Farmina channel ...ti connette al tuo migliore amico.

Rubrica: **Study & Research**

Stampa articolo

FLUTD (Feline Lower Urinary Tract Disease)

FLUTD è un acronimo che sta per "malattia delle basse vie urinarie del gatto", ma si parla anche di FUS, sindrome urologica felina. Osborne (1989) per primo ha indicato una sovrapponibilità delle sindromi, pertanto i termini si utilizzano come sinonimi

Senza dubbio esiste tuttora notevole confusione sulle patologie delle basse vie urinarie nel gatto. Tale confusione è generata dal fatto che esistono ancora dei punti oscuri nella patogenesi di questa sindrome e certamente, si è ancora lontani dall'identificare parte dei fattori predisponenti e determinanti.

Per anni la presenza di segni come disuria, pollachiuria, stranguria, ematuria, periuria, ostruzione uretrale ha portato alla diagnosi di FLUTD o FUS; tuttavia questi acronimi non dovrebbero essere indicativi di una patologia specifica, ma solo definire il complesso di segni clinici che possono essere osservati singolarmente associati tra loro e che possono avere cause, prognosi e trattamento profondamente differenti.(Pelagalli e Botte, 1999; Koning H. E., Liebich H. G., 2004; Aguggini G., Beghelli V., Giulio L.F., 1998)

Recentemente si ritiene più corretto affermare che diverse malattie (degenerative, metaboliche, neoplastiche, ecc.) possono esprimersi clinicamente con una FLUTD. Per la diagnosi eziologica di FLUTD è necessario definire la sede, i meccanismi, la natura e le cause del quadro clinico.

Nella definizione di FLUTD (o FUS)rientrano alcune condizioni cliniche che possono essere osservate singolarmente o associate tra loro:

- urolitiasi
- cistite batterica (UTI)
- cistite non infettiva
- ostruzione uretrale
- cause diverse: diverticoli, cisti, neoplasie, stenosi uretrali ecc. (Buffington et al., 2005)

Le malattie sopraelencate hanno come denominatore comune la possibilità di fornire un corredo sintomatologico simile (FLUTD), anche se differiscono tra loro relativamente ad eziologia, patogenesi e, di conseguenza approccio diagnostico-terapeutico.

Spesso una condizione è da ritenersi secondaria ad un'altra, come ad esempio la cistite batterica che potrebbe essere secondaria alla presenza di uroliti.

Anche l'aspetto epidemiologico della FLUTD è piuttosto controverso, infatti, le affermazioni "consolidate" derivanti dalla letteratura, sono quasi sempre smentite o non confermate da lavori scientifici più recenti. Tutto questo è in parte spiegabile con la confusione terminologica a cui si è fatto cenno, ma potrebbe essere legato alle difficoltà di acquisire dalla clinica, informazioni utili alla maggiore comprensione dei meccanismi di tale sindrome.

Alcuni ritengono che l'incidenza sia di circa il 7% sulla popolazione felina (Buffington et al., 2005), altri indicano una percentuale variabile tra 1% e 6% (Kenneth C. Bovèe, 2001), altri autori ritengono che l'incidenza non superi l'1,5% (Willeberg P., 1984).

Sebbene la sindrome possa interessare gatti di qualunque età, l'incidenza è più alta nei gatti di età compresa fra 2 e 6 anni(Buffington et al., 2005).

A differenza di quanto si riteneva in passato, i maschi non sembrerebbero più predisposti, ma la sindrome si osserva con uguale incidenza nei due sessi; i maschi, però, certamente sono più frequentemente portatori di patologie ostruttive uretrali per cause anatomiche(uretra più lunga e stretta) (Buffington et al., 2005).

La gonadectomia non sembrerebbe predisponente nei confronti della FLUTD, tuttavia i gatti castrati manifestano la sintomatologia in età più precoce, indipendentemente dall'età a cui si esegue la castrazione (Buffington et al., 2005)

Secondo uno studio (Buffington et al., 2005; Kenneth C. Bovèe, 2001), la castrazione non modificherebbe il calibro dell'uretra, contrariamente a quanto ritenuto in passato, tuttavia anche se non è dimostrata una correlazione tra displasia uretrale "anatomica" e castrazione, la gonadectomia, secondo alcuni autori, avrebbe influenze negative sulle performance funzionali dell'uretra stessa.

La FLUTD si osserva più frequentemente nel gatto persiano, mentre nelle razze a pelo corto, ed in particolare nel

siamese la sindrome si osserva con minore incidenza (Buffington et al., 2005)

Spesso l'inverno viene indicato come la stagione in cui la FLUTD si osserva più frequentemente (Willeberg P., 1984; Lund et al., 1999) e forse tale osservazione è da correlare con la maggiore incidenza nei gatti che non evadono le mura domestiche. A questo proposito alcuni autori hanno riscontrato una maggiore incidenza nei gatti che trascorrevano più ore in casa che all'aperto (Jones et al., 1997).

Altro dato più volte confermato è relativo ad una maggiore incidenza di FLUTD nei gatti che si alimentano con cibo secco (Buffington et al., 2005), ed in particolare quando viene somministrato *ad libitum* (Jones et al., 1997). Anche le recidive si realizzano nel 39% dei gatti alimentati con cibo secco, contro l'11% di quelli alimentati con dieta umida. (Buffington et al., 2005) Obesità ed inattività sono considerati altri fattori di rischio (Buffington et al., 2005; Kenneth C. Bovèe, 2001).

Molti dei fattori che oggi vengono ritenuti come predisponenti potrebbero suggerire lo stress come denominatore comune ed alcuni aspetti terapeutici, come si vedrà, confermerebbero tale ipotesi.

Considerando che non si conoscono tutte le cause determinanti, e attraverso anni di studi non sono stati identificati con certezza i fattori ambientali influenzanti, si potrebbe ipotizzare l'esistenza di una predisposizione individuale.

Nell'ambito della patogenesi della FLUTD, è possibile distinguere forme di tipo ostruttivo e non ostruttivo.

Le forme di tipo ostruttivo possono essere legate alla presenza di tappi uretrali o di uroliti. I primi sono concrezioni non organizzate di consistenza molle e pastosa costituite da una matrice colloido-proteica (proteina di Tamm-Horsfall) secreta dalle cellule dei tubuli renali. La secrezione della proteina di Tamm-Horsfall aumenta considerevolmente in corso di infiammazione ed è dotata di proprietà protettive nei confronti della colonizzazione batterica delle basse vie urinarie (Kenneth, 2001; Willeberg P., 1984); quando secreta in eccesso, la glicoproteina si può unire a cellule di sfaldamento delle basse vie e a minerali (cristalli, prevalentemente di struvite), dando origine a concrezioni in grado di formare i tappi uretrali.

La causa più frequente di FLUTD ostruttiva è costituita dai calcoli che possono formarsi per:

- super-saturazione dell'urina con sostanze minerali, tendenti ad aggregarsi in formazioni cristalline (teoria della precipitazione-cristallizzazione). Tra i fattori favorenti questo fenomeno si annoverano modificazioni del pH urinario, ristagno di urina a livello della vescica, diminuito riassorbimento di ioni calcio a livello renale con conseguente ipercalciuria;
- presenza di sostanze anomale a livello della parete vescicale (per esempio dei detriti batterici) che fungono da "nuclei di adesione" per i cristalli (teoria della matrice di nucleazione);
- carenza di specifici inibitori (per esempio glicosaminoglicani citrati) della cristallizzazione (teoria degli inibitori della cristallizzazione) (Kenneth, 2001; Willeberg P., 1984; Lund et al., 1999; Jones et al., 1997)

Nel caso delle FLUTD non ostruttive, le possibili diagnosi differenziali vengono raggruppate in categorie utilizzando l'acronimo DAMNIT: degenerativa (D), anatomica (A), metabolica (M), nutrizionale/neoplastica (N), infiammatoria/idiopatica/iatrogena (I) e tossico/traumatica (T).

Pur rimanendo valida la distinzione tra patologia ostruttiva e non ostruttiva, le due tipologie possono coesistere e variamente combinarsi tra loro. Così un'ostruzione uretrale può primariamente dipendere dalla formazione di tappi uretrali e di uroliti, ma può anche essere l'esito di uno spasmo uretrale cronico, a sua volta conseguente ad un'infiammazione del tratto urinario, ad esempio di natura batterica o idiopatica. Viceversa una flogosi cronica può predisporre alla formazione di tappi uretrali e alla progressiva comparsa di segni clinici associati ad ostruzione (Jones et al., 1997).

Tra le FLUTD non ostruttive, un posto di primaria importanza spetta alla cistite interstiziale del gatto (FIC). Si tratta della diagnosi più comune di FLUTD di natura idiopatica, infiammatoria non infettiva ad andamento cronico-recidivante che colpisce animali in età sia giovane che adulta. L'urina è di solito sterile e con sedimento inerte. Le procedure diagnostiche di routine (analisi delle urine, radiografie, ecografia) non sempre permettono di riconoscere un preciso agente causale.

In corso di cistite interstiziale, la cistoscopia rivela microemorragie della sottomucosa della parete vescicale (le cosiddette "glomerulazioni"), accompagnate da altri segni di infiammazione mucosale, quali aumento della vascolarizzazione locale e stato edematoso (Kenneth, 2001; 1984; Lund et al., 1999; Jones et al., 1997).

Tra le teorie patogenetiche che hanno tentato di dare una spiegazione ai meccanismi alla base della FLUTD, si sono affermate tre possibili ipotesi: la teoria della alterata permeabilità vescicale; la teoria dell'infiammazione neurogena mastocito-mediata; e la teoria della disfunzione neuropatica.

In base alla teoria dell'alterata permeabilità vescicale (della "leaky bladder"), l'epitelio di transizione della vescica (urotelio) funge normalmente da filtro biologico tra sangue ed urine (la cosiddetta "blood-urine barrier") grazie ad un complesso di sistemi protettivi (Tight junctions, GAG) che impediscono il passaggio di molecole altamente permeabili come acqua e urea, e che garantiscono, inoltre, un adeguato gradiente elettrochimico ed osmotico.

In corso di FLUTD è stato dimostrato che i GAG uroteliali vanno incontro a significative alterazioni qualitative e quantitative, in grado di compromettere la corretta permeabilità vescicale. Si viene a creare quella che è stata definita una *leaky bladder* e cioè, una vescica caratterizzata da una vera e propria "disfunzione epiteliale" con aumentata

permeabilità e conseguente passaggio trans-uroteliale di cationi (ad esempio potassio), tossine, batteri e componenti urinari ad azione irritativa.(Willeberg P., 1984; Lund et al., 1999; Jones et al., 1997).

Recentemente viene riconosciuto un importante ruolo patogenetico ai mastociti vescicali che sono alla base dell'ipotesi dell'infiammazione neurogena (*"neurogenic bladder")*. Alla sua origine vi è l'evidenza di un marcato aumento della percentuale di mastociti degranulati, che si ritiene sia direttamente proporzionale ai danni a carico dell'urotelio ed al grado di infiammazione sub-mucosale. I mastociti vescicali vengono, in corso di FLUTD, iperattivati da numerosi stimoli agonisti. Alcuni di questi rivestono un'importanza patogenetica del tutto particolare. Si tratta, nello specifico, degli stimoli neurogeni, dello stress e dei batteri.

Gli eventi stressogeni hanno oggi acquisito un'enorme importanza patogenetica. Le evidenze più recenti tendono, infatti, ad includere la cistite interstiziale nella lista delle condizioni patologiche scatenate da una vera e propria risposta di natura neuro-immuno-endocrina allo stress.

E' stato dimostrato che lo stress è in grado di scatenare ed esacerbare l'infiammazione vescicale e la sua sintomatologia, sia attraverso l'aumento delle efferenze discendenti simpatiche che favoriscono il perdurare della contrazione del detrusore della vescica, sia mediante l'attivazione dei mastociti vescicali tramite il CRF (*Corticotropin Releasing Factor)*. Rilasciato sia da aree del sistema nervoso centrale (asse ipotalamo-ipofisario, *locus coeruleus),* che dalle fibre periferiche, il CRF induce la massiva degranulazione dei mastociti, con liberazione di sostanze come istamina, IL-6 e NGF, direttamente responsabili dell'innesco e dell'esacerbazione dell'infiammazione vescicale e della sintomatologia ad essa correlata. In virtù di tale meccanismo i mastociti sono posti al centro di un'asse neuro-immunologico che correla gli input emozionali alle malattie organiche come la FLUTD (Aguggini et al., 1998;

Una volta iper-attivati dall'enorme ventaglio di stimoli agonisti, i mastociti vescicali rispondono con un esagerato e massivo rilascio (iperdegranulazione) di numerosi mediatori responsabili dei principali meccanismi che sottendono l'infiammazione mucosale, il dolore e lo spasmo della muscolatura liscia.

La vescica del cane e del gatto va incontro ad una serie di alterazioni neurofisiologiche che alterano il normale riflesso della minzione, vale a dire il complesso sistema di coordinazione nervosa tra alterne fasi di riempimento e svuotamento vescicale. "Vescica iperattiva" (Overactive bladder) è il termine che viene solitamente utilizzato per indicare l'insieme dei disturbi minzionali caratteristici di uno stato di iper-reattività nervosa vescico-uretrale.

Secondo tale ipotesi, le cause di questa iper-reattività potrebbero dipendere da uno dei seguenti fattori:

- marcato incremento dell'innervazione afferente, con aumento quantitativo ed iper-eccitabilità funzionale delle fibre nervose sensoriali, correlata ad un'aumentata densità di meccanocettori e nocicettori;
- aumento dell'attività del sistema nervoso efferente, sia simpatico che parasimpatico, chiamato in causa nell'alternarsi delle fasi di contrazione e rilassamento del muscolo detrusore e degli sfinteri vescicali.

Alla stato attuale, le ipotesi considerate possono essere accorpate in una visione patogenetica d'insieme della FLUTD. Lo stress poi è in grado di amplificare l'infiammazione ed il dolore, sia aumentando le efferenze discendenti simpatiche, sia attivando ulteriormente i mastociti vescicali tramite fattori rilasciati da specifiche aree cerebrali (il Corticotropin Releasing Factor) e dai gangli delle radici dorsali (l'acetilcolina) (Aguggini et al., 1998; Kenneth, 2001; Lund et al., 1999; Jones et al., 1997).

Secondo una teoria più recente, la cistite idiopatica è una delle cause più frequenti di FLUTD ed è stata correlata alla presenza di calicivirus appartenti ai ceppi FCV-U1 e FCV-U2, tuttavia non si sa se la loro presenza nella mucosa vescicale sia legata alla normale eliminazione oppure se questi virus esercitino un reale effetto patogeno locale.

Aspetti salienti sull'urolitiasi nella specie felina

Sebbene l'urolitiasi sia una delle più frequenti ailuropatie, esistono molti punti oscuri circa i relativi fattori predisponenti e determinanti, tuttavia in passato sono state proposte alcune teorie sulla calculogenesi che vengono continuamente aggiornate e riviste alla luce delle nuove acquisizioni della medicina veterinaria attuale.

Appare ormai universalmente riconosciuta una predisposizione soggettiva che spesso è la risultante di un'insufficienza metabolica assoluta o relativa. Ad esempio, se consideriamo due gatti che consumano la stessa dieta potrebbero esserci delle differenze relative alle performance metaboliche che si traducono in una differente potenzialità calculogenetica. A differenza dell'uomo, nei nostri animali non sono stati identificati molti alimenti che possono favorire la precipitazione urinaria dei relativi cataboliti. Alcuni studi, però, dimostrano che gli alimenti secchi per gatti spesso hanno una densità energetica bassa se la si confronta con gli alimenti in scatola e contengono più magnesio per kilocaloria. In aggiunta a ciò gli alimenti secchi presentano un maggiore contento in fibra e una minore digeribilità rispetto a quelli in scatola e semiumidi che comporta un aumento dell'assunzione giornaliera globale di magnesio, visto che i gatti tendono a mangiare di più per coprire i loro fabbisogni calorici. Il consumo di alimenti secchi,

inoltre, determina l'evacuazione di un maggiore volume di feci e una maggiore emissione di acqua, sempre con le feci, il che può determinare un calo dell'urina prodotta. Questa riduzione causa, a sua volta, un aumento della concentrazione di magnesio e di altri componenti calculogeni nell'urina e di un prolungamento dei tempi di sosta di queste sostanze nelle vie urinarie.

I calcoli di struvite sono frequenti e rappresentano il 50%. Nel 25-30 % dei casi si trova un'associazione tra struvite, ossalato di calcio e/o altri cristalli, mentre relativamente più rari sono i calcoli costituiti esclusivamente da ossalato di calcio, o da altri precipitati (silicio, cistina, colesterina ecc.) (Willeberg P., 1984).

La calculogenesi si può realizzare attraverso diversi meccanismi (Kenneth, 2001):

- supersaturazione: condizione in cui i soluti in eccesso non si "integrano" nel solvente (ultrafiltrato o urina) e precipitano in sali oppure le alterazioni chimico-fisiche del solvente abbassano il punto di saturazione relativo ad uno o più ioni presenti in concentrazioni fisiologiche;
- nucleazione della matrice: teoria in base alla quale la componente organica del calcolo catalizza la precipitazione della componente inorganica;
- cristallizzazione per inibizione: insufficienza assoluta o relativa dei fattori di inibizione della precipitazione (Buffer, proteine, mucopolisaccaridi ecc.).

L'evoluzione successiva è rappresentata dalla crescita del calcolo che può avvenire per epitassi, ovvero apposizione di un cristallo su una superficie di altro tipo, per aggregazione o per crescita dei cristalli stessi.

La crescita, e soprattutto la sua rapidità, dipende da numerosi fattori quali la persistenza delle cause calculogenetiche, frequenza della minzione ed insorgenza di fattori promuoventi come infezione o altri disturbi metabolici.

Approccio clinico-diagnostico alla FLUTD

La molteplicità delle potenziali cause di FLUTD si riflette anche sulla variabilità sintomatologica associata a tale sindrome. Ci sembra opportuno distinguere, così come fatto per l'eziopatogenesi, una forma ostruttiva ed una non ostruttiva. La presentazione clinica può essere differente a seconda dei casi, in quanto è fortemente correlata al grado di attenzione del proprietario ed alle abitudini di vita del gatto. Se, infatti nelle forme ostruttive, come si vedrà, si osserva un corredo sintomatologico piuttosto evidente, le forme non ostruttive possono essere caratterizzate da segni clinici poco evidenti ed assolutamente aspecifici. Oltretutto, se il gatto non trascorre molto tempo a contatto con il proprietario, parte di questi segni possono sfuggire, così come avviene se manca l'osservazione del comportamento del gatto mentre espleta la minzione (van Sluijs, 1993; Wilson e Harrison, 1983; Bojrab et al., 2001; Fossum, 1997).

FLUTD: forma non ostruttiva

Il paziente, come si è detto, può presentare una sintomatologia assai aspecifica, pertanto diventa fondamentale la raccolta dell'anamnesi al fine di percepire anche dati che il proprietario non ritiene importanti, ma che possono illuminarci sulla natura del problema. Pollachiuria, ematuria, stranguria, disuria, periuria, leccamento dei genitali, sono i principali segni clinici della FLUTD non ostruttiva, pertanto il clinico deve essere abile a focalizzare ed attribuire il giusto peso a questi elementi. Spesso alcune malattie di altri apparati possono indurre il proprietario a sospettare un disturbo della minzione, ad esempio patologie del sistema nervoso, malattie intrapelviche, patologie colon-rettali. L'esame obiettivo generale permette di distinguere le varie condizioni. La palpazione addominale può fornire molte informazioni, ad esempio sulla distensione vescicale e sulla dolorabilità: in ogni caso le manualità devono essere molto delicate per non indurre danni iatrogeni, quali la rottura della vescica.

A supporto dell'esame fisico si esegue sempre uno screening ematologico minimo(Emocromo, Quadro sieroproteico specificare significato dell'acronimo, Azotemia, Creatininemia, Transaminasi, Na, K, Mg, Cl) e l'esame delle urine.

Quest'ultimo comprende uno screening biochimico e citologico: i test biochimici permettono di valutare la presenza di emazie, leucociti, glucosio; l'esame citologico, preferibilmente su sedimento dopo centrifugazione, valuta la cellularità e la presenza di cristalli. Per escludere, inoltre, la concomitanza di infezioni urinarie, è buona norma effettuare un'urocoltura, ed in caso di positività un antibiogramma. È sempre opportuno, poi, ricorrere alla diagnostica per immagini: infatti, l'assenza di ostruzione non sempre si traduce in assenza di uroliti.

FLUTD: forma ostruttiva

Nei gatti maschi affetti da ostruzione delle vie urinarie i segni clinici che man mano si rendono manifesti dipendono anche dal protrarsi dell'ostruzione. Nell'arco di tempo compreso tra le 6 e le 24 ore i gatti colpiti tentano più volte di urinare, si presentano nervosi, vocalizzano ripetutamente, tendono a nascondersi, si leccano spesso i genitali e

manifestano uno stato di ansietà. In assenza di intervento disostruttivo, nel giro di 36-48 ore, si possono rendere apprezzabili i segni clinici sistemici dell'iperazotemia postrenale con anorresia, vomito, disidratazione, depressione del sensorio, debolezza, collasso, stato di stupore, ipotermia, acidosi accompagnata da iperventilazione, bradicardia, fino alla morte. Il riscontro clinico più significativo alla visita di un paziente con ostruzione dell'uretra è rappresentato da una vescica rigonfia, difficile da comprimere, e una forte algia alla palpazione addominale. Bisognerà manipolare con attenzione un organo così disteso poiché la sua parete, già sottoposta all'aumento della pressione intravescicale, tende a lacerarsi con facilità. Nei gatti ostruiti il pene può apparire turgido, congesto ed in genere protrude dal prepuzio. Occasionalmente potrà capitare di osservare uno zaffo di muco che sporga dal meato uretrale; in alcuni casi, poi, il gatto si lecca i genitali così a lungo da procurarsi delle escoriazioni e sanguinare.

La diagnosi di ostruzione dell'uretra è generalmente semplice e si basa sui dati anamnestici e sui riscontri clinici. Nei gatti che soffrono di ostruzione è necessario, previa cateterizzazione e disostruzione o mediante cistocentesi, effettuare un esame delle urine.

Diagnostica collaterale dell'apparato urinario nel gatto

La radiografia diretta è sempre il primo passo verso la diagnosi, tuttavia l'ecografia, oltre a permettere di identificare uroliti radiotrasparenti, fornisce maggiori informazioni circa lo stato della parete vescicale e permette di verificare la presenza di neoplasie intraluminali, che devono sempre essere incluse tra le diagnosi differenziali. A volte si rende necessario il ricorso a tecniche più sofisticate quali la uretro-cistografia a contrasto positivo, negativo o misto.

La cistoscopia permette la visualizzazione diretta dell'uretra e della vescica; è una tecnica eccellente per valutare le malattie delle basse vie urinarie di difficile diagnosi. I calcoli, anche quelli troppo piccoli per poter essere rilevati con altre tecniche, sono esaminai direttamente e possono essere rimossi durante l'esame. L'uretra dei gatti maschi può essere esaminata con un endoscopio flessibile a fibre ottiche; per le gatte è indispensabile il cistoscopio pediatrico rigido. L'uretro-cistoscopia, oltre a consentire l'individuazione di tappi uretrali e calcoli, fornisce indicazioni sullo stato delle mucose uretrale e vescicale e l'eventuale prelievo di campioni bioptici. La cistite interstiziale ad esempio, è una patologia frequente nella donna e secondo alcuni autori, sottostimata nel gatto (Buffington et al., 2005). La diagnosi definitiva si ottiene mediante esame bioptico, tuttavia, il rilievo cistoscopico di emorragie petecchiali sottomucose rappresenterebbe un pattern patognomonico.

Trattamento della FLUTD

Come per l'eziopatogenesi, la semeiologia e gli altri aspetti della FLUTD, anche le considerazioni terapeutiche impongono una distinzione relativamente alla presenza o meno di ostruzione delle vie urinarie. L'ostruzione urinaria è uno dei più frequenti motivi di visita in pronto soccorso, laddove la mera terapia chirurgica, che permette la risoluzione della sindrome ostruttiva, appare l'aspetto ultimo della gestione del paziente, che presuppone un'importantissima fase di stabilizzazione, monitoraggio e preparazione. Quasi mai la risoluzione dell'ostruzione coincide con la risoluzione della FLUTD, pertanto, è sempre opportuno indagare sulle cause, prevenire le recidive, monitorare il paziente a breve e a lungo termine al fine di verificare la necessità di istituire un'adeguata terapia medica (van Sluijs, 1993; Wilson e Harrison, 1983; Bojrab et al., 2001; Fossum, 1997).

Trattamento e gestione del paziente senza ostruzione urinaria

Il trattamento di un gatto affetto da FLUTD differisce in relazione ai segni clinici manifestati al momento della visita Spesso i proprietari osservano segni clinici poco preoccupanti e che per di più durano solo pochi giorni prima della remissione spontanea. In relazione all'andamento clinico, a volte il gatto viene condotto a visita dopo 2-3 episodi, a distanza di diversi giorni dall'insorgenza dei segni clinici, il che riduce le possibilità di diagnosi eziologica precoce. Il carattere autolimitante di alcuni casi non autorizza a sottovalutare l'importanza di un corretto approccio diagnostico che prevede l'esame delle urine, urocoltura con antibiogramma e la diagnostica per immagini. L'assenza di occlusione urinaria non è sempre associata ad assenza di uroliti, pertanto è sempre opportuno ricorrere alla diagnostica collaterale. Nel 98% dei gatti affetti da malattie delle vie urinarie inferiori l'urocoltura dà esito negativo, pertanto l'antibioticoterapia non appare necessaria se non con finalità preventive nei confronti di germi d'irruzione secondaria.

A questo proposito molti autori raccomandano l'uso di antibatterici che non determinino cristalluria (tipica dei sulfamidici) e che vengano escreti in forma attiva attraverso l'emuntorio renale.

I beta-lattamici rappresentano un buon compromesso tra attività antibatterica e basso rischio di potenziale farmaco-resistenza. Anche l'enrofloxacina, costituisce una buona soluzione (Kenneth, 2001).

L'antibiogramma, in caso di cistite batterica, suggerisce il farmaco più adeguato.

Il riscontro di uroliti in vescica suggerisce l'esecuzione della cistotomia per il rischio di ostruzione uretrale, ma anche perché la loro presenza determina persistenza della cistite e predispone alle infezioni.

L'esame delle urine fornisce indicazioni per la gestione alimentare del paziente. La notevole diffusione di diete commerciali consente un'ampia scelta di mangimi specifici per il tipo di cristallo o di urolita osservato.

In alcuni casi si osserva la dissoluzione dei calcoli presenti, più spesso la dieta ha funzione preventiva nella formazione di ulteriori cristalli. Più complicata è la gestione dei casi caratterizzati dalla compresenza di diversi tipi di cristalli. La prevenzione della formazione di struvite è ottenuta mediante acidificazione urinaria, ovvero modificando il range di pH

che catalizza la precipitazione. Il tempo medio per dissolvere completamente un calcolo sterile è di circa 36 giorni, mentre gli uroliti che sono associati ad un'infezione batterica delle vie urinarie sostenuta da germi ureasi- produttori richiedono in media 79 giorni. La dieta iniziale dovrà essere impiegata per almeno 30 giorni dopo che l'esame radiografico ha confermato la completa scomparsa del calcolo. La presenza di cristalli di struvite nell'urina a pH alcalino tende a ricomparire nel 70% dei gatti dopo la sospensione del trattamento dietetico.

La composizione dei cibi per gatti disponibili in commercio non è uniforme, per cui è difficile dare dei consigli in proposito. In linea teorica, il valore del pH dell'urina, misurato a distanza di 4-8 ore dal pasto, dovrebbe mantenersi sempre tra 6,2 e 6,4. Le diete commerciali vengono metabolizzate per formare ioni acidi che vengono eliminati con l'urina. Se con questa razione non si può mantenere un'urina con valore di pH acido, sarà necessario aggiungere al protocollo terapeutico un acidificante urinario. Il cloruro d'ammonio è l'acidificante urinario più efficace, alle dosi di 800 mg al giorno o ¼ di cucchiaio circa durante i pasti, ma può indurre la comparsa di alcuni effetti collaterali sgraditi, quali diarrea, conati di vomito e anoressia. Se la diarrea persiste a distanza di 7-10 giorni dall'inizio del trattamento, il farmaco potrà essere sostituito dalla metionina alla dose di 500 mg ogni 12 ore. L'evenienza che una dieta commerciale non riesca ad acidificare le urine di un gatto è comunque rara. Se quindi durante la terapia continuasse la produzione di urine alcaline, si dovrebbe sempre sospettare l'esistenza di un'infezione sostenuta da batteri ureasi-produttori o di uno squilibrio nella razione alimentare e di conseguenza richiedere l'antibiogramma o correggere la dieta.

Un'eccessiva acidificazione dell'urina può esitare in un'acidosi metabolica cronica, e in un aumento dei livelli ematici di calcio e fosforo a cui si associano osteopatie ed osteodistrofie. La cistite interstiziale è senza alcun dubbio la causa più rilevante di FLUTD "idiopatica". Non essendo ancora del tutto chiara la sua eziopatogenesi, è difficile porre in atto una terapia farmacologica strettamente mirata alla sua risoluzione; per tale motivo, molti autori hanno pareri discordanti sui provvedimenti da prendere, e molto spesso si finisce con l'attuare una terapia puramente sintomatologia. Il primo imperativo da assolvere nella gestione di un paziente affetto da FLUTD è di porre fine al circolo vizioso dolore-infiammazione, specie nei gatti con cistite acuta, provvedendo ad una costante ed efficace analgesia. A tale proposito è stato suggerito l'uso di FANS, oppure oppiodi.

Molti autori, nella terapia della cistite interstiziale, includono delle considerazioni riguardo l'alimentazione dei gatti colpiti. Infatti, in due studi (Horwitz, 1997; Overall, 1997) si è notato che i gatti affetti da cistite idiopatica erano alimentati quasi esclusivamente con cibo secco, mentre i segni di malattia delle basse vie urinarie si sono verificati solo nell'11% dei gatti colpiti durante 1 anno di alimentazione con cibo umido dietetico contenente acidificante urinario. Le recidive si sono manifestate nel 39% dei gatti alimentati con la formazione secca, contro il 10% dei gatti alimentati con la formulazione umida dello stesso alimento. I gatti affetti da cistite idiopatica o interstiziale, quindi, possono trarre beneficio nell'assunzione di una dieta umida in scatola. Nel caso in cui il gatto dovesse rifiutare la dieta umida, sarà bene suggerire al proprietario vari espedienti per aumentare l'assunzione di acqua del gatto, come porre l'acqua vicino alla ciotola, o versarla direttamente nella ciotola del cibo; aggiungere del cibo "umido" (ad esempio tonno al naturale) all'abituale cibo dell'animale; lasciare un po' di acqua sul fondo del lavandino o della vasca.

Un importante aspetto della gestione a lungo termine dei gatti affetti da cistite è la gestione della cassetta igienica. E' necessario che il proprietario comprenda che il contenitore della sabbia va sempre pulito, evitando profumazioni e che sia posizionato in un luogo tranquillo e facilmente accessibile.I tentativi di limitare la percezione dello stress da parte del gatto sono giustificati dall'associazione tra gli episodi di cistite e le circostanze ambientali stressanti. La percezione di una minaccia può aumentare nei gatti la risposta del sistema nervoso simpatico, per cui l'eliminazione di potenziali fonti di stress può ridurre il rischio di episodi ricorrenti di cistite. Le fonti potenziali di stress comprendono l'ambiente, altri animali ed i proprietari. Sono numerosi i suggerimenti per arricchire gli ambienti dove vivono gatti che non escono mai: dare all'animale la possibilità di arrampicarsi e giocare, simulare la caccia. Poiché molti gatti affetti da cistite interstiziale sono più reattivi del normale, può essere consigliabile fornire cibo, acqua, cassetta igienica separatamente dagli altri gatti, se nella stessa casa convivono più animali. Con il fine di ridurre lo stress, è stato brevettato e commercializzato un feromone che esercita un effetto calmante sui gatti. Questo prodotto è un analogo sintetico di un feromone endogeno del gatto, rilasciato durante lo "strofinamento" del muso, quando gli animali si sentono a loro agio nell'ambiente. Questo feromone non è stato specificatamente studiato nei gatti affetti da cistite interstiziale felina, tuttavia il trattamento con questo prodotto riduce lo stato ansioso di alcuni gatti in ambienti o circostanze non familiari (Elbadawi, 1997).

Nel capitolo sull'eziopatogenesi si è parlato del ruolo che i mastociti vescicali sembrano rivestire nella patogenesi delle flogosi del tratto urinario inferiore, cistite interstiziale del gatto *in primis*. Iperattivate da un ampio ventaglio di stimoli agonisti, queste cellule rilasciano, infatti, una serie di mediatori direttamente implicati nella genesi e nell'amplificazione della risposta reattiva neuro-immuno-infiammatoria della mucosa vescico-uretrale in corso di FLUTD (Aloe et al., 1993). Proprio al fine di normalizzare la reattività vescico-uretrale intervenendo direttamente sulla funzionalità dei mastociti, e quindi sull'eccessivo rilascio di mediatori istolesivi ed infiammatori, sta riscuotendo notevoli consensi la somministrazione del Palmidrol (INN) che determina normalizzazione della reattività della mucosa vescico-uretrale, e quindi attenuazione dei sintomi della FLUTD.

La somministrazione di Glicosaminoglicani, è ancora controverso. Alcuni autori consigliano l'utilizzo dell'amitriptilina. Quest'ultima, classificata come antidepressivo triciclico, possiede effetti analgesici (Gerhard et al., 1991; Hanno, 1994) e anticolinergici, riduce la degranulazione dei mastociti (Chew et al., 1998), diminuisce l'emissione noradrenergica del sistema nervoso centrale. In una prova clinica, la somministrazione di 10 mg di amitriptilina una volta al giorno a 15

gatti con grave cistite interstiziale ricorrente ha eliminato con successo per 6 mesi tutti i sintomi clinici nel 73% dei gatti colpiti e per 12 mesi nel 60% dei gatti colpiti (Viganò F.,2004).

Trattamento e gestione del paziente con ostruzione urinaria

Tra i gatti portati a visita perché in preda ad un'ostruzione delle vie urinarie è possibile distinguere tra pazienti ostruiti iperazotemici od uremici, spesso in stato di shock, e pazienti ostruiti, che risultano essere ancora vigili e coscienti in quanto non ci sono ancora ripercussioni metaboliche sistemiche secondarie alla ritenzione urinaria. E' chiaro che le due condizioni andranno trattate con una diversa urgenza, con un differente approccio terapeutico ed avranno una differente prognosi.

Il paziente ostruito in stato di shock rappresenta una vera e propria emergenza medica. L'ostruzione, infatti, determina un aumento pressorio nelle vie urinarie con conseguente diminuzione del flusso glomerulare, potenziale idronefrosi ed insufficienza renale acuta, iperazotemia, sindrome uremica, iperpotassiemia, acidosi metabolica che possono determinare blocco atriale e morte. La prognosi è riservata e la gravità delle condizioni del paziente è correlata alla persistenza dell'ostruzione: 36 ore possono risultare fatali. Al danno renale va aggiunto quello della vescica: la parete vescicale è sottoposta ad una tensione eccessiva per l'accumulo di urina (necrosi focale o totale) con possibile danneggiamento del muscolo detrursore e conseguente incapacità (permanete o temporanea) di urinare spontaneamente (Bjorling e Howard, 1989).

Nei gatti in stato di depressione, prima di stabilire la pervietà o meno del condotto uretrale, è sempre opportuno effettuare la valutazione delle concentrazioni di potassio ed un ECG per monitorare gli effetti dell'iperkaliemia. L'iperkaliemia induce bradicardia, appiattimento o scomparsa delle onde P, prolungamento dell'intervallo P-R (blocco di I grado), aumento dell'ampiezza dei complessi QRS e onde T appuntite. Se la concentrazione di potassio supera i 7,0 mEq/L, possono comparire ritmo idioventricolare irregolare, extrasistoli ventricolari; oltre i 9,0 mEq/L è possibile l'arresto atriale. Un aumento da lieve a moderato della concentrazione di potassio può essere trattato somministrando fluidi per via endovenosa; si preferisce la soluzione salina allo 0,9% con lo scopo di diluire le alte concentrazioni di potassio. La fluidoterapia ha, inoltre, lo scopo di ristabilire la normale idratazione e di contrastare gli effetti della diuresi post-ostruttiva e la conseguente ipovolemia. Se l'animale ha contemporaneamente un'iponatriemia, bisogna evitare la somministrazione di soluzione glucosata al 5%. L'iperkaliemia grave può essere trattata con la somministrazione di soluzioni di bicarbonato di sodio: anche se raramente è necessaria, tuttavia, questa dovrebbe essere sempre preceduta dalla valutazione dell'emogas. Se è possibile bisogna risolvere prontamente l'ostruzione, praticando la cateterizzazione uretrale. Nel caso in cui il gatto sia molto depresso, è necessario attuare solo un contenimento limitato, altrimenti si potrà ricorrere alla sedazione o all'anestesia.

Una volta stabilizzato il paziente si procede alla disostruzione. Quest'ultima può essere preceduta da una cistocentesi, specie quando il passaggio del catetere urinario si riveli difficoltoso o si ritenga indispensabile ridurre rapidamente la pressione intravescicale.

In alternativa la cistocentesi può essere effettuata sotto guida ecografia, metodica questa che riduce i rischi di traumi iatrogeni ad altri organi addominali. E' buona norma analizzare l'urina ottenuta sterilmente mediante cistocentesi.

Ottenuto il passaggio del catetere, si effettuano lavaggi vescicali con soluzione fisiologica sterile, finchè il liquido di lavaggio non appare limpido. Nelle ore successive alla disostruzione, si controllano ematocrito, proteine totali, glicemia e kaliemia. Dopo circa 24 ore si consiglia di rimuovere il catetere, mantenendo il paziente in osservazione per verificare che riesca ad urinare. Qualora il soggetto vada incontro ad ostruzioni ripetute, nonostante la terapia medica, è indicato il ricorso alla chirurgia. Il paziente disostruito deve essere sottoposto a trattamento antibiotico, che varia a seconda delle condizioni e dei risultati dell'urocoltura (Bjorling e Howard, 1989).

I soggetti che appaiono ancora vigili e non presentano sintomi di iperazotemia necessiteranno di sedazione per procedere poi alla cateterizzazione dell'uretra. A volte per eliminare un'occlusione uretrale può essere sufficiente praticare un leggero massaggio del pene e una delicata compressione della vescica.

La prognosi per i gatti di sesso maschile con ostruzione uretrale ricorrente è riservata. Va presa in considerazione la chirurgia perineale, soprattutto se l'ostruzione recidiva nonostante la terapia medica La prognosi per i gatti affetti da FLUTD ricorrente, ma non ostruttiva, è da discreta a buona, e raramente questa sindrome è pericolosa per la vita dell'animale.

Le procedure chirurgiche nei pazienti affetti da FLUTD vengono scelte in relazione alle cause ed alla sintomatologia osservata:

Cistotomia

La principale indicazione per la cistotomia è la rimozione di uroliti vescicali e uretrali, questi ultimi eventualmente retrospinti prima o durante l'intervento chirurgico.

Uretrostomia Perineale

L'uretrostomia perineale consiste nella creazione di una comunicazione preternaturale tra uretra ed ambiente esterno mediante sutura della mucosa uretrale alla cute. L'intervento chirurgico comprende la gonadectomia, se non precedentemente effettuata, la resezione del pene e di parte dell'uretra intrapelvica. Il tratto uretrale prossimale alle

ghiandole bulbouretrali, ha un calibro che consentirà agli uroliti piccoli di passare senza provocare ostruzioni e riducendo notevolmente il rischio di recidive (van Sluijs F.J., 1993).

L'uretrostomia perineale si associa ad un'elevata incidenza di infezioni delle vie urinarie che insorgono dopo l'intervento chirurgico a causa dell'alterazione anatomica del meato uretrale, della compromissione dei meccanismi di difesa intrinseci e dell'uropatia preesistente (Buffington et al.,2005; Wilson GP, Harrison JW, 1983; Bojrab et al., 2001; Fossum, 1997).

Se l'apposizione dell'uretra alla cute non è eseguita attentamente si possono avere infiltrazioni di urina nei tessuti sottocutanei. Questa infiltrazione determina un'estesa necrosi tissutale con possibili ripercussioni sistemiche piuttosto gravi.

La formazione di stenosi è spesso legata ad una limitata dissezione periuretrale, nella porzione intrapelvica, il che determina un'eccessiva tensione sulle suture mucocutanee. La stenosi post-operatoria è spesso dovuta alla mancata dissezione del muscoli ischiocavernosi dalla loro origine, o ad un'imprecisa apposizione della mucosa uretrale alla pelle. Tale errore tecnico predispone anche alla deiscenza delle suture, all'infezione ed all'infiltrazione urinosa.

La maggior parte delle suddette complicanze richiede il trattamento mediante revisione chirurgica .

L'uretrostomia prepubica crea un'apertura sulla superficie ventrale dell'addome, cranialmente al pube ed è una tecnica che alcuni chirurghi prediligono quando la lunghezza dell'uretra non è sufficiente per eseguire un'uretrostomia perineale. Questa tecnica può essere utilizzata sia nei maschi che nelle femmine (Bradley, 1996).

Uretrostomia transpelvica (TPU)

Altra tecnica descritta sia per il trattamento di prima istanza che come terapia del fallimento dell'uretrostomia perineale è l'uretrostomia transpelvica (TPU). Tale procedura prevede una cistotomia e l'inserimento di un catetere per via retrograda fino alla sede dell'ostruzione uretrale. L'ostectomia ischiatica ai lati della sinfisi ischiopubica consente l'esposizione dell'uretra intrapelvica che è particolarmente mobile e può essere agevolmente sollevata fino ai margini dell'incisione cutanea. L'uretrotomia ventrale permette di suturare la mucosa uretrale alla cute in modo da ottenere uno stoma piuttosto ampio e senza eccessive trazioni, che esporrebbero a complicanze postoperatorie. Una volta effettuata la stomia si procede all'amputazione del pene e dell'uretra fino alle ghiandole bulbouretrali e si procede alla ricostruzione dei tessuti diastasati agli estremi dello stoma(Bernard e Viguer, 2004).

Bibliografia

1. Aguggini G., Beghelli V., Giulio L.F. (1998), *Fisiologia degli animali domestici con elementi di etologia*. UTET, Torino.
2. Aloe L, Leon A, Levi Montalcini R. (1993) *A proposed autacoid mechanism controlling mastocyte behaviour*, Agents Actions, 39: 145-147.
3. Bernard A., Viguer E. (2004) *Uretrostomia transpelvica in undici gatti mediante osteotomia ischiatica*,Vet Surg. 33(3): 246-52.
4. Bjorling DE, Howard PE (1989) *Urinary salvage procedures*, Prob Vet Med 1:93.
5. Bojrab M.J, Ellison G.W., Slocum B.(2001) *Tecnica Chirurgica*.
6. Bradley RL (1996) *Prepubic urethrostomy: An acceptable urinary diversion technique*. In Bradley RL: *Problems in Veterinary Medicine: Urogenital Surgical Conditions*.
7. Buffington T.C.A., Chew T. J., Di Bartola S.P. (2005) M*alattie delle basse vie urinarie nei gatti*. In Douglas Slatter: *Trattato di chirurgia dei piccoli animali*, terza edizione.
8. Chew DJ, Buffington T.C.A., Kendall M.S, Di Bartola SP. Woodworth BE (1998) A*mitriptyline treatment for severe recurrent idiopathic cystitis in cats*. JAVMA 213: 1282-1286.
9. Elbadawi A. (1997) I*nterstitial cystitis: a critique of current concepts with a new proposal for pathologic diagnosis and pathogenesis*, Urology, 49: 14-40.
10. Fossum T. W. (1997) *Chirurgia dei piccoli animali*, prima edizione.
11. Gerhard H., Munetomo N., Kondo T (1991) *Differential action of amitriptyline on neurons in the trigeminal nucleus*. Neurology 41:1932.
12. Hanno PM (1994) *Amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis*. Urol Clin North Am 21:89.
13. Horwitz DF (1997) *Behavioural an environmental factors associated with elimination behaviour problems in cats: A retrospective study*. Appl Anim Behav Sci 52:129.
14. Jones B, Sanson RL, Morris RS (1997) *Elucidating the risk factors of feline urologic syndrome*. N Z Vet J 45: 100.
15. Kenneth C. Bovèe (2001) *La cosiddetta sindrome urologia felina*. In M. J. Bojrab: *Le Basi Patogenetiche Delle Malattie Chirurgiche nei Piccoli Animali*, Giraldi Editore, Bologna.
16. Koning H. E., Liebich H. G.(2004) *Veterinary Anatomy of Domestic Mammals*.
17. Lund EM, Armstrong PJ, Kirk CA, Kolar LM, Klausner JS 81999, *Health status and population characteristics of dogs and cats examined at private veterinary practices in the United States*. JAVMA 214:1336.
18. Osborne C.A., Kruger, J.M., Johnston, J.R., Polzin, D.J (1989). *Feline lower urinary tract disorders*, In *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, (ed. S.J. Ettinger), pp 2057-2082. WB Saunders, Philadelphia.
19. Overall KL (1997) *Clinical Behavioural Medicine for Small Animals*. Mosby, St Louis.

20. Pelagalli G. V., Botte V. (1999) *Anatomia veterinaria sistematica e comparata,* terza edizione. Edi.Ermes, Milano.
21. van Sluijs F.J. (1993) *Atlante di chirurgia dei piccoli animali*.
22. Viganò F (2004) *Medicina d'urgenza e terapia intensiva del cane e del gatto*.
23. Willeberg P (1984) *Epidemiology of naturally-occurring feline urologic syndrome*. Vet Clin North Am Pract 14:455.
24. Wilson GP, Harrison JW (1983) *Perineal urethrostomy in cat. In Bojrab MJ: Curent Techniques in Small Animal Surgery*.

Dott. Testa Alessandro DVM, Phd, Dott.ssa Caliendo Valentina DVM, Dott. Reale Salvatore DVM

(15 Febbraio 2008)