La prima è associata ad un ampio spettro di malattie epatiche primarie delle vie biliari che derivano principalmente da colangiti e colangioepatiti (WSAVA 2007). La colestasi extraepatica o ostruzione del dotto biliare extraepatico (*Extrahepatic Bile Duct Obstruction, EBDO*) è un'ostruzione a livello del dotto biliare comune o della papilla duodenale che impedisce quindi il flusso della bile nel duodeno (Hall, Williams e Kathrani 2019). E'una sindrome associata a numerose e differenti cause sottostanti, che possono essere distinte in lesioni extraluminali compressive (edema e infiammazione associata, neoplasie) e intraluminali ostruttive (calcoli biliari) (Tabella 5). Conseguentemente a livello epatico si rileva stasi della bile nei condotti intraepatici e dilatazione dei dotti biliari prossimali all'ostruzione (WSAVA 2007).

Nel gatto le EBDO sono causate principalmente da triaditi (malattia infiammatoria epatica associata a infiammazione intestinale e pancreatica) (Ettinger, Feldman e Cotè 2017). Quando il pancreas è infiammato e aumenta di volume, può portare ad infiammazione e ostruzione a livello della papilla duodenale con ostruzione sia delle secrezioni biliari, sia pancreatiche. Si evidenzia spesso nei gatti proprio per la loro conformazione anatomica (Di Natale 2022). Un'altra causa frequente sono le colangiti batteriche, neoplasie o calcoli biliari. La colelitiasi (ostruzione da parte di calcoli) è più comune nei gatti rispetto i cani. Nei cani i coleliti sono composti da bilirubinato di calcio; i gatti di solito producono coleliti di carbonato di calcio; sono stati segnalati però coleliti di bilirubina in gatti con un deficit di piruvatokinasi e si presume che la loro genesi sia secondaria ad emolisi cronica (Nelson , et al. 2021). Anche i fanghi biliari sono comunemente riportati in entrambe le specie e hanno un significato clinico ancora sconosciuto. C'è qualche suggerimento che il fango biliare nei cani possa evolvere in mucocele della cistifellea, una iperplasia mucinosa della parete della

cistifellea con accumulo all'interno di muco denso che può causare ostruzione biliare (Hall, Williams e Kathrani 2019). I gatti con EBDO sono a rischio di malassorbimento di vitamine liposolubili, inclusa la vitamina K, a causa della ridotta digestione intestinale lipidica per la mancanza dei sali biliari. Questo aspetto si aggrava con una concomitante malattia intestinale (Ettinger, Feldman e Cotè 2017). Nei gatti con EBDO, i segni clinici, più evidenti sono l'ittero dovuto alla pressione della che si estende all'interno dei canalicoli biliari, ritorna verso l'albero biliare e causa resistenza all'escrezione dagli epatociti; ne consegue quindi la colorazione giallastra dei tessuti (Di Natale 2022). Si evidenzia anche l'anoressia, la depressione, il vomito ed epatomegalia. Nei gatti con ostruzione biliare può essere presente anche il dolore soprattutto se l'ostruzione biliare è completa. Le feci possono essere chiare o acoliche (Hall, Williams e Kathrani 2019).

Tabella 5: cause principali di EBDO nei gatti

EXTRALUMINALE	<p>Pancreatite acuta e cronica</p> <p>Neoplasie epatiche o altri organi</p> <p>Compressione da cisti epatiche</p>
INTRALUMINALI	<p>Neoplasia</p> <p>Coleliti</p> <p>Trematodi epatici</p>
SFINTERE DI ODDI	<p>Spasmo dello sfintere di Oddi</p> <p>Ostruzione da neoplasia duodenale</p> <p>Ostruzione da corpo estraneo duodenale</p>
ROTTURA DELLE VIE BILIARI	<p>Traumatico e iatrogeno</p> <p>Secondario a neoplasia</p>

TRIADITE NEL GATTO

La triadite è il termine utilizzato per descrivere 3 concomitanti infiammazioni, quella dell'intestino, del pancreas e del fegato ed in particolare modo malattia infiammatoria intestinale idiopatica (IBD), colangite e pancreatite nella specie felina (Fragkou, et al. 2016). La causa può essere dovuta ad agenti eziopatologici separati o riflettere uno stimolo comune, soprattutto per una continuità anatomica dei 3 organi. Questa causa è stata dimostrata dall'isolamento di batteri intestinali in diverse colture cellulari e una setticemia per disbiosi con disseminazione batterica. In uno studio su 47 gatti sintomatici e asintomatici, le lesioni istopatologiche di IBD o di comorbidità è stata rilevata in entrambi i casi (Fragkou, et al. 2016). Il vomito è il sintomo clinico più evidente riportato comportando un aumento della pressione duodenale e favorire un reflusso del contenuto enterico nel dotto pancreaticobiliare. Una diagnosi definitiva di triadite si basa sulla valutazione istopatologica di ciascun organo con biopsia (Simpson 2015).

ANOMALIE NELLA LAMINA DUTTALE

La lamina duttale è lo strato di cellule che circonda l'area portale durante lo sviluppo fetale, anomalie di questa struttura possono essere congenite e determinare un coinvolgimento patologico dei dotti biliari come: cisti biliari e fibrosi epatica congenita. Patologie rare nella specie felina (Nelson , et al. 2021).

Nel gatto, la maggior parte delle lesioni cistiche che si possono osservare sono di origine biliare e sono congenite o acquisite. Le cisti congenite sono multiple e fanno parte di una anomalia della lamina duttale o di una patologia policistica diffusa a numerosi organi, tra cui il rene. Il gatto Persiano o i suoi incroci sono particolarmente a rischio come razza. Il contenuto cistico è trasparente e si possono rilevare durante esami di diagnostica per immagini di routine. Se sono di grosse dimensioni danno compressione dei dotti biliari circostanti e possibile ostruzione biliare con possibile rimozione chirurgica; se le cisti invece sono piccole e non danno segni clinici non è indicata alcuna terapia (Nelson , et al. 2021). I gatti con malattia ereditaria del rene policistico spesso presentano anche cisti all'interno del fegato; è stato dimostrato che in alcuni casi queste sono associate alla mutazione genetica

della malattia policistica renale, mentre in altri non lo sono. È stato descritto il caso di un gatto Persiano, maschio di un anno di età con diagnosi di fibrosi epatica congenita associata alla malattia policistica renale che all'esame immunohistochimico ha rilevato che le cellule del dotto biliare e le cellule epiteliali delle cisti renali presentavano una immunoreattività positiva agli anticorpi del collagene di tipo IV, confermando la natura congenita del processo. È stata fatta diagnosi di malformazione della placca duttale con fibrosi epatica congenita associata a rene policistico ma non è stata rilevata una mutazione genetica classica associata alla presentazione clinica. Questi dati sostengono l'ipotesi di una eziopatogenesi diversa (Guerra, Alexandre, et al. 2015). Le cisti epatiche acquisite invece, possono essere singole o multiple e con dimensioni variabili; il contenuto si può presentare sieroso, ematico o biliare e può comparire in seguito a traumi, infiammazioni o neoplasie (cistoadenoma biliare documentato all'Università di Cambridge) (Nelson , et al. 2021); se le dimensioni sono rilevanti può essere necessaria un approccio chirurgico.

MALATTIE DELLA CISTIFELLEA

COLECISTITE

La colecistite è l'infiammazione a carico della cistifellea e la malattia può manifestarsi da sola o in concomitanza con colangite neutrofilica (Nelson , et al. 2021). Ecograficamente la parete della cistifellea è ispessita e irregolare, al suo interno può esserci la presenza di fango biliare o coeliti. I segni clinici, la diagnosi e la terapia sono del tutto simili a quelli della colangite neutrofilica (Ettinger, Feldman e Cotè 2017). L'ispessimento cronico della parete della cistifellea può richiedere una colecistectomia chirurgica dato che, in questi pazienti le infezioni batteriche puntano ad essere recidive (Nelson , et al. 2021). La lesione istologica è caratterizzata dalla presenza di neutrofili nel lume, nell'epitelio e nella parete della cistifellea. In una fase acuta della malattia può essere associata ad erosione e ulcere, mentre in una fase cronica c'è un'infiammazione con presenza di cellule infiammatorie miste infiltrate costituite da neutrofili, linfociti e plasmacellule e rari casi fibrosi (WSAVA 2007).

ANOMALIE MORFOLOGICHE NELLA CISTIFELLEA DEL GATTO

Le anomalie morfologiche della colecisti felina sono state riportate in letteratura. Queste varianti morfologiche possono essere riscontrate frequentemente all'esame ecografico addominale di routine. È stato intrapreso uno studio prospettico e descrittivo per fornire un sistema di classificazione ecografica di queste varianti morfologiche, modificato dalla letteratura umana. Sono state descritte le categorie settate, bilobate, sottogruppi delle bilobate, duplici e complesse. Il 24% dei gatti esaminati mostrava una morfologia anomala della cistifellea, di cui il 14% presentava una morfologia bilobata, il 10% una morfologia settata, dal 3 al 7% mostravano sottotipi di morfologia bilobata, mentre la categoria duplice e complesse hanno riscontrato un'incidenza molto bassa (Spain 2022).

MALATTIE VASCOLARI EPATICHE

I disturbi vascolari epatici possono essere congeniti o acquisiti. Il disturbo vascolare epatico più comune nel gatto è lo shunt porto-sistemico congenito (CPSS) (Steiner 2009).

SHUNT PORTOSISTEMICO CONGENITO (CSPP)

Lo shunt è una comunicazione venosa anomala che permette al sangue di passare direttamente dal sistema portale, proveniente da stomaco, intestino, pancreas e milza, al circolo venoso sistemico della vena cava, bypassando il fegato. Questo difetto vascolare può essere conseguenza di una malformazione congenita o raramente presentarsi in forma acquisita secondaria ad una ipertensione portale cronica (Callegari e Bianchi 2012).

Nei gatti, non si rileva alcuna predisposizione di razza o sesso, e l'incidenza è molto inferiore rispetto ai cani (Steiner 2009). Una incidenza maggiore del CSPP è stata osservata nei Persiani, Himalayani e Siamese, entro i 2 anni di età (Nelson , et al. 2021). Gli shunt portosistemici acquisiti compaiono raramente nel gatto poiché sono secondari ad una grave

fibrosi epatica. In un caso è stato descritto uno shunt acquisito secondario ad una fistola artero-venosa congenita in un gatto giovane ma è una condizione estremamente rara (Steiner 2009). Gli shunt congeniti sono vasi singoli o doppi in sede intra o extra epatica. Sono rappresentati da una comunicazione anomala fra la vena porta o uno dei suoi vasi tributari (vena gastrica, vena splenica, vena mesenterica o vena gastroduodenale) e la vena cava caudale o la vena azigos. Gli shunt intraepatici invece si suppone che derivino dalla persistenza del dotto venoso fetale dopo la nascita (Nelson , et al. 2021). Negli shunt viene bypassato il sangue di origine portale nella circolazione epatica che si immette direttamente in circolo sistemico, determinando iperammoniemia ed encefalopatia epatica; si possono quindi riscontrare anomalie comportamentali e neurologiche come atassia, stati comatosi e convulsioni con scialorrea. A livello diagnostico è stata associata atrofia epatica e microepatite dovuta alla riduzione dell'attività metabolica del fegato e perdita di massa corporea magra. In alcuni gatti è stata riportata anche una colorazione ramata dell'iride (Nelson , et al. 2021).

MALATTIE NEOPLASTICHE DEL FEGATO

I tumori epatici primari sono poco frequenti nel gatto, ma sono più comuni rispetto al cane. Non sono stati identificati i fattori predisponenti eccetto di una malattia da accumulo di rame primaria. Sono riscontrati perlopiù in pazienti anziani con una età media di 10-12 anni (Day e Washabau 2013). Le neoplasie benigne nel gatto sono più comuni di quelle maligne e spesso costituiscono un reperto accidentale durante una ecografia addominale. Un tumore benigno maggiormente riscontrato è il mielolipoma (Nelson , et al. 2021). I tumori maligni più riscontrati nel gatto sono neoplasie dei tratti biliari come il carcinoma biliare, adenoma biliare o tumore della colecisti, essendoci un'alta prevalenza di patologie biliari nella specie felina, più predisposta rispetto al cane. Nel carcinoma biliare si possono osservare metastasi intra peritoneale diffuse nel 70- 80% dei casi (Nelson , et al. 2021). Nei tumori primari sono segnalati anche neoplasie epatocellulari quali il carcinoma epatocellulare e l'adenoma epatocellulare (Figura 17 e 18) (Steiner 2009). I tumori secondari comprendono in particolare le neoplasie ematopoietiche quali linfoma, leucemie, tumori istiocitarie, mastocitomi (Day e Washabau 2013). Un'altra neoplasia del fegato riportata nella specie

felina è l'emangiosarcoma epatico primario o secondario e spesso la sua origine è difficile da accertare soprattutto se sono coinvolti più organi (Nelson , et al. 2021).

I segni clinici di una neoplasia epatica nei gatti sono variabili e dipendono dal tipo e dall'estensione del tumore; nei tumori benigni spesso possono essere asintomatici, mentre le neoplasie maligne inducono epatomegalia, letargia, vomito, perdita di peso, ascite e ittero. In un gatto con carcinoma epatobiliare è stato riscontrato degenerazione dell'iride, malattie dentali, lesioni renali e spondilosi (Hotke 2018). In uno studio del 2014 sono anche stati rilevati carcinomi neuroendocrini e carcinomi a cellule squamose provenienti dal dotto del coledoco (Van Sprundel, et al. 2014). L'ipercobalaminemia (eccesso di vitamina B 12) conseguente ad integrazioni supplementari dietetiche è stata associata a numerose malattie nell'uomo e in particolare a disturbi neoplastici epatici. In uno studio è stata osservata ipercobalaminemia associata a neoplasia epatica nei gatti; alcuni gatti che non avevano ricevuto precedenti integrazioni presentavano epatopatie con elevate concentrazioni della vitamina B12, soprattutto in gatti di razza (Trehy, et al. 2014).



Figura 17: Fegato felino con adenoma epatocellulare. Da (WSAVA 2007)



Figura 18: Fegato felino con carcinoma epatocellulare. Da (WSAVA 2007)

APPROCCIO DIAGNOSTICO ALLE EPATOPATIE FELINE

La diagnosi delle patologie epatiche si fonda sulla combinazione di esami clinico-patologici, diagnostica per immagini citologia istologia con esami bioptici (Nelson , et al. 2021). Esiste un'ampia gamma di esami di laboratorio finalizzato alla valutazione del danno epatico e alla funzionalità epatica, ma difficilmente un singolo test è in grado di identificare in maniera definitiva una determinata malattia epatica (Center, Interpretation of Liver Enzymes 2007). I segni clinici spesso possono essere in costanti o aspecifici e talvolta la condizione patologica è subclinica (Romanelli e Bertazzolo 2022).

SINTOMI COMUNI LEGATI ALLE EPATOPATIE

In corso di malattia epatica sono da tenere in considerazione diversi segni clinici specifici come ad esempio epatomegalia, distensione addominale, ittero, ascite, vomito, anoressia, coagulopatie (Steiner 2009). Il fegato svolge un ruolo essenziale in numerosi processi metabolici; i disturbi della funzionalità epatica possono incidere anche sulla funzione di altri sistemi organici con un processo patologico a carico di questi come nella encefalopatia epatica (Hall, Williams e Kathrani 2019).

Ittero nel gatto

Nel gatto l'ittero è un segno clinico molto marcato, il 70-80% della bilirubina deriva dalla distruzione degli eritrociti senescenti ed è il prodotto di scarto della degradazione dell'eme. La bilirubina prodotta si lega a livello plasmatico all'albumina (bilirubina non coniugata o libero). Si può verificare una sua diminuzione in presenza di bassi livelli plasmatici di albumina, quando i siti di legame sono già occupati (ad esempio con Diazepam o tiroxina) o in presenza di acidosi, con un calo dell'affinità di legame (Gum-Moore 2007). La bilirubina viene coniugata nel fegato ed escreta nella bile (nei gatti in forma coniugata con la taurina). Nel tratto intestinale la bilirubina coniugata va incontro a deconiugazione batterica e ridotta a urobilinogeno che viene riassorbito attraverso il circolo enteroepatico e quindi di nuovo eliminato dal fegato, solo una piccola quota sfugge nella circolazione sistemica (Day e Washabau 2013). L'ittero nel gatto si può osservare quando la bilirubina

risulta $>50 \mu\text{mol/l}$ o 2mg/dL , ma nel siero è già visibile a $25 \mu\text{mol/l}$ (Gum-Moore 2007). Si può identificare con colorazione giallastra della cute non pigmentata, del padiglione auricolare, della sclera, del palato molle ed è più evidente quando l'animale è anemico. Una volta che i livelli sierici di bilirubina ritornano alla normalità, possono passare alcuni giorni per la risoluzione dell'ittero (Hall, Williams e Kathrani 2019). L'ittero si può distinguere sottoforma di tre forme riassunte nella tabella 6.

Tabella 6: Possibili cause correlate all'ittero nel gatto

ITTERO PRE-EPATICO	ITTERO EPATICO	ITTERO POST-EPATICO	SEPSI
Infezioni: - <i>M. hefelis</i> - <i>M.hemominutum</i> -FeLV	Colangite: tutte le tipologie	Colelitiasi	Infettive: - <i>E.coli</i> -salmonella -streptococchi -stafilococchi
Immunomediate: -Anemia emolitica -Anemia emolitica da farmaci (metimazolo) -tossine -paracetamolo -propofol -blu di metilene	Lipidosi epatica	Rottura dotto biliare o colecisti	
Metaboliche: -chetoacidosi diabetica -ipofosfatemia	Tossine e farmaci	Neoplasie	
Anomalie: -piruvato chinasi (Abissino, Somalo) -fragilità eritrocitaria (Abissino, Somalo)	Neoplasie: -carcinomi biliari ed epatocellulari	Pancreatiti ed ostruzione duodenale	
	Infezioni: -toxoplasma -FIP	EBDO	
	Amiloidosi (Siamese)		
	Malattia cistica		

Ascite

L'ascite è l'accumulo anomalo di liquido all'interno della cavità peritoneale, i versamenti sono classificati come trasudato puro, trasudato modificato ed essudato in base alla concentrazione proteica totale e alla conta totale delle cellule nucleate (Hall, Williams e Kathrani 2019). Gli essudati possono essere di origine infiammatoria o causati da una rottura di un vaso e determinando un versamento emorragico, chiloso, biliare, urinario (Day e Washabau 2013). Sono spesso riscontrati nei pazienti con malattia epatica e si manifesta più frequentemente nei cani con malattie epatiche croniche e solo sporadicamente nei gatti. Può avvenire per trombosi della vena porta, o occlusione della vena per masse neoplastiche con compressione. Si verifica anche in corso di rottura del tratto biliare o della cistifellea con forte infiammazione da peritonite biliare (Steiner 2009). Nella Tabella 7 si riassumono le diagnosi differenziali dell'ascite nel gatto.

Tabella 7: Diagnosi differenziale dell'ascite nel gatto

Trasudato	Pressione idrostatica aumentata	Essudato	Altro
Pressione oncologica diminuita: <ul style="list-style-type: none">- nefropatie pr./disperdenti- enteropatie pr./disperdenti- epatopatie- malnutrizione- ustioni gravi	Neoplasia: <ul style="list-style-type: none">- carcinomatosi addominale- linfangiosarcoma	Peritonite settica FIP Peritonite biliare Toxoplasmosi	Emoaddome Uroaddome
Pressione idrostatica aumentata: <ul style="list-style-type: none">- insuff. cardiaca- ipertensione portale	Infiammazione: <ul style="list-style-type: none">- pancreatite- colangite		

- trombosi o ipoplasia della v.porta			
--	--	--	--

Epatomegalia

L'epatomegalia è un altro segno clinico che si può riscontrare durante la visita nei gatti può essere di diverse cause riassunte nella tabella 8.

Tabella 8: Diagnosi differenziale in corso di epatomegalia nel gatto

Neoplasia	Carcinoma epatocellulare o biliare Linfoma Mastocitosi
Infiammatoria	Colangite
Metabolica	Lipidosi epatica Diabete mellito Iperadrenocorticismo Acromegalia
Infettiva	FIP Toxoplasmosi
Congestione	Malattia cardiaca
Anomala	Amiloidosi Nefropatia/epatopatia cistica

Encefalopatia epatica

L'encefalopatia epatica è definita come una disfunzione cerebrale secondaria ad una disfunzione epatica, e si manifesta con un complesso di sintomi neurologici. Si osserva nei gatti quando c'è carenza di aminoacidi essenziali nello sviluppo di lipidosi epatica. L'encefalopatia epatica è indotta anche in casi di shunt porto sistemico congenito. I segni clinici riconducibili all'encefalopatia epatica sono principalmente squilibri metabolici con aumento dello ione ammonio che provoca segni neurologici e convulsioni (Steiner 2009).

Coagulopatie

Il fegato svolge un ruolo fondamentale nell'emostasi e la tendenza ad emorragie possono costituire uno dei segni di malattia epatobiliare grave in cani e gatti. La maggior parte delle proteine e dei fattori della coagulazione è sintetizzata nel fegato e sono fattori vitamina K dipendenti. Prima di prelevare un campione bioptico dal fegato è necessario provvedere ad un profilo coagulativo, concentrazioni di fibrinogeno inferiori a 100 mg/dL costituiscono una contraddizione assoluta alla biopsia epatica (Steiner 2009).

Poliuria e polidipsia

Nei pazienti con disfunzioni epatocellulare gravi è possibile riscontrare un aumento della sete e del volume delle urine ma è necessario sottolineare che è un sintomo di malattia epatica solo nei cani e non è riscontrato nei gatti.

ESAME OBIETTIVO GENERALE

Le fasi più importanti dell'esame clinico riguardano la valutazione delle mucose, della sclera e la palpazione addominale. Le mucose possono includere anomalie quali l'ittero, il pallore o emorragie. Quando le mucose sono molto pallide (HTC < 15- 20%) la causa di solito è un'anemia emolitica con danno epatico ipossico secondario. Un altro reperto identificabile

all'esame clinico è l'ittero che si può evidenziare nella cute sprovvista di pelo come il padiglione auricolare, nella sclera e nelle mucose e questo reperto può far pensare ad una malattia epatica primaria. Si può evidenziare anche epatomegalia con la palpazione addominale; nei gatti si può riscontrare facilmente in caso di lipidosi epatica, amiloidosi o tumori epatici. Nella maggior parte dei pazienti colpiti da una malattia a carico del sistema epatobiliare, l'esame fisico rivela solo aspetti aspecifici, sarà quindi necessaria un'indagine di laboratorio di base approfondita (Day e Washabau 2013).

EMATOLOGIA

Attraverso l'esame emocromocitometrico si può rilevare la presenza di un'anemia di grado lieve o moderato, nel gatto un ematocrito compreso dal 18 al 24% può essere riconducibile ad una risposta aspecifica ad una patologia cronica, a emorragie gastrointestinali e/o a disturbi dell'emostasi conseguenti ad una epatopatia (Center 2007). L'anemia può presentare rigenerazione o no e di conseguenza gli indici eritrocitari possono variare. Un'anemia non rigenerativa lieve o moderata è piuttosto comune dei gatti colpiti da diverse malattie, comprese quelle a carico del tratto epatobiliare (Nelson , et al. 2021). Nello striscio ematico si possono valutare delle alterazioni morfologiche eritrocitaria spesso presenti nelle malattie epatiche dei gatti. La poichilocitosi, forma anomala degli eritrociti, nella specie felina è patognomonica di epatopatie e comprende: acantociti, ecchinociti, codociti e stomatociti. Le alterazioni sono principalmente dovute ad alterazioni del metabolismo dei fosfolipidi di membrana e allo stress ossidativo, più comuni nel gatto (Romanelli e Bertazzolo 2022). La poichilocitosi si può riscontrare in gatti con shunt porto sistemico congenito. I corpi di Heinz, all'interno degli eritrociti, sono un'altra alterazione che spesso si può verificare. Quando si rileva un numero anomalo di eritrociti nucleari, si può sospettare la presenza di un emangiosarcoma (Nelson , et al. 2021).

PROFILO BIOCHIMICO

I test di laboratorio per la valutazione di un paziente con una patologia epatobiliare possono essere suddivisi in tre gruppi: indicatori di danno epatico, indicatori di colestasi e test di funzionalità epatica (Romanelli e Bertazzolo 2022).

Indicatori di danno epatico e biliare

Le alterazioni di laboratorio riscontrabili in casi di epatopatie feline dipendono da un aumento di enzimi epatobiliari, anche se non sempre è correlato; dipende infatti dalla sede del danno, dall'estensione delle lesioni del parenchima e dalla gravità del danno stesso (Chapman e Hostutler 2013).

Marker di citolisi/ Indici di danno epatocellulare

Sono enzimi situati all'interno degli epatociti in sede citoplasmatica o mitocondriale e sono necessari a catalizzare alcune specifiche reazioni biochimiche. In caso di danno epatocitario questi enzimi possono essere rilasciati nel liquido interstiziale e nel plasma mediante due processi differenti: in caso di necrosi cellulare, in cui tutto il contenuto della cellula esce in maniera massiva, oppure in caso di danno epatocellulare si può sviluppare un danno più lieve e reversibile grazie alla permeabilizzazione delle membrane epatocitaria e la formazione di vescicole citoplasmatiche contenenti una parte degli enzimi (Figura 19) (Paltrinieri, Bertazzolo e Giordano 2017).

ALT (alanina aminotransferasi): l'ALT si trova in concentrazione elevata all'interno del citoplasma e nei mitocondri degli epatociti ed è considerato il test di elezione per il rilevamento del danno epatocellulare. Questo valore può però variare in base al tipo di danno tissutale e quindi più è marcato il danno più aumenterà il valore (Day e Washabau 2013). L'ALT aumenta entro 12 ore dal danno epatocellulare acuto e raggiunge livelli di picco dopo circa 24-48 ore (Villiers e Ristic 2017). L'ALT può essere rilasciato in quantità considerevole solo dagli epatociti e in misura minore dalla muscolatura striata scheletrica e cardiaca solo in gravi lesioni muscolari o miocardiche. Più l'emivita dell'enzima è breve, l'attività enzimatica sarà elevata in caso di danno epatocitario acuto o persistente (Paltrinieri, Bertazzolo e Giordano 2017). È stato riportato che l'emivita dell'ALT è di circa 3,5 ore nei gatti; pertanto, anche un lieve aumento dell'attività sierica plasmatica di questo enzima è considerata clinicamente più rilevanti e specifica nei gatti (Romanelli e Bertazzolo 2022), e anche piccoli rialzi sono da considerarsi significativi. Un'altra considerazione da fare è che l'ALT può aumentare anche in fase di rigenerazione, per cui i suoi aumenti sierici possono restare elevati anche in corso di remissione (Chapman e Hostutler 2013).

AST (aspartato aminotransferasi) o GOT (glutammico ossalacetico transaminasi): è un altro enzima importante utilizzato come indicatore di danno epatocellulare. Oltre che negli epatociti è presente in quantità significative anche nel tessuto muscolare scheletrico, cardiaco, nel cervello, nei reni e negli eritrociti; quindi un danno muscolare o un'emolisi possono causare notevoli aumenti dell'attività dell'AST. Viene considerato quindi meno specifico di danno epatocellulare rispetto all'ALT (Villiers e Ristic 2017). Associato però ai valori sierici di creatininkinasi (CK) consente di distinguere gli aumenti dovuti ad un danno muscolare (Paltrinieri, Bertazzolo e Giordano 2017). L'AST nei gatti ha un'emivita di 1,5 ore, quindi nella specie felina il riscontro di aumenti più lievi è più significativo. Normalmente questo enzima si normalizza prima dell'ALT e una continua persistenza dell'AST può essere segno di prognosi sfavorevole (Figura 19) (Romanelli e Bertazzolo 2022).

Altri marker sierici: esistono anche altri marker sviluppati prevalentemente nei ruminanti e il cui utilizzo è stato proposto anche nel cane nel gatto, nessuno di questi enzimi però ha dimostrato un vantaggio diagnostico significativo rispetto alle transaminasi comunemente utilizzate. I principali sono LDH (lattato deidrogenasi) e GLDH (glutammato deidrogenasi): anch'essi sono presenti oltre che nel fegato, in muscolo, rene e intestino. GLDH può fornire informazioni aggiuntive in quanto viene rilasciato molto precocemente in seguito ad un danno epatico, per questo motivo viene utilizzato il suo rilevamento soprattutto negli studi farmacologici dove può essere importante rilevare l'attività sierica già dopo poche ore il trattamento (Paltrinieri, Bertazzolo e Giordano 2017).

Marker di colestasi/Indici di danno epato-biliare

Sono gli enzimi legati alle membrane delle cellule dei canalicoli biliari o dei dotti biliari e sono normalmente secreti o eliminati nella bile. Possono essere rilasciati in circolo in risposta ad una colestasi (Figura 20) (Villiers e Ristic 2017).

ALP o ALKP (fosfatasi alcalina): questo enzima è associato alle membrane microsomiali e dei colangiociti e viene normalmente escreta con la bile. L'ALP viene rilasciata in risposta a diversi disturbi epatici o all'induzione da parte di alcuni farmaci steroidi come nel cane, ma non nel gatto. Sono stati identificati diversi isoenzimi dell'ALP anche nelle ossa, nell'intestino, nei reni e nella placenta. L'emivita sierica epatica è di circa 6 ore nel gatto e

presenta una maggiore specificità per la colestasi (Chapman e Hostutler 2013). L'ALT placentare è riscontrabile solo durante la gravidanza, pertanto, le cause principali di innalzamento dei livelli sierici sono la colestasi e l'aumento dell'attività osteoblastica, infatti spesso nei cani e nei gatti in accrescimento i normali livelli sierici dell'ALP sono circa il doppio di quelli riscontrati negli adulti, a causa della presenza dell'isoenzima osseo. È stato osservato però, che l'isoenzima osseo può essere indotto nell'ipertiroidismo felino, è necessaria quindi una diagnosi differenziale (Romanelli e Bertazzolo 2022). Nella colestasi, l'aumento dei livelli sierici dell'ALP epatica non è dovuto solo al semplice riversamento nel sangue dell'enzima, ma riflette anche la solubilizzazione dell'ALP legata alle membrane, causata dall'azione dei sali biliari accumulati, nonché l'induzione di una sintesi de novo (Villiers e Ristic 2017). Quindi, in seguito ad un danno epatico acuto, gli aumenti dell'ALP si riscontrano più tardivi rispetto a quelli dell'ALT a causa della più lenta induzione della sintesi dell'enzima (Chapman e Hostutler 2013).

GGT (gamma-glutamyltransferasi): è una glicoproteina legata alle membrane microsomiali è associata alle cellule dell'albero biliare, la sua attività sierica cresce in risposta alla colestasi (Day e Washabau 2013). Esistono diversi isoenzimi di GGT presenti anche in altri tessuti, tra cui cellule epiteliali pancreatiche, tubuli renali e ghiandola mammaria. Ha un'emivita nel gatto di circa 72 ore e può essere un indicatore più sensibile della malattia epatobiliare rispetto all'ALP, infatti nel gatto, la maggior parte delle malattie colestatiche determina una maggiore crescita dei livelli di GGT rispetto a quelli dell'ALT. L'eccezione è rappresentata dalla lipidosi epatica felina dove si possono osservare aumenti elevati di ALP in assenza di un incremento significativo di GGT (Romanelli e Bertazzolo 2022). È stato ipotizzato che questa discordanza rifletta un'eliminazione ritardata o un'eccessiva produzione di ALP (Figura 20) (Villiers e Ristic 2017).

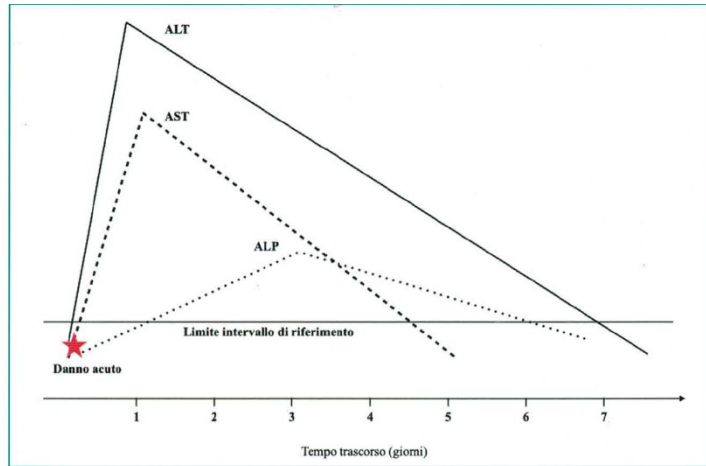


Figura 19: Andamento degli enzimi epatocellulari in corso di epatite acuta. Da "Patologia clinica delle epatopatie del cane e del gatto" (Romanelli e Bertazzolo 2022)

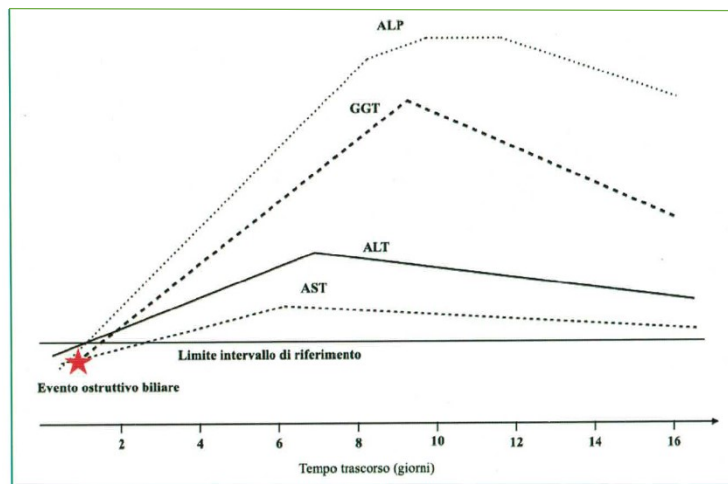


Figura 20: Andamento degli enzimi epatobiliari in corso di EBDO. Da "Patologia clinica delle epatopatie del cane e del gatto" (Romanelli e Bertazzolo 2022)

TEST DI FUNZIONALITA' EPATICA

I test di funzionalità epatica sono utilizzati come altri indicatori di particolari aspetti biosintetici e la determinazione di questi parametri può offrire una valutazione generale più ampia nelle epatopatie feline o riconoscere disturbi responsabili di una malattia secondaria (Villiers e Ristic 2017).

Bilirubina: quando la bilirubina aumenta è responsabile della comparsa di ittero. L'iperbilirubinemia può derivare da tre meccanismi fondamentali:

- cause pre-epatiche con aumento della produzione di bilirubina superiore alla capacità di escrezione epatica, si ha quindi un ittero emolitico associato principalmente ad anemia emolitiche;
- cause epatiche dovute da anomalie nei processi di captazione, coniugazione o escrezione da parte degli epatociti;
- cause post-epatiche dovute principalmente all'ostacolo all'escrezione biliare intra o extra epatica o rottura del tratto biliare con assorbimento di bile (Romanelli e Bertazzolo 2022).

Quando c'è emolisi c'è la presenza concomitante di anemia solitamente rigenerativa. Può verificarsi una iperbilirubinemia di grado lieve e spesso senza ittero conclamato anche in alcuni gatti ipertiroidi, forse secondariamente ad un accelerato turn-over delle emoproteine, caratteristico dello stato ipermetabolico di questi animali (Romanelli e Bertazzolo 2022). Nei felini che presentano iperbilirubinemia è necessario fare una valutazione morfologica di globuli rossi per l'eventuale presenza di poichilocitosi, corpi di Heinz o parassiti emotropi. Il riscontro di ittero con un incremento di valori degli enzimi epatici, in presenza di un ematocrito normale o di una forma di anemia lieve, indica la probabile origine epatica, dovuto quindi ad una diminuzione della funzione degli epatociti e a colestasi. La misurazione quindi della concentrazione di bilirubina coniugata e non coniugata sierica (*test di Van den Bergh*) non è clinicamente affidabile nel cane e nel gatto (Villiers e Ristic 2017). Nel gatto inoltre, che presenta FIP, si ha la comparsa di iperbilirubinemia ma questo aspetto non è ancora stato chiarito (Chapman e Hostutler 2013).

Urea: l'ammoniaca è un prodotto dell'intestino attraverso il catabolismo delle proteine alimentari da parte dei batteri intestinali. Dal lume intestinale diffonde attraverso la mucosa e viene poi trasportato al fegato attraverso la circolazione portale epatica dove arriva agli epatociti sottoforma di ioni ammonio (Romanelli e Bertazzolo 2022). Gli epatociti captano gli ioni ammonio tossici per l'organismo presenti nel sangue, attraverso il sistema portale transita nei sinusoidi epatici che li convergono in urea eliminabile con le urine. La riduzione della funzionalità epatica può portare ad una minore capacità di convertire l'ammonio in urea (Paltrinieri, Bertazzolo e Giordano 2017). A volte negli animali con uno shunt portosistemico o con grande disfunzione epatica si può osservare una riduzione della concentrazione sierica di urea. L'iperazotemia (aumento sierico di urea) invece è indicativo di una riduzione della filtrazione glomerulare che può essere secondaria ad una malattia epatica primaria (Villiers e Ristic 2017).

Ammoniemia: la misurazione plasmatica dell'ammoniaca è un marker relativamente poco sensibile per la funzione epatica, è necessario infatti una riduzione superiore al 70% della funzione epatica per aumentare la concentrazione di ammoniaca. Le concentrazioni plasmatiche di ammoniaca non sono influenzate da colestasi o disturbi epatici che non alterano la circolazione porto sistemica. L'iperammoniemia plasmatica è sensibile quindi nel rilevamento degli shunt porto sistemici congeniti nei gatti e soprattutto consentono di identificare e diagnosticare una encefalopatia epatica (Chapman e Hostutler 2013). Occasionalmente però le carenze enzimatiche del ciclo dell'urea nel gatto, possono causare un aumento della concentrazione di ammoniaca nel sangue, queste carenze enzimatiche sono un deficit di cobalamina o arginina. La carenza di arginina può verificarsi nei felini con lipidosi epatica e contribuire quindi ad un aumento dell'ammoniemia (Romanelli e Bertazzolo 2022). L'esecuzione del test di tolleranza all'ammoniaca non viene utilizzato perché comporta il pericolo di un peggioramento nell'encefalopatia epatica. Per misurare l'ammoniaca è necessario un analizzatore direttamente presente nella struttura in quanto l'ammoniaca dei campioni di plasma è molto instabile, deve essere effettuata una raccolta in provette refrigerate ed analizzata entro 30 minuti (Villiers e Ristic 2017).

Acidi biliari: gli acidi biliari sono il principale costituente della bile a partire dal colesterolo e sono sintetizzati nel fegato; attraverso la formazione di micelle, gli acidi biliari migliorano la solubilizzazione dei lipidi all'interno dell'intestino facilitando la digestione e l'assorbimento di grassi e vitamine liposolubili. Gli acidi biliari sierici sono usati per valutare

la funzione epatica e possono essere misurati come un singolo campione pre-prandiale (con digiuno di 12 ore), oppure insieme ai post-prandiali dopo circa 2 ore dalla somministrazione del cibo. Il test dinamico degli acidi biliari può aumentare la sensibilità (Lawrence e Steiner 2017). Entrambi i test sono semplici da eseguire e i campioni sicuri e stabili a temperatura ambiente. Gli aumenti della concentrazione degli acidi biliari sierici a digiuno post-prandiale sono indicativi di una disfunzione epatica di shunt porto sistemico congenito o di colestasi. Pertanto, le concentrazioni sieriche di acidi biliari è inutile valutarle in pazienti con altre evidenze di colestasi come l'aumento delle concentrazioni sieriche di bilirubina. Uno studio ha rilevato che la sensibilità della concentrazione di acidi biliari sierici a digiuno per la diagnosi di shunt portosistemico superiore di 20 mmol/L è al 100% nei gatti (Romanelli e Bertazzolo 2022).

Colesterolo: si possono riscontrare una diminuzione della concentrazione sierica di colesterolo in pazienti con grave insufficienza epatica o shunt portosistemico congenito a causa di una ridotta sintesi. Concentrazioni sieriche di colesterolo nella norma sono comunemente osservate in pazienti con vari disturbi epatobiliari, mentre l'ipercolesterolemia può essere o meno presente in pazienti con colestasi. Altre alterazioni delle concentrazioni di colesterolo possono verificarsi anche in altre malattie quali endocrinopatia, obesità, pancreatite, nefropatie o enteropatia (Villiers e Ristic 2017).

Albumina: il fegato è responsabile della sintesi delle proteine plasmatiche, tra cui la più importante è l'albumina. Le sue concentrazioni sieriche sono in equilibrio tra sintesi epatica e degradazione proteica. L'ipoalbuminemia si verifica soprattutto in corso di enteropatia e nefropatie proteino-disperdente, ed in corso di insufficienza epatica grave. L'ipoalbuminemia è un marker poco sensibile per la malattia epatobiliare in quanto il fegato ha una grande capacità di riserva (Paltrinieri, Bertazzolo e Giordano 2017).

Fattori della coagulazione: quasi tutti i fattori anticoagulanti e il plasminogeno sono sintetizzati dal fegato e sono vitamina K-dipendenti. Anomalie coagulative sono riportate con un aumento dei tempi di protrombina, di tromboplastina parziale attivata, prodotti di degradazione della fibrina, fibrinogeno e aumento dell'attività della proteina C. Le alterazioni della coagulazione non sono specifiche o diagnostiche di malattia epatobiliare (Villiers e Ristic 2017).

Esami delle urine: la bilirubinuria e i cristalli di urato di ammonio possono essere indicatori di epatopatia. I gatti rispetto ai cani hanno una soglia renale molto alta per la bilirubina e qualsiasi grado di bilirubina misurata nelle urine giustifica la ricerca di una epatopatia, post-epatico o emolisi. I cristalli di urato di ammonio possono essere rilevati nel sedimento urinario di animali con epatopatia come conseguenza di un aumento delle concentrazioni sieriche di acido urico e ad una concomitante iperammoniemia. I cristalli di urato di ammonio sono stati rilevati nel 15% dei gatti con shunt portosistemico congenito (Romanelli e Bertazzolo 2022).

NUOVI MARKER DI EPATOPATIA

Nella epatologia umana è riconosciuto che la biopsia epatica ha uno standard di riferimento imperfetto e questo porta a sviluppare nuovi test diagnostici. Attualmente stanno includendo nuovi marcatori sierici diretti o indiretti per le malattie epatiche anche negli animali, in particolar modo nel cane (Lidbury e Suchodolski 2016).

I microRNA sono piccoli RNA non codificanti che regolano l'espressione genica post trascrizionale. Diversi studi hanno dimostrato un possibile ruolo dei microRNA di origine terapeutica come biomarcatori non invasivi sensibili al danno epatocellulare in animali e nell'uomo, in presenza di concentrazioni sieriche normali o aumentate di ALT. Questi studi indicano che i microRNA derivati dagli epatociti hanno una sensibilità più elevata rispetto all'ALT sierica per lesioni epatocellulari. In particolare, un recente studio sui Labrador retriever ha identificato nel microRNA-122 un marker altamente sensibile (Lidbury e Suchodolski 2016).

Anche l'acido ialuronico è stato utilizzato per nuovi risvolti; è un glicosamminoglicano presente nel tessuto connettivo e componente principale della matrice extracellulare. L'acido ialuronico è stato utilizzato come marker sierologico per distinguere i cani con fibrosi epatica lieve da quelli con grave fibrosi (Romanelli e Bertazzolo 2022).

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

L'indagine successiva agli esami del sangue è la diagnostica per immagini.

Radiografia

Le radiografie addominali forniscono un'informazione circa le dimensioni e la forma del fegato. Vengono effettuate in decubito laterale destro, l'asse gastrico è parallelo alle coste a livello del 10° spazio intercostale con il bordo caudale del fegato netto (lobo laterale sinistro). L'immagine è resa possibile dal contrasto con il legamento falciforme abbondante di grasso (Nelson , et al. 2021). La radiografica è generalmente inutile in presenza di un versamento addominale moderato o marcato poiché la radiopacità del fegato e del liquido sono simili e impediscono di visualizzare l'organo (Day e Washabau 2013). Nel cane e nel gatto con epatomegalia generalizzata, il fegato si estende oltre l'arco costale e ciò causa uno spostamento dell'asse dello stomaco e del piloro dorsalmente nella proiezione laterale e nella veduta ventrodorsale dove devia a sinistra. Si può identificare un ingrossamento epatico focale associato ad un tumore epatico o a calcoli biliari radiopachi, se si sospetta una neoplasia possono essere eseguite anche radiografie del torace laterale destro e sinistro per verificare la presenza di metastasi (Hall, Williams e Kathrani 2019). In casi di EBDO la cistifellea può simulare una massa addominale craniale o un lobo epatico ingrossato e arrotondato. Le variazioni della radiopacità del fegato sono rare e solitamente risultano associate a infezioni epatiche provocate da batteri produttori di gas o mineralizzazione con presenza di calcoli (Nelson , et al. 2021).

Ecografia

L'ecografia addominale è una tecnica diagnostica migliore per la valutazione del sistema biliare del gatto, anche se presenta una sensibilità e specificità limitate in certi casi di epatopatia (Day e Washabau 2013). L'ecografia addominale consente di valutare la struttura del parenchima epatico, della cistifellea e delle vie biliari, dei rami della vena porta, della vena cava e può essere fatta una raccolta di campioni di liquido addominale, di bile e biopsia epatica (Hall, Williams e Kathrani 2019). La tecnica richiede che l'animale sia fermo per un

determinato periodo di tempo, a contatto diretto tra la sonda e la cute dell'addome, spesso nei gatti è più difficile rispetto ai cani. Gli animali sono posizionati in decubito dorsale o laterale (Nelson , et al. 2021). Il parenchima epatico può essere esaminato per variazioni focali o diffuse con iperecogenicità della struttura. Cambiamenti focali possono indicare un sospetto neoplastico, ma è importante ricordare che l'ecografia non può fornire una diagnosi di certezza (Day e Washabau 2013). Anche la lipidosi epatica, infatti, causa un tipico aumento dell'ecogenicità (Griffin 2019).

Altre modalità di diagnostica per immagini

Meno frequentemente vengono utilizzate altre strumentazioni per le indagini delle malattie epatiche e sono: la scintigrafia, la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM). La TC e la RM sono ampiamente utilizzate nell'uomo ma negli animali l'uso è principalmente per anomalie neoplastiche e vascolari (Hall, Williams e Kathrani 2019).

Nella maggior parte dei casi la TC è indicata nell'esame dello shunt porto sistemico e fornisce informazioni anatomiche dettagliate. L'esame richiede anestesia generale ma risulta meno invasivo della radiografia con mezzo di contrasto (Day e Washabau 2013). In uno studio sono stati valutati 29 gatti di entrambi i sessi, sono stati suddivisi in diversi gruppi e utilizzate diverse tecniche diagnostiche quali, studio ecografico, colecistografia con urografia e TC. Nello studio l'ecografia si è evoluta come la tecnica fondamentale dell'*imaging* diagnostica per rilevare l'alterazione del fegato e della cistifellea. L'eco Doppler conferma la posizione dei vasi sospetti e la direzione del flusso sanguigno fornendo prove della presenza di uno shunt portosistemico congenito. La TC elimina la sovrapposizione delle strutture anatomiche e considera più immagini per la valutazione epatobiliare (Akraa, Ghanem e Elgezery 2015).

Un altro studio su un gatto Norvegese delle foreste, maschio di cinque anni che ha presentato un aumento dei parametri biochimici epatici, la radiografia addominale ha mostrato una massa cranio-ventrale di forma sferica e gli ultrasuoni hanno rilevato una massa mobile attaccata a un lobo epatico. Attraverso la tomografia computerizzata è stato dimostrato e confermato che la massa era attaccata al lobo del fegato mediale destro. La massa in questione è stata rimossa chirurgicamente e l'istopatologia ha confermato un normale tessuto

epatico corrispondente quindi ad un lobo epatico accessorio. Nel controllo e diagnosi di neoplasie tenere in considerazione anche questa diagnosi differenziale (Soler, et al. 2019).

La scintigrafia è impiegata molto frequentemente per la diagnosi delle affezioni epatobiliare nel cane e nel gatto, ma solo in strutture altamente specializzate e con elevati costi. L'isotopo più utilizzato è il tecnezio-99m. Ha un'emivita di 6 ore e bisogna isolare l'animale per 24 ore circa. Dopo aver introdotto l'isotopo all'interno del colon discendente si rintraccia il percorso vascolare dopo l'assorbimento. La metodica è utile per la diagnosi di shunt portosistemico (Nelson , et al. 2021).

CITOLOGIA E ISTOLOGIA EPATICA

Gli esami più importanti dell'indagine diagnostica di un caso epatico sono la citologia e la biopsia epatica per formulare una diagnosi definitiva, fornire una prognosi ed un adeguato trattamento terapeutico (Steiner 2009).

CITOLOGIA EPATICA

La citologia epatica avviene per aspirazione con ago sottile (*FNA fine needle aspiration*) ed è una tecnica poco invasiva e tollerata in quasi tutti i piccoli animali. Può essere eseguito subito dopo l'identificazione di un reperto ecografico anomalo nel fegato, pancreas, intestino (Hall, Williams e Kathrani 2019). Ha un'elevata sensibilità per la diagnosi di malattie neoplastiche e nella lipidosi epatica felina (Steiner 2009). È preferibile utilizzare una guida ecografica che consente di prelevare gli aghi aspirati delle aree di interesse, evitando rotture di vasi sanguigni e vie biliari. Per l'aspirazione con ago sottile si utilizza un ago da 20-22 Gauge (Steiner 2009), ed è utile per il prelievo della bile dalla cistifellea sotto guida ecografica, in laparotomia o laparoscopia, ed è il modo più affidabile per diagnosticare le infezioni delle vie biliari nel gatto. Il fluido ottenuto deve essere sottoposto a cultura e ad un esame citologico (Hall, Williams e Kathrani 2019). Per non creare traumatismi deve durare il meno possibile e deve essere eseguita solo durante un veloce avanzamento dell'ago nell'organo. La citologia epatica può essere classificata come normale, anomalie iperplastiche, neoplastiche, infiammatorie, degenerative/metaboliche e colestatiche (Day e

Washabau 2013). Le patologie epatiche più comuni rilevate nella specie felina sono i carcinomi del dotto biliare, linfomi maligni e tra le anomalie metaboliche e degenerative la lipidosi epatica, caratterizzata da vacuoli citoplasmatici lipidici. L'aspirato viene trasferito sul vetrino ed essiccato, segue colorazione con Diff Quick o May Grumwald Giemsa (Steiner 2009).

BIOPSIA EPATICA

Nella maggior parte delle malattie epatobiliari primarie del cane e del gatto è necessaria la biopsia epatica per formulare la diagnosi definitiva (Day e Washabau 2013). Attraverso la diagnosi definitiva si possono intraprendere le gestioni terapeutiche adeguate e in particolar modo la terapia con immunosoppressori o chelanti del rame non dovrebbero mai essere utilizzate senza una conferma istologica, a causa degli effetti collaterali con un uso improprio (Hall, Williams e Kathrani 2019). Prima di effettuare una biopsia è importante valutare i tempi di coagulazione, e somministrare dosi di vitamina K, in quanto le coagulopatie sono più evidenziate nei felini (Nelson , et al. 2021). Sono disponibili diversi approcci per la biopsia epatica e la scelta è dettata sia dal paziente che dalle capacità dall'operatore. Fattori da tenere in considerazione sono: dimensioni del fegato, consistenza troppo friabile, presenza di un versamento addominale, se l'animale supporta l'anestesia, attrezzatura adeguata, esperienza chirurgica (Nelson , et al. 2021). Nella maggior parte delle epatopatie si ottiene una diagnosi istologica più accurata con biopsie più ampie effettuate chirurgicamente con laparoscopia o laparotomia a Cuneo, rispetto a biopsie più piccole ottenute mediante ago con guida ecografica. Tutti gli animali sottoposti a biopsia epatica devono essere tenuti a digiuno per almeno 12 ore a prescindere dall'approccio scelto (Day e Washabau 2013).

Tecniche bioptiche

Biopsie Tru-Cut chiamata anche biopsia "ecoguidata alla cieca", è meno invasiva rispetto alla laparoscopia o laparotomia (Hall, Williams e Kathrani 2019). Può essere effettuata in sedazione o in anestesia generale. Uno svantaggio è che spesso i campioni ottenuti sono troppo piccoli e possono non essere rappresentativi di danno epatico. Gli aghi per biopsia

Tru-Cut presentano un ago interno dotato di una dentellatura di 2 cm che viene fatto penetrare all'interno del parenchima epatico in modo da spingere il tessuto del fegato dentro la dentellatura. Gli aghi possono penetrare facilmente all'interno di altre strutture e devono essere impiegati esclusivamente sotto guida ecografica o diretto controllo visivo (Steiner 2009). Possono essere manuali, semiautomatici o da utilizzare con una pistola per biopsia; l'uso di pistole per biopsia dovrebbe essere evitato nei gatti in quanto sono stati segnalati dei decessi per l'impulso improvviso di pressione nel parenchima epatico che può indurre ad uno shock (Figura 21) (Nelson , et al. 2021).

Le tecniche di elezione per la biopsia epatica sono la laparotomia o laparoscopia con biopsia a Cuneo (raccomandata dall'American College of Veterinary Internal Medicine -ACVIM-) (Hall, Williams e Kathrani 2019). La laparotomia è la tecnica più invasiva ma permette di esaminare altri organi addominali come pancreas e intestino tenue, di osservare il fegato e di eseguire una biopsia accurata. Viene utilizzata principalmente se si sospetta una EBDO, anomalie nella cistifellea o anomalie vascolari. La laparoscopia è sicuramente meno invasiva per l'animale e permette di osservare in maniera grossolana i lobi epatici. Con queste tecniche il rischio di emorragie gravi è minore rispetto alla biopsia Tru-Cut e qualsiasi emorragia può essere vista e curata al momento dell'intervento chirurgico. Con la biopsia a Cuneo è importante raccogliere campioni profondi preferibilmente di 2 cm (Steiner 2009). La tecnica può essere eseguita su tutti i lobi che presentano un ingrossamento apprezzabile con la palpazione, cercando di evitare di perforare la cistifellea. Solitamente l'animale viene messo in decubito laterale destro e viene effettuata la biopsia del lobo laterale sinistro; si cerca di ottenere due o tre campioni biotici: uno va collocato in un contenitore sterile e destinato agli esami colturali e di antibiogramma; l'altro campione deve essere disteso su un foglio di carta rigido prima di essere immerso in un fissativo per l'esame istologico. Tutti i campioni di tessuto epatico prelevati con qualsiasi tecnica vanno immersi in formalina tamponata al 10% e inviati ad un patologo veterinario specializzato. Sono raccomandate colorazioni di ematossilina-eosina o altre eventuali colorazioni in base alle necessità. Dopo la biopsia si applica un bendaggio con medicazione e si posiziona l'animale lateralmente a sinistra, in maniera tale da scaricare il peso del corpo sulle zone epatiche sottoposte a biopsia. Eseguire un attento monitoraggio ai segni di emorragia e fornire supporto analgesico post-operatoria, in quanto la puntura della capsula epatica può risultare dolorosa (Nelson , et al. 2021).

Aspirazione della cistifellea

È possibile aspirare in sicurezza la cistifellea sotto guida ecografica attraverso la tecnica di aspirazione con ago sottile. Il campionamento della bile è utile per eseguire la diagnosi sulla coltura e sulla citologia e assume maggiore rilevanza nei gatti, in quanto la colangite è uno dei disordini più frequenti in questa specie (Steiner 2009).

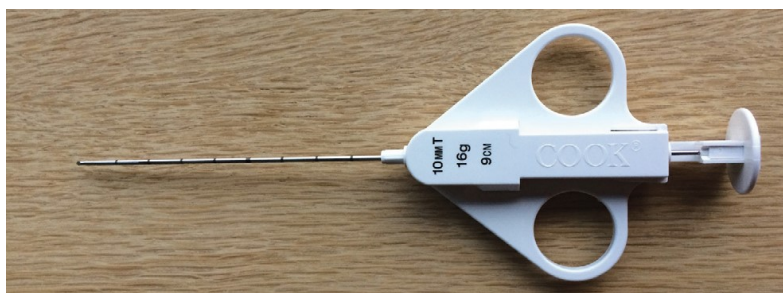


Figura 21: Ago semiautomatico per biopsia epatica, adatto per la biopsia ecoguidata. Da (Griffin 2019)

ASPETTI DIAGNOSTICI DELLE PIU' COMUNI EPATOPATIE FELINE

DIAGNOSI DI LIPIDOSI EPATICA FELINA

Emocromo

L'emocromo nella lipidosi epatica primaria è principalmente entro i limiti; si possono riscontrare alcune anomalie quali lievi anemia normocitica normocromica, linfopenia e leucocitosi lievi. È possibile riscontrare poichilocitosi e corpi di Heinz (Amstrong e Blanchard 2009).

Tempi di coagulazione

I tipi di coagulazione possono essere prolungati in circa la metà dei gatti (45%) (Hall, Williams e Kathrani 2019) e pochi soggetti hanno mostrato sanguinamento dopo la biopsia (Amstrong e Blanchard 2009). Il tempo di tromboplastina parziale può aumentare di 1,5 volte del limite superiore dell'intervallo di riferimento e in alcuni casi più gravi si può riscontrare una trombocitopenia (<80.000 piastrine/ml). Questi valori sono stati associati a gravi emorragie durante procedure di biopsia (Valtolina e Favier 2017). In uno studio è stato rilevato che il tempo di coagulazione prolungato è stato possibile rilevarlo in modo più affidabile con un test di coagulazione sensibile alla carenza di vitamina K e si è verificato una buona risposta alla somministrazione di tre dosi di vitamina K1 (Amstrong e Blanchard 2009).

Profilo Biochimico-Clinico

I reperti clinico-patologici sono solitamente compatibili con un quadro di colestasi. Nei risultati di laboratorio biochimico si ha un aumento della bilirubina sierica (che raggiunge anche i 20mg/dL), aumento elevato della fosfatasi alcalina (10-15 volte), mentre i valori di ALT e AST sono aumentati in modo meno consistente rispetto all'ALP che va da moderata ad alta. Anche la GTT rimane entro i valori (Steiner 2009). Il danno epatico può provocare ipoglicemia, ipoalbuminemia, iperammoniemia e coagulopatia. Le alterazioni elettrolitiche riscontrate possono portare mortalità, l'ipopotassiemia è riscontrata nel 30% dei gatti con

lipidosi epatica, deficit di magnesio nel 28% e ipofosfatemia nel 17%, mentre l'ipocalcemia è riscontrata raramente. È comune riscontrare aumento di trigliceridi e colesterolo (Valtolina e Favier 2017). L'iperglicemia è stata segnalata nei 40-50% dei gatti, di solito è una iperglicemia transitoria ma il diabete mellito può essere escluso tramite la misurazione della fruttosamina sierica e un monitoraggio seriale di glicemia (Webb 2018).

Esame delle urine

Spesso l'analisi delle urine può mostrare bilirubinuria e un aumento di globuli di grasso rifrangenti nelle urine e modificazioni del peso specifico delle urine (Nelson , et al. 2021).

Diagnostica per immagini

Mediante la valutazione ecografica si può valutare epatomegalia nei casi più cronici e alterazioni iperecogene generalizzata del parenchima epatico, ma che può essere di difficile diagnosi in quanto l'iperecogenicità non è patognomonica e viene osservata anche in altre malattie epatiche e/o nei soggetti obesi (Figura 23) (Amstrong e Blanchard 2009). Rimane quindi importante andare a interpretare l'aspetto ecografico insieme ai reperti clinici di questa determinata patologia. L'ecografia consente anche la valutazione di altri organi per evidenziare eventualmente una malattia concomitante, in particolare il pancreas e il tratto gastroenterico (Hall, Williams e Kathrani 2019).

Esame radiologico

L'esame radiologico dell'addome mostra una diffusa epatomegalia, mentre il versamento addominale è poco comune in corso di lipidosi epatica (Nelson , et al. 2021).

Tomografia computerizzata

La diagnosi di lipidosi epatica si può evidenziare anche in corso di TC in quanto il grasso ha meno attenuazione degli altri tessuti, i valori più bassi rispetto alla norma possono indurre a ipotizzare si tratti di questa malattia (Furlanello 2022).

Biopsia epatica

Lo scopo finale della diagnosi è duplice: fare diagnosi di lipidosi epatica e riscontrare un processo patologico secondario sottostante. La biopsia risulta il metodo definitivo per determinare la malattia ed eventuali malattie concomitanti con l'osservazione cito/istologica

delle cellule epatiche (Valtolina e Favier 2017). Si può effettuare una biopsia a Cuneo del fegato attraverso la laparotomia e laparoscopia; in entrambi le procedure è necessaria una anestesia generale, sconsigliata con gatti con lipidosi epatica in condizioni acute (Hall, Williams e Kathrani 2019). Con tecnica di laparotomia e laparoscopia si evidenzia un fegato ingrossato, color arancio scuro, omogeneo e con macchie rossastre; microscopicamente invece la lipidosi presenta micro o macrovescicole lipidiche con presenza di lipidi citoplasmatici (Figura 22). Nelle macrovescicole i lipidi formano dei vacuoli di grandi dimensioni e i nuclei degli epatociti tendono a spostarsi verso la periferia (WSAVA 2007), in questi casi è comune riscontrare colestasi intraepatica con compresenza di bile tra le file di epatociti (Amstrong e Blanchard 2009). Può essere effettuato anche un agoaspirato semplice (*FNA, Fine Needle Aspiration*) in via ecoguidata, spesso però questa tecnica può essere fuorviante nel gatto e non è così accurata come l'esecuzione di una laparotomia o laparoscopia dove vengono esaminati anche piccolo intestino e pancreas (Valtolina e Favier 2017). Si può effettuare una analgesia in quanto l'agoaspirato può essere doloroso. I campioni citologici si possono colorare con colorazione rapida Diff Quick o May Grunwald Giemsa e i campioni istologici con EE (ematossilina-eosina). Per osservare e confermare le vacuolizzazioni lipidiche si utilizza la colorazione Red Oil (Nelson , et al. 2021). Dalla biopsia epatica è importante rilevare anche se presenti cellule infiammatorie o se il gatto non risponde alla terapia come previsto. È importante osservare una riduzione del 50% della iperbilirubinemia entro una settimana dall'inizio della terapia, se questo non accade e il miglioramento non avviene si può pensare ad una concomitante malattia epatobiliare (Hall, Williams e Kathrani 2019). In uno studio recente sono state descritte l'attivazione e la localizzazione delle componenti cellulari e stromali della nicchia di cellule progenitrici nella lipidosi epatica con colorazione immunohistochimica su biopsie epatiche di 7 gatti malati e 3 sani. I precursori cellulari nei gatti sani sono stati osservati principalmente nell'area portale, nei gatti malati invece la positività a questi marcatori è stata osservata anche nelle zone periportali. Non è stato ancora possibile però stabilire un modello comune di attivazione (Valtolina, Robben, et al. 2019).

Necroscopia

La necroscopia può confermare la diagnosi e i segni clinici rilevati. Il fegato appare ingrossato, con margini arrotondati, di colore giallo arancio con peso aumentato da 3 a 4

volte (Amstrong e Blanchard 2009). A livello macroscopico si può notare una trama reticolata esagerata a livello capsulare tipica della lipidosi (Little 2012).

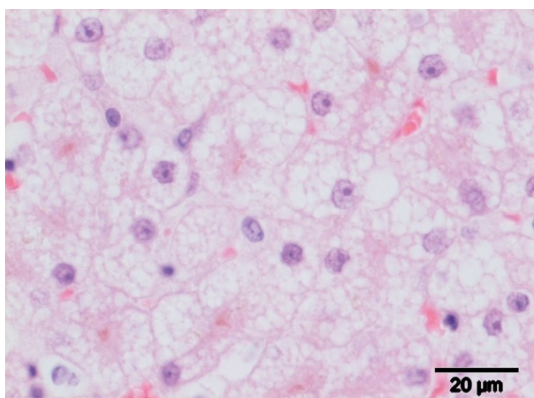


Figura 22: Sezione istologica epatica di un gatto con evidenti microvescicole lipidiche all'interno degli epatociti. Da (WSAVA 2007)

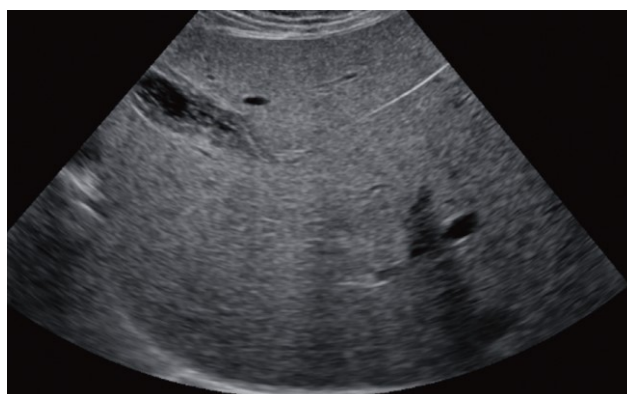


Figura 23: Valutazione ecografica di un gatto con lipidosi epatica. L'organo appare notevolmente ingrandito, con notevole aumento dell'ecogenicità. Da (Griffin 2019)

DIAGNOSI DI EPATITE ACUTA GRAVE

Durante la visita clinica è importante l'anamnesi e la storia dell'animale con sospetta epatite acuta. Segue un'interrogazione dettagliata con il proprietario su un possibile accesso a tossine ambientali, utilizzo di integratori alimentari dietetici, anamnesi farmacologica e vaccinale (Day e Washabau 2013). Cani e gatti con una epatite acuta grave o fulminante presentano una rapida insorgenza di segni clinici dell'insufficienza epatica con necrosi che provoca una riduzione della funzionalità; consegue quindi diminuzione della funzione disintossicante e accumulo di ammoniaca nel sangue (Hall, Williams e Kathrani 2019). I segni clinici gastrointestinali acuti come melena, ematemesi, CID (coagulazione intravasale disseminata), marcato aumento delle attività degli enzimi epatocellulari (ALT e AST), seguito da aumenti successivi di ALP, aumento di bilirubina e acidi biliari. Spesso si ha la presenza aggiuntiva di azotemia e trombocitopenia (Ettinger, Feldman e Coté 2017).

Diagnosi di Peritonite Infettiva Felina

Nei gatti con FIP è comune una iperbilirubinemia e iperbilirubinuria a causa dell'aumento della distruzione dei globuli rossi. ALP e ALT generalmente normali o lievemente aumentati. Iperglobulinemia, neutrofilia e anemia non rigenerativa da lieve a moderata sono caratteristiche della FIP (Ettinger, Feldman e Cotè 2017). I versamenti addominali e pleurici quando presenti sono essudati piogranulomatosi con proteine superiori a 3g/ dL. La diagnosi da FIP può essere supportata dall'evidenza istologica e citologica dell'infiammazione granulomatosa, il Gold Standard per la diagnosi è però l'immunoistochimica eseguita su versamenti (Day e Washabau 2013). La FIP umida si può manifestare con gli stessi sintomi di gatto con colangite linfocitaria, per fare diagnosi differenziale risulta necessaria una biopsia epatica (Ettinger, Feldman e Cotè 2017).

Diagnosi calicivirus

L'antigene del virus presente nelle cellule parenchimali e nelle cellule del Kupffer può essere identificato mediante immunoistochimica. Particelle e inclusioni virali possono essere viste anche all'interno degli epatociti con microscopio elettronico (Ettinger, Feldman e Cotè 2017).

DIAGNOSI NELLE EPATOPATIE DA TOSSICOSI

Le manifestazioni cliniche indotte da danno epatotossico danno segni di letargia, anoressia, vomito, diarrea e ittero. Non ci sono risultati di laboratorio o biotici che distinguono il danno epatico indotto da farmaci o tossine. La diagnosi quindi si basa su una raccolta amnestica ben fornita ed accurata. Tenere in considerazione soprattutto gli elevati aumenti sierologico in poco tempo in animali sani. Istologicamente si ha necrosi acuta con fenomeni emorragici e di coagulopatia (Day e Washabau 2013). Se l'agente non è stato letale determinando la morte dell'animale, in seguito all'interruzione della somministrazione e all'attuazione di una terapia specifica di supporto può subentrare la guarigione (Hall, Williams e Kathrani 2019).

DIAGNOSI DI AMILOIDOSI

Quando la sostanza amiloide è accumulata in grandi quantità il fegato presenta forte megalia e fragilità che può conseguire a rottura epatica perché facilmente soggetto a traumatismo. I segni riscontrati sono di anemia, ipotensione, letargia, anoressia, mucose pallide, soffi cardiaci (Nelson , et al. 2021).

Se l'emorragia non è abbastanza grave i gatti possono andare incontro ad autotrasfusione. Vi è un aumento dell'attività degli enzimi epatici (ALT) e bilirubina; alcuni gatti possono avere una azotemia concomitante. Alla visita ecografica si ha un fegato iperecogeno diffuso. È necessario fare una diagnosi differenziale con linfoma epatico, lipidosi epatica e FIP e la diagnosi definitiva di amiloidosi epatica felina si effettua con biopsia epatica (Hall, Williams e Kathrani 2019).

DIAGNOSI DI MALATTIA DA ACCUMULO DI RAME

La diagnosi di malattia da accumulo di rame nel gatto si evidenzia con aspetti clinici sovrapponibili alla colangite, un aumento dell'ALT e la diagnosi di certezza si basa sulla misurazione di rame in rapporto al peso secco del campione epatico.($>700 \mu\text{g/g}$ rame) (Nelson , et al. 2021).

DIAGNOSI DI ASCESSI EPATICI

Le anomalie cliniche e patologiche sono compatibili con malattie infiammatorie epatiche. Durante gli esami biochimici si può vedere una neutrofilia con spostamento a sinistra, anemia e trombocitopenia. Gli aumenti degli enzimi epatici sono meno consistenti nei gatti rispetto ai cani e l'aumento di ALT e ALP si è verificato in meno del 50% dei gatti (Day e Washabau 2013). Si verifica spesso iperglobulinemia, iperbilirubinemia e ipoglicemia. Se si verifica la rottura di un ascesso si può verificare versamento addominale di tipo settico. All'esame radiografico si evidenzia epatomegalia, lesioni nella massa epatica, versamento addominale, associato a peritonite secondaria. A livello ecografico un ascesso epatico appare come una struttura ipoecogena o anecogena con margini irregolari e iperecogeni, è presente

del gas all'interno dell'ascesso soprattutto in condizioni di batteri anaerobi (Day e Washabau 2013).

DIAGNOSI DI COLANGITE NEUTROFILICA

La diagnosi di colangite neutrofilica non può essere fatta solo attraverso i reperti anamnestici e clinici in quanto è sovrapponibile ad altre malattie epatiche e delle vie biliari. Essendo una malattia infiammatoria i reperti biochimici evidenziano una marcata neutrofilia, con spostamento a sinistra, una innalzata attività dell'ALT di circa 10 volte (Boland e Beatty 2017), mentre la ALP può essere raddoppiato il suo valore (Steiner 2009). La bilirubina totale è elevata. Si è dimostrato, in uno studio recente, che gatti con colangite neutrofilica acuta presentavano esami biochimici nella norma e livelli biochimici sovrapponibili con altri casi di colangite linfocitaria e colangite cronica. I reperti clinico-patologici quindi non vengono considerati specifici (Nelson , et al. 2021). Si può presentare ipokaliemia, iponatriemia, ipocloremia e tempi di coagulazione aumentati. All'esame ecografico si può riscontrare epatomegalia, iperecogenicità e dilatazione delle vie biliari con ispessimento della parete della colecisti, ma nei soggetti con patologia acuta solitamente non appare ancora la dilatazione delle vie biliari e il parenchima epatico può apparire ancora nella norma. L'ecogenicità nell'esame ecografico può variare notevolmente che va da ipo a iperecogeno, si possono avere dilatazioni intra ed extra epatiche dei dotti biliari, distensione della cistifellea con un aumento di sedimenti nella cistifellea, oltre all'ispessimento della parete. Questi segnali possono indurre a far pensare ad EBDO (ostruzione delle vie biliari). Durante l'esame ecografico è facile riscontrare anomalie pancreatiche. La diagnosi di certezza di una colangite neutrofilica causata da infezione ascendente acuta, si determina tramite l'esame citologico e l'esame colturale della bile (Figura 2). L'istopatologia epatica in questo caso può non essere utile, essendo di origine ascendente, il parenchima epatico può non essere stato ancora coinvolto. Durante la laparoscopia, laparotomia o attraverso l'esame ecoguidato si possono ottenere i campioni di bile, considerando i rischi correlati alla perdita di bile che in alcuni casi si può tradurre in peritonite biliare (Day e Washabau 2013). La laparotomia o laparoscopia sono le metodiche più sicure rispetto un agoaspirato in eco guida. In questo ultimo caso, l'animale va comunque eseguita anestesia per evitare movimenti. Alcuni autori suggeriscono di effettuare il prelievo della colecisti attraverso il parenchima epatico per ridurre il rischio di rottura. La citologia della bile in corso di colangite

neutrofila rivela presenza di neutrofili e batteri e all'esame colturale deve essere sempre eseguito un antibiogramma per una corretta impostazione terapeutica (Boland e Beatty 2017).

L'istologia epatica rileva la presenza di neutrofili nel lume epiteliali dei dotti biliari, nella fase acuta si ha presenza di neutrofili nelle aree portali (Figura 25). I polimorfonucleati possono estendersi al parenchima epatico e addirittura provocare in casi gravi ascessi epatici. Nella fase cronica della lesione può essere associata la presenza di cellule infiammatorie miste infiltrate nelle aree portali e costituite da neutrofili, cellule linfatiche e plasmacellule con possibile fibrosi dei dotti biliari (WSAVA 2007).

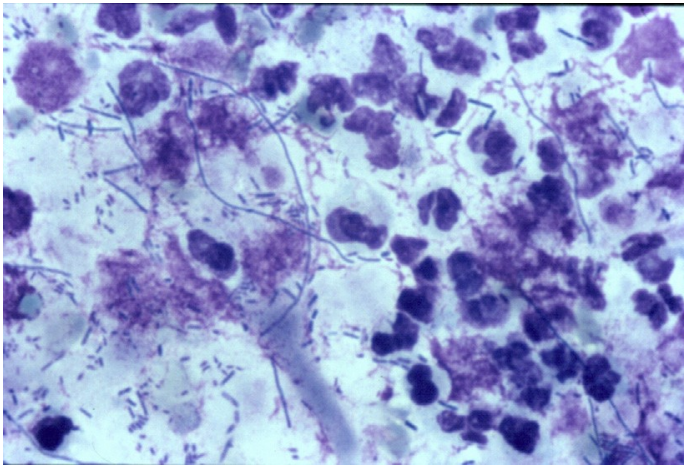


Figura 24: Striscio biliare colorato con Diff-Quik che mostra un'infiammazione neutrofila degenerata e batteri bastoncini pleomorfi, quadro di colangite suppurativa in un gatto. Da (Boland e Beatty 2017)

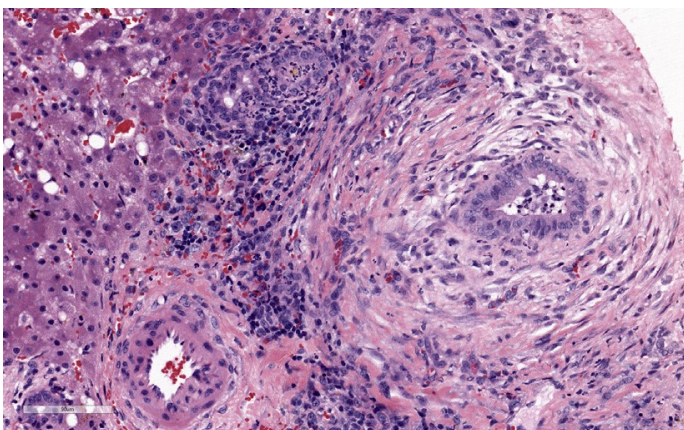


Figura 25: Biopsia epatica di un gatto con colangite neutrofila cronica., c'è pronunciata fibrosi periduttale concentrica con lieve edema e iperplasia biliare. Presente anche un infiltrato infiammatorio periduttale e neutrofili intraduttali. Da (Boland e Beatty 2017)

DIAGNOSI DI COLANGITE LINFOCITARIA

Gli aumenti di attività degli enzimi epatici vanno da lievi a moderati e sono meno marcati nei soggetti con colangite neutrofilica e si evidenzia anche una neutrofilia ridotta rispetto ad altri casi di malattia acuta epatica (Boland e Beatty 2017). Un altro parametro da valutare con attenzione è l'aumento della concentrazione di γ -globuline e per una diagnosi differenziale con FIP.

I segni radiologici non sono specifici: si può riscontrare epatomegalia e in alcuni pazienti, un versamento addominale. L'ecografia evidenzia in alcuni pazienti, la dilatazione delle vie biliari e ispessimento delle pareti. Il dotto biliare comune può apparire dilatato e la cistifellea distesa contenete "fango" biliare. In questo caso la principale diagnosi differenziale è l'EBDO; da escludere attraverso l'attenta osservazione degli organi vicini: pancreas, intestino, mesentere. Solitamente la coagulazione è anomala nei gatti con epatopatie, ma prima di effettuare una biopsia valutare il profilo emostatico e somministrare vitamina K. Si possono verificare i tempi di trombina e tromboplastina parziale per sospetto di una coagulopatia secondaria, da malassorbimento di vitamina K o per danno epatico. Uno studio ha identificato che il 75% di gatti con problemi epatici presentano almeno una anomalia nella coagulazione; un altro studio su 124 gatti con un aumento dei tempi di coagulazione, sono state rare le complicazioni coagulative in cui veniva effettuata una biopsia epatica (Edwards 2004). La diagnosi di certezza si basa sull'esame istopatologico del fegato, fondamentale anche per escludere altre patologie quali FIP e linfoma. Istologicamente la colangite linfocitaria è caratterizzata da infiltrazioni di piccoli linfociti limitati alle aree portali, attorno ai dotti biliari e spesso nell'epitelio biliare; può andare incontro a fibrosi e si riscontrano anche plasmacellule solitarie ed eosinofili (Figura 26) (WSAVA 2007).

Nel gatto con FIP, le tipiche lesioni epatiche sono reazioni multifocali piogranulomatose con vasculite o perivasculite, mentre le aree portali sono la sede d'elezione per il linfoma epatico. I linfomi a grandi cellule sono relativamente facili da diagnosticare, ma quelli a piccole cellule appaiono istologicamente simili ad una colangite linfocitaria. In questo caso per la diagnosi differenziale può risultare utile il PARR, test di reazione a catena della polimerasi (PCR) per ARR (*Antigen Receptor Rearrangement*) (Nelson, et al. 2021).

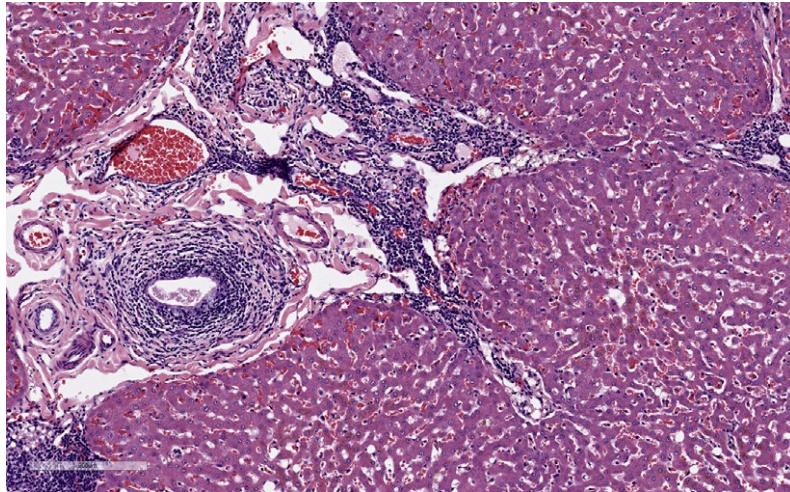


Figura 26: Biopsia epatica di un gatto con colangite linfocitica marcata. C'è moderato fibrosi periduttale con infiltrato linfocitario portale di intensità variabile con infiltrato diffuso e moderata iperplasia nodulare epatocellulare. Da (Boland e Beatty 2017)

DIAGNOSI DI DISTOMI EPATICI FELINI

Porre attenzione attraverso un'anamnesi al proprietario, soprattutto se il gatto ama cacciare piccole prede quali lucertole, chioccioline o pesci. I gatti mostrano un'elevata attività degli enzimi epatici, l'attività di ALT e AST e la concentrazione della bilirubina sono particolarmente alte, mentre l'attività dell'ALP è poco elevata (Nelson, et al. 2021). Microscopicamente la lesione è caratterizzata dalla dilatazione dei grandi dotti biliari e una marcata fibrosi portale; può estendersi una lieve infiammazione con all'interno dei dotti neutrofili e macrofagi, anche nelle aree portali si può estendere un'infiltrazione di neutrofili, linfociti e plasmacellule. Possono essere presenti anche i granulociti eosinofili, ma generalmente sono di numero limitato. Il numero di larve e uova all'interno dei dotti biliari dilatati varia sensibilmente e sono state evidenziate in numero molto limitato in cani e gatti con colangite da distomi. Le uova possono essere ritrovate nelle feci, usando la tecnica di sedimentazione con formalina-etere ma possono essere presenti se l'infestazione porta a ostruzione biliare completa. La migliore tecnica per dimostrare la presenza dei distomi è l'aspirazione di bile. L'esame ecografico rivela alterazioni tipiche delle malattie delle vie biliari, come la dilatazione dei dotti biliari. Nel 2021 in Inghilterra, ecograficamente è stato rilevato in un gatto una dilatazione dei dotti biliari con all'interno una struttura lineare iperecogena; dopo il trattamento chirurgico in laparotomia è stato recuperato un elminto degenerato dal dotto biliare comune. L'esame istopatologico del fegato inoltre ha

confermato una colangite neutrofilica secondaria da *E. coli*, ritrovato anche nella bile. Il caso clinico è riconducibile ad una ostruzione per migrazione del nematode intestinale depositato a livello della papilla duodenale (Venier, et al. 2021).

DIAGNOSI OSTRUZIONE DELLE VIE BILIARI

L'esame radiologico può individuare la presenza di coleliti circolari, la loro radiopacità è variabile e dipende dalla quantità di calcio contenuta, mentre vengono facilmente visualizzati con l'esame ecografico delle vie biliari (Edwards 2004). L'ecografia infatti è la scelta d'elezione per la diagnosi di ostruzione e si osserva la distensione della colecisti, dell'albero biliare extraepatico e intraepatico (Figura 27e 28). Si valutano inoltre i segni di infiammazione o neoplasia a carico del piccolo intestino, del fegato o del pancreas (Di Natale 2022). La bilirubina sierica è molto aumentata in cani e gatti con ostruzione biliare, ma può diventare normale con l'ostruzione cronica in particolare nei gatti. Le ragioni sono ancora poco conosciute, ma si suggerisce che i gatti con ostruzione cronica possono ridurre l'escrezione della bile (Hall, Williams e Kathrani 2019)

I reperti clinico-patologici non sono specifici; gli elevati livelli dell'attività degli enzimi epatobiliari (ALP e GGT), della bilirubina e del colesterolo sono simili da quelli osservabili in corso di altre gravi epatopatie colestatiche. La rottura delle vie biliari può presentarsi con manifestazioni simili e va identificata analizzando il fluido in addome che riporta alte concentrazioni di bilirubina. In caso di infiammazione o peritonite biliare si avrà un *left shift* neutrofilico (Di Natale 2022). Se si sospetta o si accerta la presenza di EBDO, bisogna evitare l'esame citologico ecoguidato dalla cistifellea, per il rischio elevato di rottura a causa della pressione aumentata. In questi casi, è preferibile aspirare la bile sotto controllo chirurgico. Il fegato, il pancreas e il piccolo intestino devono essere accuratamente ispezionati e se necessario sottoposti a biopsia. La scintigrafia epatobiliare è un metodo non invasivo per diagnosticare la malattia ostruttiva ma non essendo uno strumento di routine non ha approccio pratico (Edwards 2004).

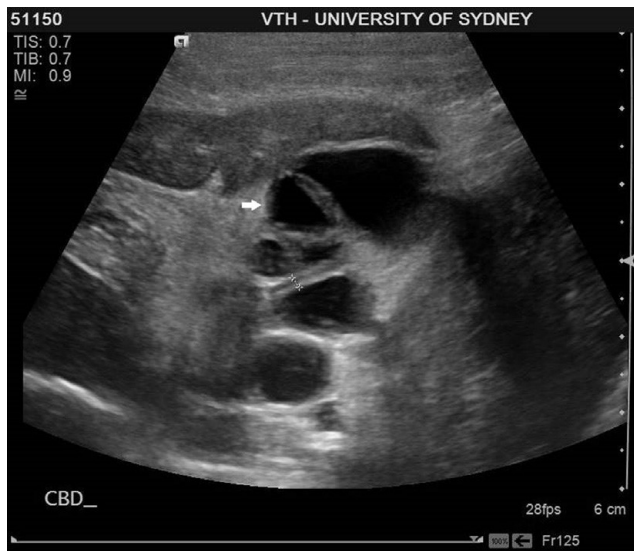


Figura 27: Immagine ecografica di un gatto con colecistite batterica e ostruzione del dotto biliare comune. Il dotto biliare comune (freccia bianca) è notevolmente disteso e tortuoso, ed ha una parete ispessita e materiale intraluminali ecogenico. Da (Boland e Beatty 2017)



Figura 28: Ecografia di un calcolo nella cistifellea in un gatto con colangioepatite. Da (Edwards 2004)

DIAGNOSI DI SHUNT PORTOSISTEMICO CONGENITO

La diagnosi si esegue sulla raccolta anamnestica di disturbi neurologici ricorrenti e determinata la concentrazione plasmatica di ammoniaca. Anche le concentrazioni degli acidi biliari sierici pre e post-prandiali possono essere indicative. In una recente segnalazione di un caso clinico è stato identificato un gatto con livelli elevati di ammoniaca post-prandiale e alte concentrazioni degli acidi biliari in un gatto con ipotiroidismo congenito; è stata fatta una diagnosi differenziale con shunt porto sistemico ma la ragione rimane ancora oggi sconosciuta (Nelson , et al. 2021). La diagnosi è confermata tramite ecografia, scintigrafia portale e venografia portale con mezzo di contrasto. Si riscontrano dimensioni epatiche

inferiori rispetto alla norma determinate da un'atrofia e può essere utile ricavare un campione di biopsia per accertarsi della presenza delle alterazioni istologiche (Steiner 2009).

DIAGNOSI DI NEOPLASIE EPATICHE

Le neoplasie epatiche vengono riscontrate principalmente tramite diagnostica per immagini, citologia e istologia. La funzionalità epatica in genere risulta nella norma in quanto la neoplasia deve coinvolgere più del 70% della massa epatica prima di portare ad evidenziare una riduzione della sua funzionalità. L'eccezione è rappresentata dalle neoplasie ematopoietiche maligne diffuse come il linfoma. Radiologicamente si può osservare epatomegalia con bordi irregolari o ingrandimenti di un singolo lobo; la radiografia al torace può rivelare la presenza di metastasi. Altri tumori maligni possono metastatizzare nel peritoneo. (Day e Washabau 2013) L'ecografia è un esame diagnostico di maggiore utilità che permette di identificare una massa epatica o la presenza di metastasi, permette inoltre di ottenere un agoaspirato (Figura 29). La diagnosi definitiva si esegue tramite esame citologico o istologico, con biopsia FNA, laparoscopia o laparotomia (Hall, Williams e Kathrani 2019).

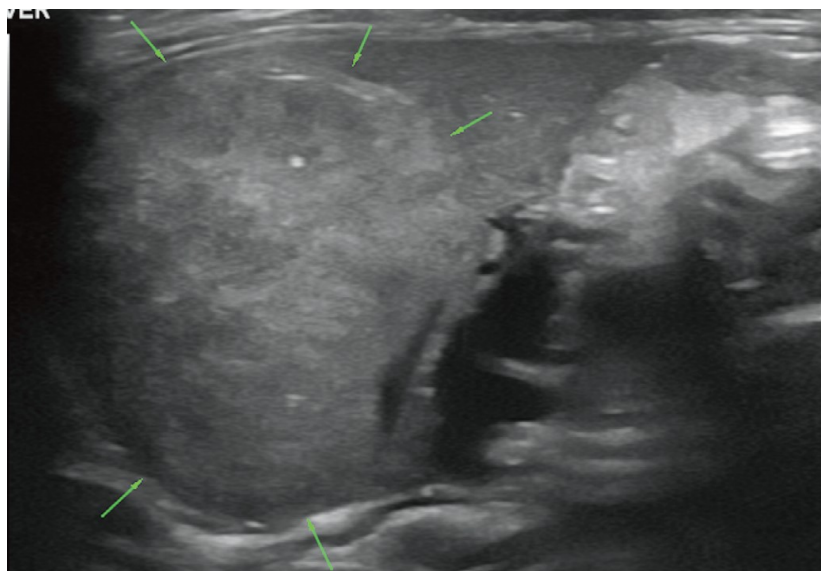


Figura 29: Aspetto ecografico di un carcinoma epatocellulare. Da (Griffin 2019)

APPROCCIO TERAPEUTICO ALLE EPATOPATIE FELINE

Una volta individuata ed effettuata la diagnosi di malattia epatica nel gatto, deve essere instaurata una terapia specifica per la causa sottostante. Nelle epatopatie feline insieme al trattamento medico viene fornita una terapia di sostegno nutraceutica ed epatoprotettiva utilizzata contemporaneamente per aiutare il recupero del fegato da eventuali insulti (Little 2012). In questa specie è inoltre presente un metabolismo fisiologico diverso dalle altre, motivo per il quale è importante prendere in considerazione anche un supporto alimentare specifico (Bonagura e Twedt 2014). In questo capitolo, prenderò in considerazione le terapie delle principali epatopatie feline, con una particolare attenzione anche agli aspetti nutrizionali, nutraceutici ed epatoprotettori.

TRATTAMENTO DELLA LIPIDOSI EPATICA FELINA

Nei gatti affetti da lipidosi epatica felina, si sviluppa una insufficienza epatica a causa di una combinazione di fattori: digiuno, accumulo di lipidi negli epatociti, carenza di proteine (arginina), resistenza all'insulina (Little 2012). Il successo nel trattamento nella lipidosi epatica è legato ad una diagnosi precoce associata ad un supporto nutrizionale adeguato e al trattamento della malattia primaria sottostante nel caso della lipidosi epatica secondaria (Amstrong e Blanchard 2009). Se è presente e diagnosticata una o più patologie concomitanti, cercare di trattare ogni causa sottostante e contemporaneamente iniziare la terapia per il trattamento della lipidosi.

- 1) Fluidoterapia e correzione degli squilibri elettrolitici:** gli animali con lipidosi epatica sono in acidosi lattica, si deve quindi iniziare subito una fluidoterapia per riequilibrare lo squilibrio elettrolitico e la disidratazione, soprattutto in casi di vomito, previa misurazione biochimica. Infondere fluidoterapia di sostegno entro le 12 ore dal ricovero, per via endovenosa con soluzione salina isotonica di 5-10 ml/kg per 30 minuti (Hall, Williams e Kathrani 2019). Calcolare la correzione della disidratazione = % disidratazione x 10 x kg e calcolare il volume dei fluidi sul peso magro dell'animale per evitare una iperidratazione (*overflow*). Evitare soluzioni glucosate o di destrosio perché possono peggiorare l'iperglicemia e può potenziare l'accumulo

di trigliceridi, inibire l'ossidazione di acidi grassi liberi e diminuire gli elettroliti (Bonagura e Twedt 2014). Terapia di mantenimento dei fluidi a 40-60 ml/kg/die (Valtolina e Favier 2017). I gatti con lipidosi epatica, una volta iniziata la terapia, possono sviluppare la sindrome da rialimentazione, che si verifica quando si ripristina la nutrizione per via orale, dimostrando una elevata riduzione delle concentrazioni sieriche di potassio, fosforo e magnesio. Forti riduzioni di fosfato (< a 1,5-2mg/dL) possono portare a emolisi peggiorando il quadro clinico. Il fosfato può essere integrato mediante somministrazione di fosfato di potassio con 0,01-0,03 mmol/kg/ora per via endovenosa fino a quando la concentrazione plasmatica rientra (Bonagura e Twedt 2014) o per circa 6 ore. L'ipokaliemia è il disturbo elettrolitico più comune che si verifica sia al momento del ricovero, sia da sindrome di rialimentazione. Può portare a letargia, debolezza muscolare, aritmie cardiache, ventroflexione del collo. Quando le concentrazioni sono < a 2,5mEq/L si aggiunge ai fluidi cloruro di potassio (KCl) e non deve superare 0,5 mEq/kg/h. Anche il magnesio dovrebbe essere reintegrato per evitare il deficit che può portare a perdita renale di potassio. integrare se necessario, con magnesio solfato con dosaggio variabile in base alla reintegrazione, 0,3-1mEq/kg in CRI e proseguire a bassi dosaggi nei giorni seguenti (Valtolina e Favier 2017).

- 2) **Terapia alimentare:** Quando il gatto si trova emodinamicamente stabile si deve stabilire una pianificazione nutrizionale per gatti affetti da lipidosi epatica. Essendo gatti che sono andati incontro a prolungata anoressia, questi non sono in grado di alimentarsi da soli, per questo motivo l'alimentazione deve essere forzata per poter favorire e riprendere il metabolismo e l'ossidazione degli acidi grassi. Per permettere questo tipo di alimentazione è indispensabile il posizionamento di un sondino. Se il gatto è in condizioni molto gravi nei primi giorni, si utilizza una sonda nasoesofagea; l'inserimento della sonda, non prevede un'anestesia di tipo generale (Hall, Williams e Kathrani 2019). Si può utilizzare un catetere urologico rigido con estremità a fungo, sconsigliato invece l'utilizzo di catetere Foley. Dopo un periodo di circa 1 settimana e dopo la stabilizzazione del paziente, è necessario cambiare tipo di sonda per un'alimentazione continuativa e a lungo termine. La durata della terapia alimentare è circa 4-5 settimane. Si prevede quindi l'utilizzo di un sondino esofagostomico o gastrostomico, che richiede, a differenza del precedente, una anestesia generale. I vantaggi di questi ultimi sondini oltre a fornire una alimentazione continua, hanno

migliore tollerabilità, possibilità di somministrare alimento più denso e una gestione più facile anche da parte del proprietario. I sondini esofagostomici o gastrostomici devono restare *in situ* per un periodo che va da 7 ai 21 giorni per consentire la formazione di aderenze nello stomaco o nell'esofago (Hall, Williams e Kathrani 2019).

Posizionamento corretto di un sondino nasoesofageo (Figura 30): il sondino naso/rinoesofageo viene utilizzato nella pratica clinica per il supporto nutrizionale a breve termine (una settimana). Misurare il sondino a partire dal naso fino all'ultima costa, e considerare $\frac{3}{4}$ della lunghezza misurata. Applicare nelle narici un anestetico locale, (se necessario lieve sedazione con buprenorfina o butorfanolo). Lubrificare anche il sondino con l'anestetico locale e farlo avanzare lungo il meato ventrale, si deve fare attenzione non introdurlo nel meato medio o in quello dorsale in quanto entrerebbe nei turbinati. Per aiutarsi alzare leggermente la testa del gatto durante la procedura e dopo la deglutizione del gatto far avanzare il sondino fino al segno preso. È possibile controllare che il posizionamento sia corretto, infondendo acqua e aria e successivamente auscultare il fianco sinistro dalla quale si potrà sentire il rumore di gorgoglii; in caso di dubbio si può effettuare una radiografia, e se necessario con liquido di contrasto iodato, è possibile utilizzare anche sondini con marcatori radiopachi. Una volta in esofago, fissare il sondino sopra la sommità della testa con una piccola sutura o incollare a livello delle narici e sulla testa. Successivamente si dovrà applicare un collare di Elisabetta (Hebert e Bulliot 2014). Nonostante i tubi nasoesofagei siano una scelta d'elezione per l'alimentazione forzata a breve termine, possono coesistere alcuni svantaggi se lasciati per troppo tempo, tra cui irritazione nasale e facilità da parte del gatto di essere rimossi, motivi per il quale una volta che si è ritenuto stabile per un'anestesia generale, si può procedere con l'inserimento di un sondino gastrico. Lo svantaggio più comune di quest'ultimo può essere l'infezione nel sito di posizionamento del sondino o la rimozione prematura da parte del gatto. Il posizionamento, inoltre, richiede l'utilizzo di attrezzatura endoscopica (Valtolina e Favier 2017).

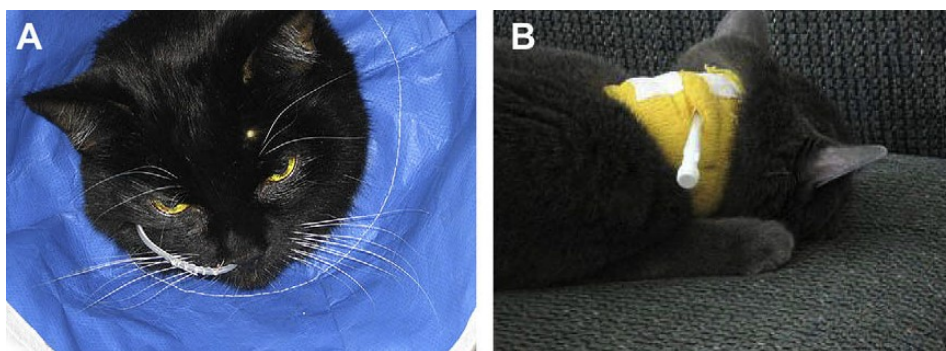


Figura 30: Immagini relative all'uso di sondini alimentari. Nell'immagine A si evidenzia un sondino nasoesofageo, nell'immagine B un sondino esofagostomico e nell'immagine C si evidenzia un sondino gastrostomico. Da (Hall, Williams e Kathrani 2019)

L'alimentazione somministrata è una dieta con alto contenuto proteico, (30/40% di proteine) ed esistono precise formulazioni da utilizzare in caso di lipidosi. Con lo sviluppo dell'industria mangimistica sono reperibili diversi marchi commerciali di alimenti apposti (Royal Canin Feline Recovery o Hill's a/d Diet o Forto Liquid Feed) (Nelson , et al. 2021). Confrontando alcune etichette di diete in commercio è possibile riscontrare i seguenti valori nutrizionali: 75-80 gr/100gr acqua, 8-11g di proteine, 5-6g di grassi, 5-6g di carboidrati. Diversi studi hanno dimostrato che le proteine sono i nutrienti essenziale per ridurre l'accumulo di lipidi nel fegato, ristabilire l'equilibrio di azoto e ridurre al minimo il catabolismo muscolare. Inoltre, le diete ricche di proteine possono migliorare la sensibilità all'insulina e aiutare la perdita di peso. Le diete troppo ricche di carboidrati, invece, possono dare disturbi gastrointestinali come diarrea o crampi addominali e innalzare la glicemia (Case, et al. 2011). Se non si fa uso di questi particolari cibi liquidi in commercio, sarà necessario frullarli in modo che il cibo passi facilmente dal sondino. Altre importanti norme da ricordare sono: somministrazione del cibo a temperatura ambiente, risciacquo con acqua del sondino prima e dopo ogni pasto. Spesso, in alcuni casi, con il digiuno prolungato il

volume dello stomaco di un gatto affetto da lipidosi epatica può ridursi drasticamente impedendo la normale espansione dello stomaco, può essere utile quindi calcolare il volume dei liquidi (alimento e pulizia) per evitare il vomito (Little 2012).

Il volume iniziale ad ogni pasto deve essere compreso tra 10-15ml ogni 2/3 ore e calcolarlo tramite il fabbisogno energetico basale (*Resting Energy Requirement RER*)

RER= 40-50 kcal x kg peso corporeo

Oppure

RER= 30 x kg + 70 (per soggetti di peso non inferiore a 2kg) (Marchetti 2012)

È consigliato iniziare la terapia alimentare con 20-25% del RER al giorno 1, se non si verificano problemi si può aumentare gradualmente nell'arco di qualche giorno (50% RER), cercando di non incorrere nella sindrome di rialimentazione. Dopo la prima settimana circa, le calorie introdotte possono essere gradualmente aumentate fino al raggiungimento del fabbisogno energetico metabolico (*Metabolic Energy Requirement, MER*)

MER= 70/100 kcal x kg peso corporeo

(utilizzare 70 per i gatti piccoli, sterilizzati o che vivono abitualmente in ambiente domestico;100 per i gatti adulti magri e attivi).

È importante mantenere costante il volume ad ogni pasto per 4-6 pasti al giorno, ed una volta raggiunta la stabilità nell'alimentazione i pasti possono essere gradualmente ridotti a 3. Ad ogni modo conservare il sondino fino a quando il gatto riesce ad alimentarsi da solo per almeno una settimana. Nel caso in cui ai soggetti viene diagnosticata anche encefalopatia epatica, la terapia alimentare consigliata da svariati autori, è quella di mantenere l'apporto proteico e fornire l'alimento in maniera ancora più lenta nel corso dei primi giorni di terapia o con una infusione continua lenta senza boli. Anche in corso di pancreatiti non va cambiata la prescrizione dieteica (Day e Washabau 2013).

3) Integrazioni terapeutiche: Alcuni clinici somministrano insieme al cibo altri elementi nutrizionali quali arginina, taurina, vitamine del gruppo B o carnitina, ma non esistono prove concrete che questi integratori siano necessari in quanto viene già utilizzata una dieta bilanciata per felini in corso di lipidosi (Nelson , et al. 2021).

- Si può integrare la cobalamina (vitamina B12), necessaria in alcuni pazienti al dosaggio di 250 µg/gatto sottocute, settimanalmente per 6 settimane e poi mensilmente, fino ai corretti valori ematici;
 - Vitamina B1 a 100 mg/kg ogni 12 ore per via orale per 3 giorni, poi ogni 24 ore (Bonagura e Twedt 2014);
 - Un'altra integrazione necessaria è la vitamina K1 con dosaggio 0,5mg/kg sottocute o intramuscolo ogni 12 ore o 2,5 mg/gatto per via orale o sottocute ogni giorno per 1 settimana, poi settimanalmente fino alla guarigione. Durante la lipidosi epatica l'assorbimento della vitamina K è compromesso dalla colestasi. In corso di coagulopatia, alcuni testi raccomandano l'integrazione fin dall'inizio della terapia e in caso di coagulopatia grave, fare attenzione durante le procedure nel posizionare i sondini (Little 2012).
 - Sono stati studiati diversi casi di lipidosi felina e l'integrazione di L-carnitina, che può consentire un miglioramento nell'ossidazione degli acidi grassi liberi e diminuisce l'accumulo di trigliceridi. Il dosaggio raccomandato è di 250 mg/die per via orale. Uno studio ha dimostrato che l'aumento dei livelli di carnitina nelle diete dei gatti con basso fabbisogno energetico (come dopo la sterilizzazione e un alto rischio di obesità) può essere raccomandata (Blanchard, et al. 2002).
 - La taurina è un amminoacido essenziale nei gatti per la coniugazione degli acidi biliare, aumenta la solubilità in acqua, riduce la tossicità cellulare e facilita la circolazione e l'eliminazione renale; uno studio eseguito ha evidenziato che gatti che sviluppano lipidosi hanno bassi livelli di taurina plasmatica; la taurina, quindi, può essere integrata alla dieta con dose di 250 mg ogni 12-24 ore per circa 7/10 giorni. Nelle diete commerciali spesso è già addizionata (Hill's a/d) (Day e Washabau 2013).
- 4) Terapia con antiossidanti ed epatoprotettori:** Questo gruppo di farmaci è utile e spesso indispensabile per affrontare le complicanze della malattia epatica e cercare di ridurre lo stress ossidativo sul fegato con terapia epatoprotettive (Little 2012). Nel corso della lipidosi epatica nel gatto, in tutti i testi è indicata la terapia con antiossidanti ed epatoprotettori poiché, nei soggetti in esame si osserva una riduzione del glutatione, importante molecola epatica che conferisce epatoprotezione da stress ossidativo. Dunque si utilizzano:

- S-adenosilmetionina (SAME) a dose di 20 mg/kg per via orale una volta al giorno, somministrato 1 ora prima del pasto a stomaco vuoto sia nel cane che nel gatto, oppure nel gatto alla dose di 100-400 mg/soggetto al giorno. (Little 2012) SAME è un importante epatoprotettore ed è considerato utile per aumentare il glutatione nei soggetti con lipidosi epatica, aumentando l'effetto antiossidante. Non utilizzare integratori che contengono DL- Metionina in quanto provoca danni per precipitazione nel fegato (Furlanello 2022).
- N-acetilcisteina (NAC), da usare in urgenza con dosaggio iniziale di CRI (*Infusion Constant Rate*) di 140mg/kg (20% di soluzione diluita con 1:4 con soluzione salina) e seguiti da un mantenimento di 70 mg/kg ogni 8-12 ore sottocute. Può essere fonte diretta di cisteina per riduzione della forma ossidata liberando cisteina endogena, necessaria per sintetizzare glutatione (epatoprotettore) e solfati (funzione di coniugazione e disintossicazione). Sostituire con il SAME appena possibile (Valtolina e Favier 2017).
- Può essere somministrata anche vitamina E a 100 UI al giorno, è un importante antiossidante che protegge le lipoproteine delle membrane cellulari dalla perossidazione (Amstrong e Blanchard 2009).
- Silimarina, è un altro antiossidante utilizzato nelle epatopatie feline, ed è estratto di cardo mariano. L'isomero attivo silibina è disponibile come complesso silibina-fosfatidilcolina che ha un aumento della biodisponibilità orale rispetto alla silimarina, si trova in commercio in combinazione con il SAME (Bonagura e Twedt 2014).

5) Terapia di supporto secondo le necessità:

- Antiemetici e gastroprotettori: si possono fornire se si verifica vomito o rallento dello svuotamento gastrico.
 - Maropitant, sopprime il vomito senza influire sui tempi di svuotamento gastrico o motilità intestinale, al dosaggio di 1 mg/kg una volta al giorno sottocute o per via endovenosa lenta nell'arco di 1-2 minuti ogni 24 ore fino a 5 giorni;
 - Ranitidina, farmaco procinetico con 2 mg/kg per via orale o endovenosa 2 volte al giorno; (Nelson , et al. 2021)
 - Omeprazolo con 0,7 mg/kg ogni 24 ore;

- Famotidina, recettore antagonista H2 con dosaggio di 0,5-1 mg/kg ogni 12-24 ore endovena può essere utilizzato per proteggere l'esofago dai danni del Ph gastrico o per protezione contro le gastriti;
 - Ondansetron a 0,5-1 mg/kg endovena ogni 6-12 ore;
 - Dolastron a 0,5mg/kg endovena o sottocute ogni 24 ore;
 - la metroclopramide ha effetti sia antiemetici, sia procinetici, ma nei gatti viene utilizzato poco in quanto è un debole antiemetico;
 - Cisapride a 0,5mg/kg per via orale ogni 8-12 ore, è un potente procinetico disponibile solo in farmacie galeniche.
- In casi di malattia concomitante come la pancreatite si possono fornire analgesici quali: buprenorfina 0,01-0,03 mg/kg intramuscolo o endovena o butorfanolo a 0,2-0,4 mg/kg sottocute (Amstrong e Blanchard 2009);
 - I farmaci agonisti delle benzodiazepine come il diazepam e oxazepam deve essere evitato nel gatto, soprattutto in casi di encefalopatia epatica indotta da una lipidosi, potrebbe portare alla sequela di insufficienza epatica fulminante (Amstrong e Blanchard 2009).
- 6) Farmaci oressizzanti:** Durante la lipidosi epatica, è sconsigliato l'uso dei stimolanti dell'appetito (mirtazapina, ciproptadina, clonazepam), a causa di potenziali effetti collaterali in quanto in queste condizioni è ridotto anche il metabolismo dei farmaci (Agnew e Korman 2014). In uno studio è stato dimostrato che la mirtazapina in formulazione compresse ha un'emivita di 9 ore e con una farmacocinetica che può portare ad effetti collaterali in casi di epatopatie e malattie renali croniche, in cui il metabolismo dei farmaci è compromesso. Attualmente si preferisce utilizzare una forma transdermica (Fitzpatrick, et al. 2018).
- 7) Terapia encefalopatia epatica** (Tabella 9): in corso di lipidosi epatica, una piccola percentuale di gatti può sviluppare questa complicanza, dovuta ai livelli elevati di ammoniaca nel sangue. I casi sono meno frequenti rispetto ai cani, e un sintomo specifico è la profusa scialorrea. La dieta va mantenuta con gli stessi apporti proteici e nutrizionali e somministrata in maniera lenta. Fornire inoltre lattulosio a dosaggio di 0,3-0,5mg/kg ogni 8 ore per via orale o tramite clistere; e neomicina a 20 mg/kg ogni 8 ore per via orale (antibiotico non enteroassorbibile) (Quintavalla 2012). Il lattulosio è un disaccaride che se ingerito non viene assorbito dall'intestino e a

contatto con la mucosa, i batteri del colon diventano componenti organici acidi riducendo il Ph intestinale, in questo modo l'assorbimento di ammoniaca diminuisce (Bonagura e Twedt 2014).

Tabella 9: farmaci da utilizzare in corso di encefalopatia epatica

Diminuzione ammoniemia	Lattulosio Antibiotici (metronidazolo o ampicillina)
Coagulopatia	Vitamina K Plasma fresco
Gastrite e ulcere gastriche	Omeprazolo Sucralfato Famotidina
Convulsioni	Fenobarbital
Supporto nutrizionale	Proteine 35%
epatoprotettori	NAC SAmE Vitamina E

- 8) Farmaci da non utilizzare:** lo stanozololo dà epatotossicità; i glucocorticoidi interferiscono con l'ossidazione (in particolar modo desametasone); tetracicline, steatogeniche in numerose specie; propofol, in dosaggi elevati provoca epatotossicità mitocondriale e formazione eritrocitaria con corpi di Heinz (Furlanello 2022).
- 9) Terapia domiciliare:** il medico veterinario, una volta dimesso l'animale deve raccomandare le cure e le attenzioni che il proprietario deve svolgere. Il proprietario deve continuare a somministrare i pasti tramite sondino e cercare di monitorare il peso dell'animale segnando regolarmente la quantità di alimento assunto (Goffart 2018).

10) Prevenire la lipidosi epatica: per non incorrere nella malattia di lipidosi è necessario evitare l'obesità dell'animale, il processo di dimagrimento di un gatto deve essere seguito con attenzione dal proprietario e sotto la supervisione di un medico veterinario per consentire una lenta perdita di peso e garantire una condizione di salute. Il proprietario, quindi, deve cercare di prevenire il più possibile gli eventi stressanti (Case, et al. 2011) Alcune accortezze e consigli utili: aiutarsi con la curva di peso scrivendo e aggiornando il peso del gatto; utilizzare ciotole *anti-glouton*, questo sistema farà fare un piccolo sforzo all'animale per ottenere il cibo e avverrà in maniera più lenta così da limitare l'apporto energetico (Goffart 2018).

Durante tutto il periodo di ricovero e trattamento, l'animale deve ricevere costante monitoraggio soprattutto degli enzimi sierici, indicatori se è in corso un recupero epatico. Fortunatamente la maggior parte dei gatti ospedalizzati (60-70%) con lipidosi epatica, se trattata in tempi rapidi con un'alimentazione forzata, vanno incontro a guarigione completa. È comunque importante che il proprietario venga messo a conoscenza di una eventuale predisposizione di una recidiva e prevenire grazie al riconoscimento degli episodi della malattia. I gatti invece che sviluppano una lipidosi epatica secondaria da gravi malattie concomitanti, hanno una possibilità inferiore di guarire e possono andare incontro a morte a causa della malattia sottostante o delle sue complicanze (Hall, Williams e Kathrani 2019). È stato riscontrato un caso clinico in Colombia nel 2016 di una gatta di 1 anno con lipidosi epatica secondaria a malattia infettiva da *Mycoplasma Haemofelis*. È anche nota come anemia infettiva felina o emobartonellosi e viene trasmessa attraverso artropodi emotofagi infetti. Il batterio aderisce sulla superficie dei globuli rossi provocando lisi, ma trova come bersaglio anche milza e fegato a causa di una risposta del sistema immunitario, provocando oltre all'emolisi anche infiammazione acuta di entrambi gli organi. Alla visita il gatto presentava una forte pallore con febbre, letargia e anoressia. In corso c'era una anemia normocitica ipocromica associata ad un marcato ittero. La diagnosi di micoplasmosi è stata effettuata tramite lo striscio diretto, mentre un'ecografia ha mostrato segni di epatomegalia, alterazioni dell'ecostruttura associati ad un forte aumento dei valori sierici epatici. La gestione terapeutica è avvenuta con somministrazione di doxiciclina a 10mg/kg PO SID, è il farmaco d'elezione nei confronti del microrganismo, omeprazolo 0,5mg/kg per 30 giorni, dipirone per controllare la febbre a 28mg/kg ogni 12 ore, silimarina a 50 mg/kg PO ogni 12 per 30 giorni, acido oritico a dosi di 4mg/kg IM ogni 12 ore per 1 settimana e supporto costante alimentare. La gatta una volta finito il trattamento risultava negativa a *Mycoplasma* e guarita

da lipidosi epatica. L'acido orotico è un derivato della pirimidina, prodotto intermedio delle basi pirimidiniche uracile e citosina, contenuto nel latte e nei lieviti. All'acido orotico di sintesi è attribuito un'efficacia nella prevenzione di malattie cardiocircolatorie e agisce favorevolmente sul metabolismo del colesterolo (Molina e Pacheco 2016).

In un altro caso è stato ricoverato un gatto di 11 anni, maschio con comparsa di forti crisi convulsive, assenza del gesto della minaccia, grave disidratazione, itterico, e anoressico. I parametri epatici sono rialzati e l'ecografia rileva epatomegalia con iperecogenicità diffusa su fegato e pancreas, suggerendo una pancreatite associata e dimostrata con il test di lipasi specifica felina. L'esame citologico conferma un grave caso di lipidosi epatica. Viene impostata una terapia con fluidoterapia, antiemetico, buprenorfina per il dolore, vitamina K e SAME per ripristinare la funzionalità epatica a 100 mg/kg po 1 volta al giorno. L'animale nonostante lo stato è in grado di alimentarsi spontaneamente. Dopo 3 giorni l'animale ritorna ad uno stato totale di anoressia, motivo per il quale è stato posizionato un sondino nasoesofageo per l'alimentazione forzata. Dopo 5 giorni, i monitoraggi elettrolitici dimostravano un grave squilibrio con marcata ipokaliemia. Vengono attuate tutte le misure per una integrazione elettrolitica con potassio gluconato; dopo altri 15 giorni si ripresenta un nuovo squilibrio elettrolitico giustificato dal potassio gluconato. Il gatto dopo 1 mese di convalescenza ritorna a casa. Questo caso dimostra i meccanismi della sindrome da rialimentazione: questo avviene quando l'animale passa da uno stato catabolico, instaurato dal digiuno, ad uno anabolico con la rialimentazione; si riattiva il sistema energetico cellulare determinando un elevato consumo di elettroliti come il potassio per la ripresa dell'attività della pompa Na/K, il fosforo per la produzione di ATP (adenosina trifosfato). La maggior parte di queste alterazioni può essere gestita facilmente con integrazione fluida (Daumas e Menard 2022).

Nella Tabella 10 sono riassunti i principali farmaci da utilizzare in corso di lipidosi epatica.

Tabella 10: Nella seguente tabella sono riassunte le principali terapie in corso di lipidosi epatica felina

Farmaco	Dose
Terapia alimentare e fluidoterapia	NaCl 0,9% o Ringer Lattato 5-10 ml/kg EV in 30 minuti
Antiemetici (Maropitant)	1 mg/kg PO-SC-EV/24h
Vitamina K1	2,5 mg/gatto/PO-SC/24h per 1 settimana, poi settimanalmente fino a recupero
Vitamina B12	250 µg/gatto/SC settimanalmente per 6 settimane, poi mensilmente fino al recupero valori ematici
L-Carnitina	250 mg/gatto/PO/24h
SAMe	20mg/kg PO/24h

IL COMPORTAMENTO ALIMENTARE NEI GATTI

Il comportamento alimentare nei gatti è un sistema complesso ed è regolato da diversi fattori: neurotrasmettitori, sistema digestivo, endocrino, sensoriale, fattori ambientali e relazione con il proprietario. L'appetito è regolato dal centro della sazietà situato nell'ipotalamo ventrale e connesso con le vie serotoninergiche e adrenergiche, e dal centro della fame situato nell'ipotalamo laterale, connesso con le vie dopaminergica e amigdala (Guidi 2012). Questi centri si attivano attraverso segnali oressigenici o anoressigenici (Furlanello 2022). Il centro della fame è sempre attivo tramite l'ormone grelina e viene inibito dal centro della sazietà da altri ormoni come la leptina, serotonina e il suo precursore triptofano che diminuiscono il senso della fame. È stata riscontrata quindi una correlazione nei gatti neoplastici con ridotto appetito, alti livelli di triptofano. L'anoressia nel gatto è il disturbo del comportamento alimentare più diffuso, causato anche dalla sua elevata sensibilità al gusto, alla forma fisica dell'alimento e alla mancanza di olfatto in corso di patologie respiratorie. Nel gatto l'ipoglicemia da anoressia stimola anche la secrezione del glucagone

che attiva la glicogenolisi epatica e gluconeogenesi a partire dagli acidi grassi e del glicerolo con mobilizzazione dei grassi dai depositi e che favorisce quindi la lipidosi epatica. In questa specie è quindi necessario evidenziare un'anamnesi precoce per stabilire la forma di anoressia e il suo livello di gravità (Guidi 2012). Per prevenire l'insorgenza di lipidosi epatica è necessaria consapevolezza da parte del proprietario sull'importanza di tenere stabile il peso dell'animale e la consulenza nutrizionale veterinaria, basi per prevenire questa malattia (Goffart 2018).

TRATTAMENTO DELL'INAPPETENZA

L'inappetenza è un problema comunemente riscontrato nella medicina felina e gli obiettivi primari nella gestione del gatto inappetente o anoressico sono quelle di diagnosticare la malattia sottostante e ripristinare una alimentazione adeguata. Il loro metabolismo prevede esigenze alimentari (Agnew e Korman 2014). Quando a causa di uno stimolo stressante o all'inizio della patogenesi di una malattia come ipertiroidismo, malattia renale cronica o malattie infiammatorie intestinali, il gatto va incontro a inappetenza, con conseguente perdita di peso che porta ripercussioni sullo stato di salute dell'animale, come la malnutrizione o l'induzione di uno stato ipermetabolico. Gestire quindi tempestivamente la perdita di peso è un fattore cruciale nel gatto. Durante le visite ambulatoriali si deve tenere conto del BCS (*Body Condition Score*) dell'animale attraverso delle particolari tabelle a punteggio, e tramite le linee guida WSAVA. Per diminuire l'inappetenza è possibile l'utilizzo mirtazapina, in formulazione transdermica. Viene utilizzato per il mantenimento dell'appetito e per non arrivare a stati di lipidosi in gatti che non si alimentano adeguatamente. Provoca un blocco selettivo dei recettori della serotonina che porta ad inibire il centro della sazietà; ha inoltre un'azione antiemetica e contrasta la tendenza al digiuno inducendo l'aumento del peso corporeo in tempi rapidi. A differenza della formulazione in compresse, questo farmaco ha un'emivita più lunga e una diversa farmacocinetica, si può utilizzare a giorni alterni anche in casi di stati patologici. Rari sono gli effetti indesiderati come lesioni locali, vocalizzazioni, tremori o midriasi. Provoca interazioni farmacologiche con tramadolo, selegilina, fluoxetina, ciproptadina (Furlanello 2022).

TRATTAMENTO DELL'EPATITE ACUTA INFETTIVA

Se l'insulto viene bloccato e il connettivo interlobulare rimane intatto non instaurandosi una grave distruzione dell'architettura epatica, esiste il potenziale per un recupero completo dell'organo. In attesa della guarigione è necessario sostenere l'animale attraverso un trattamento terapeutico, anche se in certi casi è difficile prevederne l'esito (Bonagura e Twedt 2014). La specie canina, diversamente dal gatto, dopo insulti all'organo epatico è più soggetta a sviluppare epatite cronica e fibrosi.

- 1) **Fluidoterapia:** iniziare un supporto fluido endovenoso con cristalloidi bilanciati, regolamento del potassio sierico, glucosio e fosfato se necessario. Monitorare la produzione renale ed i parametri elettrolitici
- 2) **Trattamento per l'encefalopatia epatica acuta**, se presente
- 3) **Trattamento della coagulazione** con integrazione di vitamina K, in casi gravi considerare plasma fresco congelato per reintegrare i fattori di coagulazione;
- 4) **Trattare le ulcerazioni gastriche** se presenti con omeprazolo e antiemetici.
- 5) **Trattare l'ascite** se evidente con spironolattone e/o furosemide.
- 6) **Supporto antibiotico** ad ampio spettro che non siano metabolizzati dal fegato o epatotossici, consigliata amoxicillina per via endovenosa (Hall, Williams e Kathrani 2019).
- 7) **Supporto con epatoprotettori** quali N-acetilcisteina, SAME, vitamine E

In un raro caso di *Yersinia pseudotuberculosis* in un gatto, è stato utilizzato per il trattamento combinazione di amoxicillina (62,5 mg/kg po ogni 12 ore) e marbofloxacina (5mg/kg po ogni 24 ore) con SAME e silimarina combinati a 90 mg/kg PO ogni 24 ore (Thompson 2019).

TERAPIA PERITONITE INFETTIVA FELINA

La maggior parte dei gatti che mostra segni clinici sistemici da FIP ha una prognosi sfavorevole e il periodo di sopravvivenza può variare in base all'apparato interessato e alla gravità. Ad oggi, anche se sono stati valutati più trattamenti in diversi studi, non esiste un protocollo terapeutico realmente efficace (Nelson , et al. 2021). Una piccola percentuale di gatti con infezione può andare incontro a remissione spontanea. Nel trattamento terapeutico da FIP sono riportati in letteratura i seguenti trattamenti (Ettinger, Feldman e Coté 2017):

- 1) Utilizzare una terapia fluida con correzione degli squilibri elettrolitici
- 2) La malattia è secondaria a reazioni immunitarie verso il virus, la forma principale di terapia consiste nella modulazione delle reazioni infiammatorie: prednisolone a basse dosi (1-2 mg/kg/PO DIE), può ridurre le manifestazioni cliniche non essudative. L'utilizzo di farmaci immunosoppressivi è però controverso dato che i gatti con malattia presentano una risposta immunitaria già compromessa. Il prednisolone e l'interferone ricombinante felino sono stati utilizzati combinati per il trattamento di entrambe le forme.
- 3) La terapia antibiotica non ha un effetto antivirale primario, ma può essere indicata per le infezioni batteriche secondarie. È stato osservato che la ciclosporina inibisce la replicazione del coronavirus felino in vitro ma attualmente non è noto se il farmaco possa essere utilizzato con successo nel trattamento della FIP (Nelson , et al. 2021).
- 4) Si possono utilizzare anche terapie di supporto con steroidi anabolizzanti: stanozololo (1 mg po ogni 12 ore), acido acetilsalicilico (10 mg/kg PO ogni 2-3 giorni), acido ascorbico (125 mg PO ogni 12 ore).
- 5) I gatti con solo una forma oculare possono rispondere ad un trattamento antinfiammatorio o all'enucleazione chirurgica dell'occhio interessato con una prognosi migliore rispetto ai gatti con infezione sistemica.

Sono stati effettuati diversi studi con l'utilizzo di diversi farmaci come: inibitore proteasi, ribavirina, interferone α -umano, interferone fibroblastico β -felino, amfotericina B, e vidarabina; attualmente però non è ancora stato individuato un trattamento antivirale efficace e questi farmaci possono presentare effetti collaterali gravi. In alcuni paesi è disponibile un vaccino endonasale con un ceppo mutante di coronavirus che induce una risposta immunitaria mucosale; non disponibile in Italia (Nelson , et al. 2021).

TERAPIE DELLE EPATITI TOSSICHE ACUTE

Nei soggetti con sospetto epatotossicità acuta si può intervenire per un trattamento della tossicosi.

- 1) **Identificare le cause** e diminuire l'esposizione dell'agente responsabile, se possibile sospendere l'uso di altri farmaci in corso; entro 3 ore dall'esposizione si effettua una lavanda gastrica o l'induzione del vomito con dexmedetomidina o xilazina, seguita da somministrazione di carbone attivo da 1-3 g/kg. Ricordare che l'induzione del vomito non si effettua se è presente l'abbattimento del sensorio per non predisporre l'animale a polmonite *ab ingestis* (Ettinger, Feldman e Coté 2017);
- 2) **Fluidoterapia di sostegno:** monitorare la concentrazione degli elettroliti, la funzionalità renale e assicurarsi che la produzione urinaria sia adeguata e la disidratazione si stia risolvendo con fluidoterapia cristalloide (Bonagura e Twedt 2014);
- 3) **Se presenti trattare le complicazioni secondarie:** cardiache, polmonari, renali, ascite, ulcere gastriche, coagulopatie.
 - Per trattare le coagulopatie si può somministrare plasma fresco congelato e vitamina K 0,5mg/kg ogni 12 ore sottocute o intramuscolo;
 - Ulcere gastrointestinali con omeprazolo e ranitidina;
 - Trattare l'eventuale ascite con spironolattone e/o furosemide (Bonagura e Twedt 2014).
- 4) Si possono utilizzare **antibiotici** ad ampio spettro come amoxicillina-acido clavulanico per evitare complicanze infettive secondarie soprattutto da setticemia di origine intestinale (Hall, Williams e Kathrani 2019);
- 5) **Antidoto specifico** per intossicazione da acetaminofene (paracetamolo):
 - N-acetilcisteina (NAC) è l'antidoto specifico ed il trattamento d'elezione per la tossicità da paracetamolo, è il precursore del glutatione, aumenta la sintesi e la sua disponibilità, che coniugato con il metabolita reattivo diminuisce la sua

tossicità (Ettinger, Feldman e Cotè 2017). La N-acetilcisteina deve essere somministrata entro 12 ore dall'esposizione al paracetamolo e potrebbe essere necessaria un'altra somministrazione dopo diverse ore dall'esposizione. N-acetilcisteina con soluzione al 10% viene diluito 1:2 con soluzione fisiologica e somministrazione per via endovenosa con una dose iniziale a 140 mg/kg in un periodo di 20-30 minuti. Si può effettuare successivamente una dose di mantenimento a 70 mg/kg ogni 6 ore per 7 trattamenti o per almeno 5 giorni (Day e Washabau 2013).

6) Terapia con epatoprotettori:

- S-adenosilmetionina (SAME), nei pazienti sani è una molecola prodotta nel fegato dalla metionina adenosiltransferasi a partire da adenosina trifosfato (ATP) e metionina. Si tratta di un precursore del glutathione che ha effetto antiossidante e coadiuva nella disintossicazione. In ogni epatopatia i valori di SAME sono esauriti, per cui la supplementazione è sicuramente utile, (Webster e Cooper 2009). Nelle tossicosi ha avuto successo il trattamento con 40mg/kg per via orale, seguito da dosi di 20 mg/kg per via orale ogni 24 ore (Ettinger, Feldman e Cotè 2017). Le SAME ha dimostrato di avere effetti protettivi contro lo stress ossidativo indotto da paracetamolo in cani gatti.
- Un altro farmaco utilizzato è la silimarina, una miscela di silibina, silicristina e silidianina, 3 principi attivi che si trovano nel cardo mariano. È un epatoprotettore contro i danni dello stress ossidativo e potenzia la sintesi delle proteine epatiche (Humanitas 2018). Si ritiene che la silimarina riduca la captazione epatocitaria delle amanitine nell'intossicazione da fungo Amanita. In uno studio sperimentale su cani Beagle è stata somministrata silimarina a 50 mg/kg endovena per due volte, a 5 e 25 ore dopo l'esposizione (Day e Washabau 2013). Un studio sulla specie felina, invece è stato eseguito con intossicazione sperimentale di paracetamolo e fornito un trattamento terapeutico di NAC e silimarina in due gruppi differenti. Dopo i trattamenti i valori sierici epatici sono rimasti nell'intervallo regolare e si è concluso che i due epatoprotettori proteggono il tessuto epatico dallo stress ossidativo indotto da paracetamolo (Avizeh, et al. 2010).

- la vitamina C (30mg/kg endovena) può essere utile nel trattamento della tossicità da paracetamolo a causa dei suoi effetti antiossidanti
- anche la cimetidina (5 mg/kg EV) diminuisce la formazione di metaboliti reattivi inibendo gli enzimi P450 (Day e Washabau 2013).

TERAPIA DELL'AMILOIDOSI

Non esiste un trattamento efficace e specifico per l' amiloidosi nei gatti, ma si può effettuare un trattamento di supporto con una dieta equilibrata, con antiossidanti e il trattamento di malattie infiammatorie sottostanti (Hall, Williams e Kathrani 2019). Si può inoltre somministrare vitamina K con 0,5 mg/kg sottocute o intramuscolo ogni 7/20 giorni. Nei soggetti con emoadome acuto può essere indispensabile effettuare una trasfusione sanguigna. Le prognosi sono generalmente infauste per perdite ematiche intraaddominali.

Il trattamento con colchicina, un derivato vegetale, è stato utilizzato in alcuni cani con fibrosi epatica e con amiloidosi in quanto può bloccare la formazione di sostanza amiloide nelle prime fasi della malattia; ma il suo beneficio non è stato dimostrato ed è associato a effetti collaterali nel. Non c'è nessuno studio verificato per la specie felina (Day e Washabau 2013).

TRATTAMENTO EPATOPATIE DA ACCUMULO DI RAME

I gatti con malattia da accumulo di rame sono stati trattati con una dieta a basso tenore di rame proposte da diverse case mangimisti (Royal Canine Diet Feline Hepatic o Hill's Diet Feline l/d) e chelazione con D-penicillamina con dosaggio di 10-15 mg/kg per via orale ogni 12 ore. Durante la terapia i gatti possono sviluppare una anemia emolitica che può risolvere con il blocco della somministrazione del farmaco, è necessario quindi un attento monitoraggio. In alternativa al farmaco chelante si può utilizzare zinco elementare con dosaggio 2-4mg per via orale ogni 24 ore, anche se la sua efficacia non è ancora del tutto chiarita. Non utilizzare la combinazione di zinco e D-penicillamina per non creare una competizione di chelazione. Si può effettuare anche una terapia di supporto con antiossidanti ed epatoprotettori quali vitamina E e SAME (Nelson , et al. 2021).

Uno studio ha valutato gatti con epatopatie e gatti sani ai quali sono state misurate concentrazioni epatiche di rame superiori a 700 µg/g di peso secco del campione. I gatti con accumulo di rame confermato erano giovani, circa 2 anni di età di media, con caratteristiche clinico-patologiche simili ad altri disturbi epatici. È stato effettuato un trattamento di chelazione con D-penicillamina su 5 gatti; antiossidanti su altri 5 gatti e in 2 gatti si è ricorso al trattamento con basse dosi di zinco elementare. Tutti supportati con diete ad alto contenuto proteico e altri trattamenti di supporto epatico. Un gatto che ha ricevuto penicillamina ha sviluppato anemia emolitica risolta dopo l'interruzione; 3 gatti con alte concentrazioni epatiche di rame hanno invece sviluppato neoplasia epatocellulare, suggerendo che l'accumulo di rame nel fegato si accumula con processi primari e secondari. Tutti gli altri casi hanno avuto un trattamento a lungo termine (Center, Brandi, et al. 2014).

TRATTAMENTO DI ASCESSI EPATICI

Il trattamento per gli ascessi epatici unifocali di grandi dimensioni è il trattamento chirurgico con lobectomia epatica parziale o totale. In caso di peritonite sono indicati drenaggio addominale chirurgico, il drenaggio percutaneo ecoguidato di un ascesso solitario può risolvere o consentire la stabilizzazione fino all'esecuzione chirurgica. Il trattamento terapeutico prevede la somministrazione di una terapia antibiotica combinata ad ampio spettro (amoxicillina acido clavulanico, fluorochinolone, metronidazolo). È consigliato prima effettuare una colorazione Gram per fornire le indicazioni sul tipo di batterio ed eventualmente effettuare anche un antibiogramma (Day e Washabau 2013). Solitamente la prognosi è infausta soprattutto nei gatti, il tasso di sopravvivenza può essere migliore nel caso vengono riscontrati ascessi solitari (Bonagura e Twedt 2014).

TRATTAMENTO DELLA COLANGITE NEUTROFILICA

1) Fluidoterapia: Nei casi di colangite neutrofilica acuta con segni di sepsi o segni clinici gravi, deve essere fatta l'ospedalizzazione dell'animale con l'impostazione di una fluidoterapia adeguata. La fluidoterapia deve correggere le anomalie e gli squilibri elettrolitici rilevati, soprattutto ipokaliemia e ipofosfatemia. Sono necessarie anche frequenti rivalutazioni dei parametri.

2) Terapia antibiotica: previo antibiogramma, i gatti vanno trattati con terapia antibiotica per 4-6 settimane fino a 2 mesi. Si preferiscono quelli escreti in forma attiva tramite la bile e attivi nei confronti di coliformi intestinali (Quintavalla 2012) L'amoxicillina-acido clavulanico è una buona scelta empirica come antibiotico iniziale, alla dose 15-20 mg/kg per via orale ogni 8 ore, combinato a 8,75mg/kg sottocute ogni 24 ore (Boland e Beatty 2017). Nei casi in cui le colture non vengono eseguite o mentre si attendono i risultati fornire una copertura antibiotica ad ampio spettro, per batteri anaerobi e coliformi, che include, fluorochinolone e metronidazolo (enrofloxacin 2,5 mg/kg per via orale ogni 24 ore (Boland e Beatty 2017), metronidazolo 5-10 mg/kg per via orale ogni 12 ore). Dopo aver concluso il ciclo antibiotico si consiglia una rivalutazione dell'esame biliare.

3) Terapia di supporto:

- Antiemetici: maropitant, un NK-1 antagonista per il controllo del vomito, a 1mg/kg per via orale ogni 24 ore, sottocute, se è la disfunzione epatica è avanzata ridurre a 0,5 mg/kg ogni 24 ore; metoclopramide è utile per migliorare la motilità del gastro intestinale ma la sua azione antiemetica è discutibile nel gatto
- vitamina K1 se sono riscontrate anomalie coagulative o prima della biopsia 0,5-1,5 mg/kg sottocute o intramuscolo ogni 12 ore (Bonagura e Twedt 2014).

4) Terapia con coleretici ed epatoprotettori:

- L'acido ursodesossicolico, si tratta di un acido biliare sintetico simile all'acido colico, è un agente coleretico in quanto migliora la secrezione e il flusso biliare, ha una azione antinfiammatoria, immunomodulatore, ha carattere idrofilo, utile per rimuovere gli acidi biliari tossici (Di Natale 2022), è inoltre un epatoprotettore che lo rendono una scelta razionale per il trattamento della colangite, migliora il danno alle membrane cellulari causate dalla tossicità degli acidi biliari trattenuti. L'utilizzo è con dose di 10-15 mg/kg per via orale ogni 24 ore. Gli effetti collaterali nei gatti sono rari e di solito si limitano ad una lieve diarrea.
- Altri epatoprotettori vengono dati per le loro proprietà antiossidanti e per limitare il danno da radicali liberi, infatti alte concentrazioni di acidi biliari, accumulo di metalli pesanti e infiammazioni possono causare la formazione di radicali liberi nel fegato, con conseguente danno cellulare. Si utilizzano quindi vitamine E, SAME, silimarina vitamina C e fosfatidilcolina (Bonagura e Twedt 2014).

5) Altri supporti terapeutici: se è in corso una pancreatite, già diagnosticata, si possono utilizzare analgesici oppioidi per controllare il dolore, buprenorfina 0,05-0,1 mg/kg per via orale o sottocute ogni 8/12 ore, può essere anche somministrata per via sublinguale perchè ben assorbita attraverso le mucose vestibolari; per un controllo del dolore più duraturo si può utilizzare un cerotto di fentanyl da 25 µg/ora che raggiunge livelli ematici efficaci entro 12 ore nei gatti.

6) Supporto alimentare: il supporto alimentare è indispensabile nei gatti con disappetenza per non incorrere allo sviluppo di una lipidosi epatica, che, in uno studio recente, è stata riscontrata in un terzo dei soggetti con colangite (Clark, et al. 2011); fornire una dieta iperproteica per soggetti ospedalizzati felini come suggerito per il trattamento nella lipidosi epatica e se la situazione lo richiede procedere con l'inserimento di un sondino nasoesofageo.

La prognosi per la colangite neutrofilica normalmente è buona e guariscono completamente se viene trattata tempestivamente ed in modo appropriato. Si ipotizza che alcuni casi di forme croniche rappresentino la persistenza di infezioni di basso grado, nei gatti che non sono stati trattati adeguatamente (Nelson , et al. 2021).

TRATTAMENTO DELLA COLANGITE LINFOCITARIA

L'approccio terapeutico di felini con colangite linfocitaria, dovrebbe essere simile a quello descritto in precedenza per terapie di supporto e trattamento sintomatico delle sequele della malattia epatica. In letteratura la terapia è descritta come una combinazione di dosi immunosoppressive, antibiotici ed epatoprotettori fino a quando le attività degli enzimi epatici non tornano alla normalità (Hall, Williams e Kathrani 2019).

1) Terapia immunosoppressiva con corticosteroidi: prednisolone con 1-2 mg/kg per via orale ogni 24 ore. È il corticosteroide di scelta perché è ben assorbito nei gatti dopo la somministrazione orale. Prima di iniziare la terapia immunosoppressiva deve essere completata un'attenta valutazione del gatto per altre possibili cause di infiammazione. Il

dosaggio del prednisolone deve essere ridotto gradualmente dopo 4-6 settimane, ridurre del 50% ogni 2 settimane, fino a raggiungimento di 0,5 mg/kg ogni 24 ore, successivamente ogni 48 ore fino al termine della terapia o a lungo termine se necessario (Bonagura e Twedt 2014). Alcuni autori hanno evidenziato anche l'uso di clorambucile a 4mg/kg per via orale ogni 2 giorni. Ci sono rapporti in cui in casi gravi si utilizza il prednisolone in combinazione con clorambucile (Boland e Beatty 2017). I corticosteroidi tendano a migliorare le fasi di recrudescenza della malattia ma non portano alla completa scomparsa dei sintomi e la malattia spesso può ripresentarsi.

2) Terapia antibiotica: in attesa dei risultati di biopsia e aggiunti alla terapia con corticosteroidi (Bonagura e Twedt 2014) fino a che l'eziologia infettiva non viene esclusa. Amoxicillina- acido clavulanico si può somministrare allo scopo di curare eventualmente possibili infezioni sovrapposte, opportuno nelle prime settimane di terapia, 8,75mg/kg sottocute ogni 24 ore (Valtolina e Favier 2017).

3) Terapia di supporto:

- antiemetici se necessario; vitamina K se si evidenziano dubbi sull'emostasi a 0,5 mg/kg sottocute o intramuscolo ogni 12 ore per 3 giorni, alcuni autori somministra sempre vitamina K per 2-3 giorni a tutti i gatti prima di procedere con la biopsia epatica. In casi di forti disordini coagulativi fornire plasma fresco congelato per gestire sanguinamenti postbiopsici.
- Fluidoterapia: i casi con una sintomatologia acuta e/o coesistenza di altre malattie infiammatorie (triadite) si procede con l'ospedalizzazione e la fluidoterapia endovenosa (Marchetti 2015).

4) Terapia con coleretici ed epatoprotettori: l'acido ursodesossicolico (15 mg/kg per via orale ogni 24 ore) per le sue proprietà coleretiche, antinfiammatorie ed epatoprotettrici. modulare le riserve di acidi biliari e diminuire la loro tossicità. (Nelson , et al. 2021); si possono utilizzare anche altri antiossidanti quali la S-adenosilmetionina (SAME) a 20 mg/kg oppure 200-400 mg totali una volta al giorno a stomaco vuoto e la vitamina E approssimativamente 100 UI/die.

5) Supporto nutrizionale: durante il trattamento terapeutico, è indicata una dieta altamente digeribile. Si possono utilizzare le diete formulate per le malattie intestinali feline (quali Eukanuba feline intestinal; Royal Canin feline selected protein; o Hill's i/d) soprattutto in

concomitanza ad altre patologie infiammatorie. Se necessario, introdurre il sondino (Nelson , et al. 2021).

Durante tutto il trattamento terapeutico si raccomanda il monitoraggio dei valori sierici, soprattutto tempi di coagulazione, livelli di cobalamina e concentrazioni di lipasi pancreatiche. Dopo circa otto settimane è importante fare una rivalutazione con biopsia epatica per valutare la risposta del trattamento terapeutico (Steiner 2009).

Uno studio retrospettivo su 26 gatti ha suggerito che i gatti hanno avuto un tempo di sopravvivenza più lungo se somministrato da solo prednisolone, rispetto alla somministrazione di solo acido ursodesossicolico (Otte, Rothuizen, et al. 2014).

Quasi tutti i gatti che sopravvivono circa 1-2 mesi hanno buone possibilità di sopravvivenza nel lungo periodo, è necessario però ricordare che la fibrosi e la dilatazione dei dotti sono permanenti e questi gatti sono predisposti a sviluppare infezioni batteriche secondarie. Nonostante la terapia, la malattia può avere andamento ciclico, e può richiedere una gestione e monitoraggio per tutta la vita, in ogni caso, solo pochi gatti con colangite linfocitica muoiono a seguito di questa patologia. I pazienti che vanno incontro a prognosi infausta spesso sono soggetti a pancreatite concomitante e infiammazione intestinale (Clark, et al. 2011).

TERAPIA DISTOMATOSI EPATICA FELINA

La terapia di supporto deve essere adattata ad ogni singolo paziente. Attualmente, il trattamento più raccomandato è la somministrazione di praziquantel alla dose di 20 mg/kg sottocute ogni 24 ore per 3 giorni. È stata però segnalata una ripresa sporadica dell'eliminazione delle uova dopo il farmaco, suggerendo che non elimina completamente l'infezione, per questo motivo è stato raccomandato il proseguimento del trattamento ad intervalli di 12 settimane. La prognosi, per i soggetti gravemente colpiti, è infausta (Nelson , et al. 2021). Nella Tabella 11 vengono riassunti i principali farmaci da utilizzare in corso di colangite felina.

Tabella 11: schema con i principali farmaci utilizzati in corso di colangiti nel felino

Farmaco	Dose
Amoxicillina acido clavulanico	15-20 mg/kg PO BID-TID
Metronidazolo	5-10mg/kg IV o PO BID
Enrofloxacin	2,5 mg/kg
Buprenorfina	0,01-0,03 mg/kg IV, IM o sottolinguale QID-TID
Cloruro di potassio e glucosio	CRI IV 2-6mEq/d PO
Maropitant	1 mg/kg SC o PO SID
UDCA	10-15 mg/kg PO SID
SAMe	20-40mg/kg po SID
Silibina	20-50mg/kg PO SID
Prednisolone	1 mg/kg SID IV/PO
Praziquantel	10-25 mg/kg SC o PO SID per 3-5 gg

TRATTAMENTO DELL'OSTRUZIONE DELLE VIE BILIARI EXTRAEPATICHE

Il trattamento varia in funzione della causa sottostante di EBDO e del fatto che l'ostruzione sia completa o solo parziale. Si utilizza una terapia di supporto come in altre malattie biliari.

- 1) Fluidoterapia in pazienti disidratati e con squilibri elettrolitici
- 2) Antiemetici in caso di vomito (maropitant)

3) Trattamento antibiotico in corso di infezioni

4) Trattamento analgesico per il dolore da ostruzione

5) Terapia anticoagulante: la vitamina K è una vitamina che viene riassorbita con i grassi, per cui il ridotto assorbimento di questi può portare ad un deficit di vitamina K; in casi gravi plasma fresco congelato (Di Natale 2022).

6) Supporto nutrizionale, se necessario sondino naso esofageo.

Se le feci non sono acoliche e si dimostra che esiste un flusso di bile verso il duodeno, i gatti possono essere gestiti dal punto di vista medico usando coleretici (acido ursodesossicolico, 15 mg/kg po ogni 24 ore) e antiossidanti come S-adenosilmetionina (20 mg/kg oppure 200-400 mg/die a stomaco vuoto) per proteggere gli epatociti dai danni ossidativi indotti dalla bile (Bonagura e Twedt 2014).

Se invece le feci sono alcoliche con segni di ostruzione totale e la sintomatologia non migliora è indicata la terapia chirurgica (Hall, Williams e Kathrani 2019). Alcuni autori evitano di usare l'acido ursodesossicolico quando è incorso un'ostruzione del dotto biliare temendo che l'acido ursodesossicolico possa peggiorare il danno o potenziare la rottura dei dotti o della cistifellea per l'azione coleretica del farmaco. Questa teoria però non ha studi sperimentali di supporto. È stato effettuato uno studio su ratti con ostruzione chirurgica del dotto biliare comune, alcuni sono stati trattati con placebo e altri con acido ursodesossicolico; lo studio ha dimostrato che i ratti trattati con l'acido avevano meno danno epatocellulare rispetto al gruppo a cui era stato somministrato placebo (Bonagura e Twedt 2014).

7) Terapia chirurgica: la chirurgia delle grandi vie biliari comporta, nel gatto alta mortalità. Le tecniche più indicate sono la sfinterotomia, la colecistectomia, l'inserimento di uno stent o deviazione biliare (colecistocolocostomia, coledocoduodenostomia, colecistodigiunostomia). Durante la chirurgia biliare nei gatti si può sviluppare una profonda ipotensione intraoperatoria per una ridotta contrattilità miocardica; deve essere quindi effettuata in tempi rapidi e segue una gestione medica a lungo termine. Quando la bile diventa di consistenza fangosa e densa può seguire un'ostruzione e ciò richiede un lavaggio vigoroso del sistema biliare extraepatico. Durante la chirurgia si apre la cistifellea e si effettua un lavaggio anterogrado lungo il dotto biliare comune, a volte è anche necessario

aprire il duodeno e lavare in maniera retrograda dalla papilla duodenale (Bonagura e Twedt 2014).

La prognosi, in caso di ostruzione parziale, è buona con la sola terapia medica, la chirurgia invece può non essere necessaria in tutti i casi (Otte, Penning e Rothuizen 2017).

TERAPIA IN CORSO DI TRIADITE

Stabilizzare il paziente fornendo una terapia di supporto con fluidi, antiemetici, analgesici per il dolore (buprenorfina o fentanyl). Terapia antibiotica con amoxicillina acido clavulanico, cefalosporine, fluorochinolone, metronidazolo. In caso di confermate epatopatie ed enteriti utilizzare prednisolone o clorambucile (Simpson 2015).

TRATTAMENTO DELLO SHUNT PORTOSISTEMICO CONGENITO FELINO

Se il candidato ha i presupposti per un intervento, il trattamento definitivo per lo shunt porto sistemico congenito nei gatti è rappresentato dalla legatura chirurgica completa o parziale del vaso anomalo, con legatura in seta, chellophane o anelli di ameroide. I gatti più anziani con età superiore ai cinque anni o gli esemplari con segni neurologici gravi possono essere ad alto rischio di un esito sfavorevole; si devono perciò trattare con terapia medica per correggere i sintomi, terapia raccomandata anche in attesa di legatura chirurgica. La terapia medica prevede: una gestione della dieta ad alta digeribilità (la carenza di arginina predispone ulteriormente all'iperammoniemia), uso di antibiotici (amoxicillina 15-20 mg/kg po ogni 8 ore) e lattulosio (2,5-5 mL PO ogni 8 ore) per i sintomi di encefalopatia epatica (Day e Washabau 2013). Nei gatti il tasso di successo della chirurgia è minore rispetto ai cani e solo la metà va incontro ad un recupero. Presso l'università di Parma nel 2012 è stato trattato dal prof. Bianchi un caso di shunt portosistemico congenito in un gatto risolto con terapia medica e con risoluzione quasi completa dei problemi neurologici che si erano sviluppati (Callegari e Bianchi 2012).

TRATTAMENTO DELLE NEOPLASIE FELINE

Nelle neoplasie epatiche la terapia è principalmente chirurgica con la rimozione delle masse neoplastiche. L'opzione chirurgica è consigliata in caso di neoplasie benigne come l'adenoma biliare (Nelson , et al. 2021), in questi casi la prognosi è buona. La resezione chirurgica di una neoplasia epatobiliare primaria viene eseguita solo se confinata in un solo lobo epatico e senza metastatizzazione (Day e Washabau 2013). La radioterapia non è consigliata in quanto il tessuto epatico normale è molto sensibile alle radiazioni e solitamente i tumori epatici primari rispondono scarsamente alla chemioterapia.

NUOVI APPROCCI TERAPEUTICI

Le malattie del fegato nel gatto sono un problema comune in questa specie che richiede un'attenta considerazione del disturbo che si presenta. Spesso non è identificabile la causa scatenante nelle epatopatie, in relazione anche alle caratteristiche fisiologiche compensatorie del fegato. La maggior parte dei danni acuti epatici non vengono diagnosticati poiché asintomatici o subclinici (Marchetti 2015). Un'attenta anamnesi, reperti clinico-patologici, risultati dell'imaging, citologia e istopatologia servono per poter fornire un accurato piano diagnostico e terapeutico. Tuttavia, per molte malattie del fegato, non è ancora disponibile un iter terapeutico specifico e viene utilizzata contemporaneamente una terapia di supporto volta a risolvere diversi segni clinici, associata ad una terapia con epatoprotettori e sostanze antiossidanti volte ad aiutare il recupero del fegato dall'insulto.

Gli epatoprotettori comprendono un gruppo vario di composti che può proteggere gli epatociti dal danno causato dai radicali liberi, sali biliari, farmaci, tossine ambientali e altri insulti. Nella specie felina sono raccomandati in patologie infiammatorie come le colicistiti e disturbi metabolici della lipidosi epatica (Webster e Cooper 2009).

Le principali sostanze utilizzate sono quelle descritte nei capitoli precedenti e qui riassunte:

- S-adenosil-L-metionina (SAME): è un intermedio metabolico che rappresenta un indiretto precursore del glutatione, sostanza prodotta dal fegato con azione antiossidante. La SAME incrementa la fluidità delle membrane plasmatiche degli epatociti e accentua il flusso biliare migliorando la funzione di membrana della pompa Na/K. Può anche accentuare la coniugazione di sali biliari con la taurina e viene metabolizzata a sostanze necessarie per la riparazione degli epatociti. La somministrazione fa regredire il danno mitocondriale epatico e nei gatti si è dimostrata in grado di migliorare la deplezione epatica di glutatione (Sartor e Trepainer 2004).
- Vitamina E: è un potente antiossidante e svolge un'azione protettiva nei confronti dei danni ossidanti indotto dai sali biliari. La vitamina E è stata anche associata a normalizzazione dei livelli di ALT. Nelle malattie da accumulo di rame si osserva anche una deplezione della vitamina i cui livelli sono diminuiti nella colestasi

cronica, l'integrazione quindi è stata raccomandata come terapia empirica per le epatopatie infiammatorie negli animali. Gli effetti collaterali della vitamina e negli animali sono minimi tranne in casi di un imponente sovradosaggio o di impiego per errore di integratori contenenti selenio (Webster e Cooper 2009).

- Silimarina: è un estratto dei semi di cardo mariano utilizzato da tempo per il trattamento dei disordini epatici negli uomini. Si ritiene che sia dotata di capacità antiossidanti esercitate attraverso l'eliminazione di specie reattive dell'ossigeno e abbia effetti antinfiammatori. Nel corso di uno studio sperimentale la silimarina si è dimostrata in grado di proteggere da epatotossicità da funghi. Negli animali gli effetti collaterali non sono stati caratterizzati finora e non ci sono contro indicazioni note (Sartor e Trepainer 2004).
- L-carnitina: è un cofattore essenziale che media il trasferimento degli acidi grassi a catena lunga attraverso la membrana mitocondriale interna per l'ossidazione, in modo da formare frammenti di Acetil coenzima A. La carnitina viene sintetizzata nel fegato ed una sua carenza può portare all'accumulo di metaboliti tossici che compromettono la funzionalità mitocondriale. Può accentuare l'eliminazione dell'ammoniaca e prevenire l'encefalopatia da ammoniaca nel trattamento della lipidosi epatica felina.
- La taurina: è un prodotto terminale del metabolismo degli aminoacidi solforati, derivata dalla metionina e dalla cisteina ed è un principio nutritivo essenziale nel gatto. Gli acidi biliari vengono preferenzialmente coniugati con essa e un pool adeguato di taurina consente di ottimizzare il flusso della bile. L'impiego di taurina è raccomandato nei soggetti con lipidosi epatica e colestasi. Non esistono effetti collaterali o controindicazioni note.
- Acido ursodesossicolico: nella colestasi, la compromissione della secrezione biliare degli acidi biliari tossici provoca il loro accumulo nel parenchima epatico e può contribuire alla conseguente insufficienza epatica. L'acido ursodesossicolico è un acido biliare idrofilo (deriva dall'acido colico) che compete con altri acidi biliari per l'assorbimento nell'ileo e sposta il profilo degli acidi biliari a favore delle forme meno tossiche. È dotato di proprietà coleretiche e può ridurre il danno epatocellulare, è inoltre un antinfiammatorio, può modulare la risposta immunitaria e può agire indirettamente come antiossidante prevenendo la perossidazione indotta dagli acidi biliari. È stato suggerito in medicina veterinaria per i pazienti con epatite cronica e

fibrosi, colangioepatite ed altri disordini. Gli effetti collaterali dell'acido ursodesossicolico sono rari nel cane nel gatto, nell'uomo sono stati segnalati solo problemi gastroenterici (Sartor e Trepainer 2004).

PROPOSTE TERAPEUTICHE

A causa di cambiamenti nella dieta e nello stile di vita, l'incidenza dell'obesità nei gatti correlata alla lipidosi epatica sono in aumento in tutto il mondo. I gatti sono particolarmente sensibili perché quando smettono di mangiare e perdono rapidamente peso, le riserve di grasso nel tessuto adiposo vengono scomposte in acidi grassi liberi e trasportati attraverso il sangue al fegato, dove si accumulano sotto forma di trigliceridi e gocce lipidiche all'interno degli epatociti. Il trattamento principale è un trattamento di supporto che consiste nel correggere gli squilibri elettrolitici utilizzando una terapia fluida e si interviene sul bilancio energetico negativo alimentando il paziente.

Nel 2019 presso una Università dei Paesi Bassi è stato studiato un modello in vitro per il trattamento farmacologico della lipidosi epatica nei gatti. Sono stati prelevati organoidi epatici felini post mortem di 6 gatti. A tutti i campioni sono stati aggiunti acido oleico e acido palmitico che ha comportato l'accumulo di TAG (triacilglicerolo) e gocce lipidiche per simulare l'induzione alla lipidosi. L'accumulo di TAG era superiore di 4 volte dopo 24 ore di incubazione con gli acidi grassi aggiuntivi. Successivamente in 3 su 6 campioni sono stati aggiunti 2 nuovi farmaci in fase sperimentali per cercare di ridurre la quantità di grassi nelle lipidosi feline. I farmaci usati sono: **AICAR** un analogo dell'adenosina monofosfato (AMP) che fungeva da attivatore di AMP chinasi e **T863**, un inibitore della diacilglicerolo O-aciltransferasi. Gli enzimi che catalizzano la fase finale della formazione di triacilglicerolo sono infatti: diacilglicerolo e Acil-CoA. Il trattamento con AICAR ha ridotto l'accumulo di TAG del 45% e il trattamento con T863 ha ridotto l'accumulo del 52%. Il sistema organoide epatico felino è stato quindi utilizzato con successo per identificare nuovi potenziali farmaci utili nel trattamento di gatti che sviluppano lipidosi epatica (Haaker, et al. 2019).

Da qualche anno è stato introdotto in commercio un farmaco per uso veterinario contenente come principio attivo **acido mefepronico** con una composizione qualitativa e quantitativa di acido 2-metil-2-fenossi-propionico 100mg/ml pari a 2 metil-2-fenossipropionato sodico 112,2 mg/ml con nome commerciale chiamato Hepagen. È un farmaco con soluzione acquosa iniettabile al 10%, destinato all'uso principalmente per la somministrazione in grossi animali come bovine, cavalli, maiali, pecore e capre e utilizzato in casi di problemi digestivi, occlusione del rumine, enterotossitemia, chetosi, rigonfiamento del rumine, insufficienza epatica. Il metodo di somministrazione per via intramuscolare profonda, intraperitoneale o endovenosa lenta alla dose di 10 mg/kg peso vivo e la dose può essere ripetuta ogni 24 ore.

Fin dai primi studi si è dimostrato che l'acido mefepronico ha attività coleretica positiva nel ratto e nel cane. L'azione farmacodinamica primaria può essere simile ad altre sostanze chimiche coleretiche, come l'acido ciclossilico e la clanobutina, che stimolano la secrezione di bilirubina e acidi biliari all'interno del fegato e migliorano il metabolismo del colesterolo. È caratterizzato da un'azione elettiva sulla ghiandola epatica con aumento della secrezione biliare, e conseguente attività favorevole allo svolgimento delle funzioni digestive. Esplica anche la funzione di stimolo secretorio agendo direttamente sul sistema ghiandolare senza causare eccitazione o depressione del sistema nervoso centrale e/o autonomo. Per la sua attività coleretica il prodotto è indicato nel trattamento delle malattie caratterizzate o accompagnate da insufficienza epatica. Nei cani, l'utilizzo di Hepagen è indicato nelle indigestioni, intossicazioni alimentari, chetosi (acetonemia), inappetenza, meteorismo, insufficienza epatica; è un coadiuvante nel trattamento specifico delle parassitosi gastrointestinali, ed è indicato in cani con insufficienza epatica, marcato ittero e un coadiuvante nei casi di leptospirosi e cimurro. Somministrato per via parenterale, il prodotto viene rapidamente assorbito ed eliminato attraverso urine e feci. Non sono noti gli effetti secondari alle dosi prescritte. Non è riscontrata nessuna interazione con gli altri medicinali veterinari e non sono riportati i sintomi con un sovradosaggio. Si può utilizzare anche durante la gravidanza e l'allattamento Il prodotto non è miscelabile con i sali di calcio e in assenza di altri studi di compatibilità, è necessario non miscelare con altri medicinali veterinari.

In uno studio del 1998 erano stati somministrati alte dosi di 2 metil-2-fenossipropionato sodico a dei ratti, pari a 250 mg/kg peso vivo e hanno dimostrato una azione stimolante

sull'attività rigenerativa del fegato, comparabile ad altri fenossiacidi (EMA 1998), sono stati eseguiti successivamente diversi studi per valutarne le diverse funzionalità.

L'acido mefepronico è stato studiato principalmente sulla vacca da latte, la quale attraversa un periodo critico di transizione pre e post partum, dovuto alle grandi richieste energetiche, sia per il parto che per la preparazione alla lattazione. Si ha quindi una mobilitazione del tessuto adiposo, gli acidi grassi a catena lunga vanno in circolo come acidi grassi non esterificati (NEFA). L'eccessiva lipomobilizzazione può comportare un accumulo di trigliceridi a livello epatico, sviluppando steatosi e altre patologie quali la chetosi e la dislocazione abomasale. È stato riscontrato che nel metabolismo lipidico sono coinvolti alcuni geni la cui azione è modulata dai PPARs (*peroxisome proliferators activated receptor*), che appartengono alla famiglia dei recettori nucleari e vengono espressi nei tessuti dove c'è un elevato catabolismo lipidico. Si è dimostrato che sono attivati da numerosi agonisti tra i quali l'acido mefepronico che promuove la β -ossidazione perossisomiale e la gluconeogenesi epatica. Hepagen viene utilizzato nelle bovine da latte per il trattamento specifico della chetosi e della sindrome della vacca grassa (dovuto ad uno sbilanciamento dietetico in preparazione alla lattazione) e sono stati evidenziati che nella vacca i problemi epatici e riproduttori possono essere correlati. In uno studio recente si è voluto dimostrare l'efficacia dell'acido mefepronico nel supportare la funzionalità epatica e metabolica nelle performance della bovina da latte. È stato previsto un protocollo di somministrazione di 50 ml (5g) di acido mefepronico a distanza di 3 e 5 giorni. Dopo diverse somministrazioni il trattamento ha stimolato la secrezione di insulina e aumento dell'attività metabolica dell'organismo, a livello epatico si evidenziava la progressiva e lenta diminuzione del contenuto lipidico e l'incremento del glicogeno, correlato ad una maggiore espressione dei recettori. I parametri riproduttivi della bovina sembrano essere correlati al miglioramento della funzionalità epatica, con un aumento della funzionalità ovarica e una riduzione delle patologie nel post partum. Gli autori hanno concluso quindi che l'acido mefepronico è un ottimo farmaco per migliorare la funzionalità epatica nella bovina stimolando il metabolismo e i parametri riproduttivi post partum, nonché nella diminuzione della steatosi epatica, stimolando la risoluzione di chetosi e disturbi metabolici frequenti nelle vacche da latte (Rizzo, et al. 2014).

Un altro studio sull'effetto terapeutico dell'acido mefepronico è stato studiato in ratti con una steatosi epatica indotta sperimentalmente da una miscela di tetracloruro di carbonio e paraffina. Sono stati suddivisi diversi gruppi: in alcuni è stata utilizzata soluzione salina come formula placebo, in un altro gruppo l'utilizzo della miscela combinata con l'acido mefepronico, nell'ultimo il farmaco è stato somministrato continuamente 7 giorni dopo l'induzione della steatosi epatica. Sono stati eseguiti i campioni istopatologici e parametri ematici, che mostravano steatosi epatica e avanzata fibrosi portale di diversi gradi. Nell'ultimo gruppo trattato è stata osservata un minore grado di danni epatici, i risultati hanno quindi indicato che l'acido mefepronico ha avuto un effetto protettivo, limitante e terapeutico nei giorni successivi ad una steatosi epatica indotta. All luce di questi dati si conclude che l'uso di acido 2-metil-2-fenossi-propionico abbia un beneficio sul metabolismo epatico e un beneficio sul trattamento della steatosi (Gumus, Sennazli e Bakirel 2013).

Un altro studio sperimentale sull'acido 2-metil-2-fenossi-propionico è stato condotto su ovini; sono stati confrontati gli effetti del molibdato di ammonio e dell'acido 2-metil-2-fenossi-propionico sulle funzioni epatiche nell'avvelenamento da rame negli ovini. Sono stati presi in considerazione due gruppi di animali, al primo è stato somministrato solo molibdato di ammonio, mentre al secondo gruppo è stato somministrato molibdato di ammonio e acido 2-metil-2-fenossi-propionico. Gli ovini erano tutti giovani compresi tra i 6 e 9 mesi. E sono stati trattati tutti con molibdato di ammonio a 1,34mg/kg due volte con un intervallo di una settimana. Ad un solo gruppo è stato somministrato acido 2-metil-2-fenossi-propionico a 10mg/kg una volta al giorno per via intramuscolare per 3 giorni. Dopo aver confrontato i profili biochimici degli animali, sono stati evidenziate sostanziali diminuzioni dei livelli di AST e GGT nel gruppo trattato con acido 2-metil-2-fenossi-propionico. Lo studio ha quindi concluso che il farmaco ha effetti benefici sulle funzioni epatiche da avvelenamento da rame negli ovini, dovuto probabilmente alla eliminazione di rame per le proprietà coleretiche dell'acido, o per una diminuzione della perossidazione lipidica negli epatociti (Mecitoglu, et al. 2017).

Riguardo all'acido mefepronico è stato condotto un altro importante studio presso l'Università di Parma dal prof. Quintavalla, sull'uso del farmaco in cani con un sospetto di malattia epatica, dimostrando che il farmaco è associato ad una diminuzione degli enzimi epatici sierici. Sono stati presi in considerazione due gruppi distinti di cani, tutti con sospetta epatopatia e tutti i cani avevano valori degli enzimi epatici alterati di almeno 4 volte, ma

risultavano clinicamente asintomatici. Il primo gruppo è stato trattato con una terapia convenzionale di supporto per epatopatie costituita da acido ursodesossicolico 10 mg/kg PO SID per 45 giorni. Il secondo gruppo invece, è stato trattato con acido mefepronico per via sottocutanea a 10 mg/kg per sette giorni. Dopo aver eseguito gli esami biochimici ed ecografici, i campioni plasmatici hanno riscontrato che il gruppo dove era stato fornito acido mefepronico ha avuto una diminuzione più rapida delle attività degli enzimi epatici rispetto al gruppo trattato con acido ursodesossicolico. È stato dimostrato quindi che l'acido mefepronico potrebbe essere un valido trattamento per cani in corso di epatopatia (Quintavalla, Ramoni, et al. 2021).

Attualmente, non ci sono molte altre informazioni sull'acido mefepronico, il farmaco Hepagen in commercio è brevettato solo per l'uso di bovini, equini, suini, ovini e cani. Sulla specie felina non sono ancora stati condotti studi sperimentali sui benefici del farmaco. Alla luce però, di quanto dimostrato in questi studi l'acido mefepronico può essere considerata una valida alternativa di supporto terapeutico per la diagnosi di lipidosi epatica nel gatto o in corso di epatopatie con eziologia sconosciuta. L'utilizzo quindi di acido 2-metil-2-fenossi-propionico in caso di epatopatia feline può essere spunto per studi futuri, per condurre studi clinici e indagare il trattamento della lipidosi epatica feline, una patologia molto frequente e in forte aumento. Verificare quindi come l'attività coleretica del farmaco e l'attività dei recettori nucleari PPARs vengano indotti a promuovere il metabolismo lipidico in questa specie, ed eventualmente prendere in considerazione l'inserimento del farmaco come terapia supplementare di supporto in malattie epatiche feline quali: lipidosi epatica, colangiti e triaditi.

ESPERIENZA PERSONALE SULL'USO DI ACIDO MEFEPRONICO

L'acido mefepronico, noto anche come acido-2-metil-fenossi-propionico, come sale sodico trova impiego nel trattamento degli stati di sofferenza epatica degli animali da reddito e solo recentemente è commercializzato anche per il cane.

Vengono di seguito riportati due casi clinici che sono stati trattati con acido mefepronico (Hepagen 100 mg/ml)

Caso 1: Sophie, gatto, femmina, sterilizzata di 9 anni, il gatto vive in casa (indoor) ed esce sporadicamente, profilassi vaccinale annuale e trattamento parassitario in regola.

Dopo una insolita assenza di 2 giorni, la proprietaria decide di fare una visita di controllo ed in concomitanza effettuare il richiamo vaccinale annuale.

All'esame obiettivo l'animale sta bene, normopeso, mucose rosee, nessuna presenza di ittero. Sono stati effettuati degli esami del sangue di controllo con i seguenti parametri:

Esame	Referti	Range di riferimento	
Eritrociti	8,19	5,65 - 8,87 M/ μ L	
Ematocrito	55,5	37,3 - 61,7 %	
Emoglobina	19,2	13,1 - 20,5 g/dL	
MCV	67,8	61,6 - 73,5 fL	
MCH	23,4	21,2 - 25,9 pg	
MCHC	34,6	32,0 - 37,9 g/dL	
RDW	18,5	13,6 - 21,7 %	
% Reticolociti	1,2	%	
Reticolociti	99,1	10,0 - 110,0 K/ μ L	
Emoglobina reticulocitaria	27,7	22,3 - 29,6 pg	
Leucociti	11,46	5,05 - 16,76 K/ μ L	
% Neutrofili segmentati	72,8	%	
% Linfociti	18,7	%	
% Monociti	4,5	%	
% Eosinofili	3,7	%	
% Basofili	0,3	%	
Neutrofili segmentati	8,35	2,95 - 11,64 K/ μ L	
Linfociti	2,14	1,05 - 5,10 K/ μ L	
Monociti	0,52	0,16 - 1,12 K/ μ L	
Eosinofili	0,42	0,06 - 1,23 K/ μ L	
Basofili	0,03	0,00 - 0,10 K/ μ L	
Piastrine	263	148 - 484 K/ μ L	
PDW	16,7	9,1 - 19,4 fL	

Chimica Clinica



04/05/22

5:57




Esame	Referti	Range di riferimento	
Glucosio	103	74 - 143 mg/dL	
Creatinina	1,2	0,5 - 1,8 mg/dL	
Urea-N (BUN)	21	7 - 27 mg/dL	
Rapporto BUN/creatinina	18		
Proteine totali	7,7	5,2 - 8,2 g/dL	
Albumina	3,3	2,3 - 4,0 g/dL	
Globuline	4,4	2,5 - 4,5 g/dL	
Rapporto albumina / globuline	0,8		
ALT	127	10 - 125 U/L	H
ALP	277	23 - 212 U/L	H

L'esame emocromocitometrico risulta nella norma, all'esame biochimico è stata invece ritrovata una attività enzimatica epatica leggermente in aumento. È stato effettuato un esame ecografico dell'addome con nessuna anomalia riscontrata, tutti gli organi addominali non presentano alcuna megalia.

È stato somministrato Hepagen con dosaggio 10mg/kg via intramuscolo, la proprietaria è stata fatta tornare l'indomani per ripetere una seconda somministrazione.

È stato consigliato di ritornare presso la struttura veterinaria per ripetere gli esami dopo circa 1 mese.

Chimica Clinica

14/07/22		04/05/22		06/10/21	
5:20		5:57		6:22	
Esame	Referti	Range di riferimento			
ALT	31	10 - 125 U/L		127	32
AST	30	0 - 50 U/L			22
ALP	132	23 - 212 U/L		277	

I parametri enzimatici sono tornati dentro gli intervalli e non si sono evidenziati ulteriori anomalie all'esame obiettivo generale. Una possibile causa dei rialzi enzimatici epatici è forse correlata all'esposizione di qualche agente tossico ambientale durante la permanenza fuori dall'ambiente abitativo.

Caso 2: Penelope, gatta, femmina, 9 anni. La visita clinica avviene in quanto riferito dalla proprietaria che l'animale appare più letargico del solito, ma mantiene il normale appetito. Alla visita clinica si evidenzia subittero a livello del padiglione auricolare. Si eseguono i seguenti esami:

Chimica Clinica



16/04/19



10:23

Esame	Referti	Range di riferimento	
Glucosio	153	74 - 159 mg/dL	
Creatinina	0,8	0,8 - 2,4 mg/dL	
Urea-N (BUN)	20	16 - 36 mg/dL	
Rapporto BUN/creatinina	25		
ALT	89	12 - 130 U/L	
AST	108	0 - 48 U/L	H
ALP	16	14 - 111 U/L	
Bilirubina (totale)	2,2	0,0 - 0,9 mg/dL	H
Lipasi	248	100 - 1.400 U/L	

Gli esami dell'emocromo risultano normali e anche il livello di disidratazione è regolare. Risulta evidente un rialzo dell'AST e iperbilirubinemia. All'esame ecografico si rileva la struttura epatica con ecogenicità nella norma, si evidenzia però un aumento di iperecogenicità a livello pancreatico e maggiore densità dei tessuti che lo accompagnano. È probabile una condizione infiammatoria pancreatica. È stato effettuato uno Snap Test fPL per individuare anomalie nella lipasi pancreatica specifica, che risultava però con valori normali.

Si è suggerito quindi una terapia con Hepagen a 10mg/kg continuativa per 5 giorni. Successivamente si sono ripetuti gli esami biochimici.

Chimica Clinica

10/05/19		5:17		16/04/19		10:23	
Esame	Referti	Range di riferimento					
AST	5	0 - 48 U/L					108
Bilirubina (totale)	0,2	0,0 - 0,9 mg/dL					2,2

I valori enzimatici epatici si sono ristabiliti, anche l'ittero non è più evidente e la bilirubina è a livelli fisiologici. Anche all'esame ecografico gli organi appaiono di normale densità. La causa di questo innalzamento dei livelli enzimatici può essere stato a causa di una compressione a livello del coledoco per una infiammazione pancreatica. Utilizzando quindi un agente epatoprotettore con proprietà coleretiche i parametri sono diminuiti, suggerendo quindi la loro funzionalità durante il trattamento.

CONCLUSIONI

I segni clinici delle epatopatie feline sono a volte aspecifici tant'è che la manifestazione patologica appare spesso in forma subclinica. La diagnosi delle epatopatie rappresenta pertanto per il clinico una vera e propria sfida. Negli ultimi anni si sono aggiunti ai classici esami di laboratorio e di diagnostica per immagini, nuovi marker di epatopatia che in un prossimo futuro potranno essere utilizzati anche nel gatto e contribuire così ad emettere un prognostico il più corretto possibile ed indirizzando il clinico nell'attuare un protocollo terapeutico mirato. La mia esperienza sull'impiego dell'acido mifepronico nel gatto, seppur limitata, evidenzia che tale principio attivo può trovare validità nel trattamento delle epatopatie feline, specialmente quelle a carattere acuto, ed è meritevole di ulteriori approfondimenti.

Bibliografia

- Agnew, W., e R. Korman. «Pharmacological appetite stimulation: rational choices in the inappetent cat.» *Journal of Feline and Medicine Surgery*, DOI: 10.1177/1098612X14545273 settembre 2014: 749-756.
- Aguggini, G., et al. *Fisiologia degli Animali Domestici con elementi di Etologia*. 2th edition Utet, 2008.
- Akraa, Ghanem, e Elgezery. «Hepatosonography and Computed Tomography in Feline.» *Benha Veterinary Medical Journal*, 2015.
- Amstrong, J., e G. Blanchard. «Hepatic Lipidosis in Cats.» *Veterinary Clinical of Small Animal* , 2009: 599-616 doi:10.1016/j.cvsm.2009.03.003.
- Avizeh, R., H. Najafzadeh, M. Razijalali, e M. Shirali. «Evaluation of prophylactic and therapeutic effects of silymarin and N-acetylcysteine in acetaminophen-induced hepatotoxicity in cats.» *ournal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 33(1), doi.org/10.1111/j.1365-2885.2009.01100.x, 2010: 95-99.
- Barone. *Anatomia Comparata Dei Mammiferi Domestici 3°vol*. Edagricole, 2006.
- Beatty, J., et al. «A Novel Hepadnavirus Identified in a Immunocompromised Domestic Cat in Australia.» *Viruses Journal*, 2018: 269.
- Bilancione, M. *Farmina Chanel*. 11 Giugno 2008.
http://www.farminachannel.com/stampa_articolo.php?articolo=692.
- Blanchard, G., M.P. Bernard, F. Milliat, e C. Lutton. «Dietary L carnitine supplementation in obese cats alters carnitine metabolism and decreases ketosis during fasting and induced hepatic lipidosis.» *Journal Nutrition*, 2002: DOI: 10.1093/jn/132.2.204.
- Boland, L., e J. Beatty. «Feline Cholangitis.» *Veterinary Clinical Small Animals*, 2017: 703-724 <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.11.015>.
- Bonagura, J.D., e D.C. Twedt. *Kirk's Current Vetrinary Therapy XV*. Elsevier Saunders, 2014.

- Callegari, e Bianchi. «Shunt portosistemico congenito in un gatto.» *La rassegna di medicina felina*, 2012: 23-25.
- Capozza, et al. «A longitudinal observational study in two cats naturally infected with hepadnavirus.» *Veterinary Microbiology*, gennaio 2022: DOI: 10.1016/j.vetmic.2021.108999.
- Case, Daristole, Hayek, e Raasch. *Canine an Feline Nutrition - a ressource companion animal professionals*. Elsevier pagine 431-435, 2011.
- Center, S.A. «Interpretation of Liver Enzymes.» *Veterinary Clinics Small Animals Practice*, 2007.
- Center, S.A., H. Brandi, J. Randolph, S. Warner, K. Hazelwood, e A.M. Chiappella. «Presumed primary and secondary hepatic copper accumulation in cats.» *Journal American Veterinary Medicine Association*, gennaio 2014: 68-77 DOI: 10.2460/javma.244.1.68.
- Center, S.A., J. Randdolph, K. Warner, J. Flanders, e J. Harvery. «Clinical features, concurrent disorders, and survival time in cats with suppurative cholangities-cholangiohepatitis syndrome.» *The Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2022.
- Center, S.A., K.L Warner, J. Randolph, G.D. Sunvold, e J.R. Vickers. «Influence of dietary supplementation with l-carnitine on metabolic rate, fatty acid oxidation, body condition, and weight loss in overweight cats.» *American Journal of Veterinary Research*, 2012.
- Chapman, S., e R. Hostutler. «A laboratory Diagnostic Approach to hepatobiliary diseas in small animals.» *Veterinary Clinics Small Animals Practice*, 2013.
- Clark, J., J. Haddad, D. Brown, M. Morgan, T. Van Winkle, e M.P. Rondeau. «Feline cholangitis: a necropsy study of 44 cats (1986-2008).» *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 2011: doi: 10.1016/j.jfms.2011.05.002.
- Daumas, C., e M. Menard. «Sindrome da rialimentazione nel trattamento di una lipidosi epatica in un gatto.» *Summa: Animali da Compagnia*, 2022.

- Davenport, G.M. «Nutrire il gatto da carnivoro.» *AIVPA*, Marzo 2007: 21-28.
- Day, M., e R. Washabau. *Canine and Feline Gastroenterology*. Elsevier Saunders, 2013.
- Di Maggio, R. *La Cincia*. 18 settembre 2018. <https://www.lacincia.it/index-18-09-2018.php>.
- Di Natale, A. «EHBDO ed epatopatie da rame: cosa bisogna sapere? Masterclass di Medicina interna del XVI congresso nazionale UNISVET.» *La Settimana Veterinaria*, 16 marzo 2022: 16-19.
- Dirceu, G., A. Raiza, C. Leodil, e E. Peirera. «Feline platynosomiasis: analysis of the association of infection levels with pathological and biochemical findings.» *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinaria*, marzo 2016: doi: 10.1590/S198429612017009.
- Dissanayaka, M., A. Thillini, e S. Duluri. «Hepatic trematode *Platynosomum* sp. (*Dicrocoeliidae*) from a domestic cat in Colombo, Sri Lanka: Case report and molecular identification.» *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports.*, settembre 2022: DOI: 10.1016/j.vprsr.2022.100762.
- Dongmei Cui, M.S., et al. *Atlante di istologia con correlazioni funzionali e cliniche*. Piccin, 2012.
- Edwards, M. «Feline Cholangiohepatitis.» *Compendium*, 2004: 855-862.
- Eisert, R. «Hypercarnivory and the brain: protein requirements of cats reconsidered.» *Journal of Comparative Physiology B*, 2011: 1-7.
- EMA. «2 metil-2-fenossipropionato sodico.» *Agenzia Europea per la valutazione dei farmaci, unità di valutazione dei medicinali veterinari*, 1998.
- Ettinger, S.J., E.C. Feldman, e E. Cotè. *Textbook of Veterinary Internal Medicine; Disease of the dog and the cat*. Elsevier 8th edition, 2017.
- Fielder, S. *Serum Biochemical Analysis Reference Ranges*. 2022. <https://www.msdsvetmanual.com/special-subjects/reference-guides/serum-biochemical-analysis-reference-ranges?autoredirectid=19885>.

- Fitzpatrick, Quimby, Benson, Ramirez, e Sieberg. «In vivo and in vitro assessment of mirtazapine pharmacokinetics in cats with liver diseases.» *Journal Veterinary Internal Medicine*, 2018: 1951-1957.
- Fluen, T., M. Hardcastle, H. Smith, e R. Gaer. «Retrospective study of the relative frequency of feline hepatobiliary diseases in New Zealand based on 10 years of hepatic biopsy samples.» *Veterinary Record Open*, 2019.
- Fragkou, F.C., K.K. Moraitou, T. Pautahidis, N.N. Parassinos, e M. Kritsepi. «Prevalence and Clinicopathological Features of Triaditis in a Prospective Case Series of Symptomatic and Asymptomatic Cats.» *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2016.
- Furlanello, T. *Webinar Cogito Ergo Vet s.r.l.s. Lipidosi epatica: la più comune epatopatia dei gatti*. 13 aprile 2022.
- Furlanello, T. «Webinar: Disappetenza nel gatto: patogenesi, conseguenze e terapia medica.» *Cogito Ergo Vet*, 2022.
- Goffart, E. «La lipidose hépatique du chat.» *La Semaine Veterinaire n.1786*, novembre 2018: 10-12.
- Griffin, S. «Feline abdominal ultrasonography: what's normal? what's abnormal?» *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 2019.
- Guerra, J., A. Daniel, A. Siqueira, e A. Fukushima. «Hypervitaminosis A induced hepatic fibrosis in a cat.» *Journal of Feline Medicine and Surgery*, marzo 2014: DOI: 10.1177/1098612X13516121.
- Guerra, J., et al. «Congenital hepatic fibrosis and polycystic kidney disease not linked to C>A mutation in exon 29 of PKD1 in a Persian cat.» *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 2015: DOI: 10.1177/2055116915619191.
- Guidi, G. «L'anoressia del gatto: causa o conseguenza di malattia?» *La Rassegna di Medicina Felina*, Gennaio 2012: 28.
- Gum-Moore, D. «Il gatto itterico.» *55° congresso nazionale scivac di medicina felina*. Milano, 2007.

- Gumus, Sennazli, e Bakirel. «The protective and therapeutic effect of phenoxy-2-methyl-2-propionic acid on experimental fatty liver in rats.» *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 2013.
- Haaker, M.W., A.B. Vaandrager, H. Kruitwagen, M. Houweling, L.C. Penning, e M. Moleannar. «Identification of potential drugs for treatment of hepatic lipidosis in cats using an in vitro feline liver organoid system.» *Journal of veterinary internal medicine*, 2019: DOI: 10.1111/jvim.15670.
- Hall, E.J., D.A. Williams, e A. Kathrani. *BSAVA Manual Of Canine and Feline gastroenterology*. British Small Animal Veterinary 3th edition, 2019.
- Hebert, F., e C. Bulliot. *Guida pratica di medicina interna veterinaria cane, gatto e nac.* 4th edition Edra Edizioni Veterinarie, 2014.
- Hewson, A., A. Miller, S.R. Hall, S. Simpson, e D. Raubenheimer. «Geometric analysis of macronutrient selection in the adult domestic cat, *Felis catus*.» *Experimental Biology*, 2011: 1039-1051.
- Hiskett, E.K., O. Suwitheecon, H.S. Lindbloom, e D.L. Boyle. «Lack of glucokinase regulatory protein expression may contribute to low glucokinase activity in feline liver.» *Veterinary Research Communications*, 2009: 227-240.
- Hotke, K.M. «Feline hepatobiliary neoplasia and mistaken age.» *The Canadian Veterinary Journal*, 2018.
- Howard, E., e A De Lahunta. *Miller's Anatomy of the Dog*. 4th edition Elsevier, 2013.
- Humanitas. *IRCCS Humanitas Research Hospital*. 2018.
<https://www.humanitas.it/enciclopedia/integratori-alimentari/silimarina/>.
- Jerzsele, Karancsi, Pászti Gere, e Sterczer. «Effects of p.o. administered xylitol in cats.» *Journal Veterinary Pharmacologic Therapy*, 2018: DOI: 10.1111/jvp.12479.
- Konig, H.E., e H.G. Liebich. «Veterinary Anatomy of Domestic Animals Textbook and Colour Atlas 7° edizione.» 385;392. New York: Thieme, 2020.

- Lawrence, Y., e J.M. Steiner. «Laboratory Evaluation of the Liver.» *Veterinary Clinics of North America: Small Animals Practice*, 2017: DOI: 10.1016/j.cvsm.2016.11.005.
- Lidbury, J., e J. Suchodolski. «New advance in the diagnosis of canine and feline liver and pancreatic diseases.» *The veterinary Journal*, 2016.
- Liebich, H.G. «Istologia e Anatomia microscopica dei mammiferi domestici e degli uccelli.» Piccin, 2010.
- Liebich, H.G., e H.E. König. *Veterinary Anatomy of Domestic Animals, Textbook and Colour Atlas*. 7th edition Thieme, 2020.
- Little, S.E. *The Cat: Clinical Medicine and Management; Feline Internal Medicine*. Saunders Elsevier, 2012.
- Marcato, P.S. *Patologia sistemica veterinaria*. Edagricole, 2002.
- Marchetti, V. «Terapia ragionata delle epatopatie del cane e del gatto.» *italian Journal of companion animal practice*, febbraio 2015: 27.
- Marchetti, V. «Quando come e perchè è necessario intervenire con alimentazione forzata.» *La rassegna di medicina felina*, 2012: 30-32.
- McGavin, M.D., e J.F. Zachary. *Patologia generale veterinaria*. 4th edition Elsevier edizione italiana a cura di Massimo Castagnaro e Luca Mechelli, 2008.
- McGavin, M.D., e J.F. Zachary. *Patologia Veterinaria Sistemica*. 4th edition Elsevier, 2007.
- Mecitoglu, Topal, Kacar, e Hasan Batmaz. «Comparing the effects of treatment with ammonium molybdate versus ammonium molybdate and phenoxy-2-methyl-2-propionic acid on liver functions in natural copper poisoning of sheep.» *Small Ruminant Research*, 2017.
- Molina, V.M., e C. Pacheco. «Manejo terapéutico de lipidosis hepática felina por *Mycoplasma haemofelis*.» *Medicina Veterinaria y Zootecnia*, 2016.
- Nelson, R.W., et al. *Medicina Interna del Cane e del Gatto*. Edra EV edizioni Veterinarie 6th edition, 2021.

- Nguyen, H.M., Y. Tatonova, e H. Mads. «Infections by Hepatic Trematodes in Cats from Slaughterhouses in Vietnam.» *Journal of Parasitology*, giugno 2018: doi: 10.1645/18 5.
- Oliviera, Carciofi, R.S. Vasconcellos, R.S. Bazzoli, G.T. Peireira, e T. Prada. «Effects of six carbohydrate sources on diet digestibility and postprandial glucose and insulin responses in cats.» *Journal of Animal Science*, 2008: 2237–2246.
- Otte, C.M., J. Rothuizen, R. Favier, L.C. Penning, e S. Vreman. «A morphological and immunohistochemical study of the effects of prednisolone or ursodeoxycholic acid on liver histology in feline lymphocytic cholangitis.» *Journal of Feline Medicine and Surgery*, ottobre 2014: DOI: 10.1177/1098612X14520811.
- Otte, C.M., L.C. Penning, J. Rothuizen, e R. Favier. «Cholangitis in cats: symptoms, cause, diagnosis treatment, and progn osis.» *Tijdschrift voon Diergeneeskunde*, 2011.
- Otte, Corma, Louis C Penning, e Jan Rothuizen. «Feline biliary tree and gallbladder disease Aetiology, diagnosis and treatment.» *Journal Feline Medicine Surgery*, 2017: doi:10.1177/1098612X17706465.
- Paltrinieri, S., W. Bertazzolo, e A. Giordano. *Patologia Clinica del Cane e del Gatto, Approccio pratico alla diagnostica di laboratorio*. Edra, 2017.
- Pelagalli, Castaldo, Lucini, Patruno, e Scocco. *Embriologia; Morfogenesi e Anomalie dello Sviluppo 3° edizione*. Idelson- Gnocchi, 2009.
- Piewban, C., W. Dankoana, P. Poonsin, S. Sirivisoot, e T. Kasantikul. «Domestic cat hepadnavirus associated with hepatopathy in cats: a retrospective study.» *Journal of Veterinary Internal Medicine - ACVIM American College of Veterinary Internal Medicine*, 2022.
- Quintavalla, F. *Manuale di terapia degli animali da compagnia*. Toriazzi Editore, 2012.
- Quintavalla, F., R. Ramoni, E. Gelsi, L. Battaglia, e R. Aldigeri. «Mefepronic acid is associated with a decrease in serum liver enzyme activities in dogs with suspected hepatopathy.» *Veterinary Medicine Science*, 2021.

- Rizzo, A., et al. «Effects of Mefepronic Acid (2-Phenoxy-2-Methyl Propionic Acid) on Hepatic Metabolism and Reproductive Parameters in Postpartum Dairy Cows.» *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 2014.
- Romanelli, e Bertazzolo. «Patologia clinica delle epatopatie del cane e del gatto.» *Veterinaria*, 2022: 151.
- Ross, M.H., W. Pawlina, e T.A. Barnash. *Atlante di Istologia e Anatomia microscopica*. Casa Editrice Ambrosiana, 2010.
- Sakurako, M. Takayuki, K. Junichi, e K. Hideki. «Hepatic AA amyloidosis in a cat: cytologic and histologic identification of AA amyloid in macrophages.» *Veterinary Clinical Pathology*, 2017: doi: 10.1111/vp.12486.
- Sartor, L.L., e L. Trepainer. «Terapia farmacologica razionale delle affezioni epatobiliari del cane e del gatto.» *Veterinaria*, 2004.
- Sebastiani, A., e D.W. Fishback. *Mammalian Anatomy: The Cat 2° edizione*. Morton Publishing Company, 2005.
- Simpson, K. W. «Pancreatitis and triaditis in cats: causes and treatment.» *Journal of Small Animal Practice Volume 56, Issue 1* , <https://doi.org/10.1111/jsap.12313> gennaio 2015: 40-49.
- Sjaastad, O.V, O: Sand, e K. Hove. *Fisiologia degli Animali Domestici*. Casa Editrice Ambrosiana, 2013.
- Soler, Marta, J. Carrillo, E. Belda, A. Buend, e A. Agut. «Radiographic, ultrasonographic, and computed tomographic characteristics of an accessory liver lobe in a cat.» *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 2019: DOI: 10.1111/vru.12538.
- Spain, H. N., Penninck, D. G., & Thelen, M. «Ultrasonographic prevalence and proposed morphologic classification of bilobed gallbladder in cats.» *Journal of feline medicine and surgery*, 2022.
- Steiner, J.M. *Gastroenterologia del cane e del gatto*. Elsevier, 2009.

- Thompson, D. «Successful treatment of *Yersinia pseudotuberculosis* hepatitis in a cat presenting with neurological abnormalities.» *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 2019: DOI: 10.1177/2055116919853644.
- Titeux, E., C. Gilbert, e C. Diederich. «il comportamento alimentare nel gatto.» *Summa: Animali da Compagnia*, 2022.
- Trehy, M., A. German, P. Silvestrini, G. Serrano, e D.J. Batchelor. «Hypcobalaminaemia is associated with hepatic and neoplastic diseases in cats: a cross sectional study.» *Bmc Veterinary Research*, 2014.
- Valtolina, C., e R. Favier. «Feline Hepatic Lipidosis.» *Veterinary Clinics small Animals Practice*, 2017: 683-702.
- Valtolina, C., J.H. Robben, R. Favier, J. Rothuizen, e G. Grinwis. «Immunohistochemical characterisation of the hepatic stem cell niche in feline hepatic lipidosis: a preliminary morphological study.» *Journal of Feline Medicine and Surgery*, DOI: 10.1177/1098612x18765922 febbraio 2019.
- Van Sprundel, Van de Ingh, Kershaw, e Guscetti. «Classification of primary hepatic tumours in the cat.» *Veterinary Journal*, 2014.
- Venier, F., K. Compagnone, A. Kerins, e C. Rosa . «Common bile duct obstruction caused by a helminth in a cat in the UK: ultrasonographic findings, histopathology and outcome.» *Journal of Feline Medicine and Surgery*, febbraio 2021: DOI: 10.1177/2055116920984391.
- Verbrugghe, A., e M. Bakovic. «Peculiarities of one-carbon metabolism in the strict carnivorous cat and the role in feline hepatic lipidosis.» *Nutrients*, 2013.
- Villiers, e Ristic. *Gli esami di laboratorio del cane e del gatto, indicazioni, esecuzione e interpretazione*. Edra Edizioni Veterinarie, 2017.
- Walker, David. «Liver Diseases .» *BSAVA Congress*, 2017: 311.
- Webb, C.B. «Hepatic lipidosis: clinical review drawn from collective effort.» *Journal of Feline Medicine Surgery*, marzo 2018.

Webster, R.L., e J. Cooper. «Therapeutic Use of Cytoprotective Agents in Canine and Feline Hepatobiliary Disease.» *Veterinary Clinics Small Animals Practice*, doi:10.1016/j.cvsm.2009.02.002 2009.

Weingarten, M.A., e A.A. Sande. «Acute Liver failure in dogs and cats.» *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care Society*, 2015: 455-473.

WSAVA. *Wsava Liver Standardization Group*. WSAVA- World Small Animal Veterinary Association - Saunders Elsevier, 2007.

