

*in caso di...*

## Terapia ragionata delle epatopatie del cane e del gatto

**Veronica Marchetti**

Ricercatore Universitario, DVM, PhD, SPCAA - Gastroenterologia

Ospedale Didattico Veterinario "Mario Modenato", Dipartimento di Scienze Veterinarie, Università di Pisa

veronica.marchetti@unipi.it

### SUMMARY

Several therapeutic approaches are indicated in treatment of hepatobiliary disease. The clinical, clinical-pathology and histological findings to consider when deciding on a treatment regime are discussed in this article. The goals of the therapy are the control of parenchymal and biliary injury, the control of inflammation and fibrosis and the control of extrahepatic alterations (i.e. coagulation disorders, portal hypertension, encephalopathy). The mechanisms of action and indications for the use of cytoprotective agents, anti-inflammatory and antifibrotic drugs were explained. A paucity of information exists regarding the therapy in small animals with hepatobiliary disease. Extrapolation from human studies provides some information about potential treatment options, but further studies are warranted in this area to elucidate the best management of dogs and cats with liver disease.

Diversi farmaci, tossine o loro metaboliti, piuttosto che stati ipossici locali o sistemici possono causare apoptosi e/o necrosi epatocitaria. In presenza di ossigeno la perossidazione lipidica genera specie reattive dell'ossigeno con danno mitocondriale, perdita di ATP, edema della cellula con alterazioni di tutti gli organuli. Lo squilibrio fra specie reattive dell'ossigeno e molecole antiossidanti è dimostrato avere un ruolo determinante nell'insorgenza e nella progressione del danno epatico sia in epatologia umana che veterinaria. In particolare lo stress ossidativo attiva il **NF- $\kappa$ B** (Fattore nucleare kappa beta) che è il più importante fattore di regolazione della vita e morte dell'epatocita: quando questo è inibito sono promosse apoptosi e rigenerazione, quando viene attivato, esso induce la produzione di citochine infiammatorie (soprattutto IL1 e IL8). La persistenza del danno porta alla necrosi cellulare, in cui sono coinvolte soprattutto le proteasi, con attivazione di una risposta infiammatoria nell'ambiente circostante. I fenomeni citolitici e colestatici nella maggior parte dei casi procedono insieme, in alcuni casi con prevalenza dell'uno o dell'altro: l'epatocita edematoso, rigonfio, induce rapidamente una colestasi a livello dei canalicoli biliari, e gli acidi biliari tossici contenuti nella bile creano ulteriore danno alla membrana citoplasmatica. Il danno epatocitario e biliare progrediscono parallelamente per espressione del continuo danno ossidativo e tossico degli acidi biliari e della bilirubina, con necrosi e stimolo alla proliferazione dei colangiociti e degli epatociti, attivazione delle cellule del Kupffer e delle cellule stellate (cellule di Ito), con amplificazione dei fenomeni infiammatori e proliferativi, sia cellulari che interstiziali (fibrosi), con l'exitus di quadri cirrotici. In tutte le epatopatie, a prescindere in molti casi dalla causa scatenante, i fenomeni sopra descritti si alternano, si sovrappongono, rallentano o si intensificano in un continuo processo dinamico nel quale il medico non senza difficoltà "tenta" di intervenire terapeutamente. Le difficoltà del medico sono legate ad una serie di fattori:

1. spesso non è identificabile la causa scatenante, sia nelle epatopatie acute che croniche
2. in relazione alle caratteristiche fisiologiche compensatorie

del fegato, la maggior parte dei danni acuti epatici non vengono diagnosticati poiché asintomatici o subclinici

3. si basa routinariamente su esami di laboratorio che evidenziano il danno epatico e/o lo stato di insufficienza d'organo ma sarebbe importante avere sempre a disposizione il quadro istopatologico. L'esame istopatologico non solo ci caratterizza la diagnosi (semplicisticamente patologia vascolare, degenerativa, infiammatoria e neoplastica), ma fornisce una fotografia del processo dinamico sopra descritto e individua i target su cui poter lavorare con la terapia.
4. indipendentemente dal danno morfologico e dall'etiologia, le alterazioni di funzionalità e quindi il quadro sintomatologico, possono essere estremamente pleomorfi. Una grave epatopatia che ha condotto ad un'insufficienza funzionale, può esprimersi con l'inadeguatezza di una sola delle molte funzioni epatiche. Non è raro trovare gravi epatopatie in cui l'insufficienza si estrinseca quasi esclusivamente sulla protidogenesi, oppure sul metabolismo lipidico oppure solo gli acidi biliari risultano alterati.

In relazione a queste considerazioni, è intuibile quanto l'efficacia terapeutica sia direttamente proporzionale all'accuratezza diagnostica dell'epatopatia, quindi alla completezza del percorso clinico che parte dalla visita, passa per la diagnostica per immagini (in molti casi necessariamente avanzata) e per la diagnostica di laboratorio (emogramma, profilo ematobiochimico, profilo coagulativo, esame urine, valutazione acidi biliari, ecc), e finisce con l'esame citologico, o meglio istologico. Alla fine di questo percorso abbiamo gli elementi per inquadrare correttamente i meccanismi patogenetici in atto, impostare una terapia multitarget e formulare una prognosi accurata.

Possiamo identificare 5 obiettivi terapeutici: 1) controllo del danno parenchimale 2) controllo del danno biliare 3) controllo della flogosi 4) controllo della fibrosi 5) controllo delle alterazioni extraepatiche che conseguono all'epatopatia.

**Controllo del danno parenchimale:** La silibina ha effetto stabilizzante sulla membrana epatocitaria, azione antiossidante e di scavenger di radicali liberi, nonché effetti antinfiammatori e antifibrotici. La silibina insieme a S-AdenosilMetionina

(SAME) hanno dimostrato di aumentare il poter antiossidante negli epatociti di cane e di ridurre l'infiammazione attraverso una riduzione del rilascio di citochine infiammatorie. SAME è inoltre una molecola detossificante. Acetilcisteina è un antiossidante che offre il vantaggio di poter essere somministrato per via ev; ha dimostrato di essere efficace nel controllo dell'epatotossicità da acetaminofene nel gatto (Avizeh 2010), e anche in medicina umana sembra determinare un aumento del glutatione (GSH) nei pazienti con epatite cronica. Ad oggi, la sua efficacia nel cane è sconosciuta. Alla carnitina vengono riconosciute proprietà antiossidanti, ma soprattutto di incremento dell'ossidazione lipidica, importante nelle forme di accumulo lipidico. Sebbene non supportati da studi clinici fase 3, la vitamina E e la vitamina C sembrano essere degli ottimi antiossidanti; la vitamina C ha inoltre un importante effetto nello stimolare l'escrezione renale di rame.

**Controllo del danno biliare:** Il farmaco di prima scelta per il controllo del danno biliare è sicuramente l'acido ursodeossicolico (UDCA) che rappresenta un acido biliare idrofilico con effetto osmotico tale da indurre richiamo di acqua, riduzione della viscosità della bile e aumento del flusso; oltre a questi effetti ha azione antinfiammatoria ed antifibrotica. Sfortunatamente, questo farmaco si trova solo in formulazione per os e dovrebbe essere assunto con il cibo, rendendolo inutilizzabile nelle fasi di acuzie accompagnate molto spesso da disoressia o vomito. Il suo ruolo terapeutico si estrinseca maggiormente nella gestione a lungo termine della patologia, ma ad oggi non ci sono studi riguardo la durata e gli effetti a lungo termine di questa terapia. Per il controllo della colestasi e dell'ipercolesterolemia che spesso la accompagna, è possibile utilizzare anche la colestiramina, una resina a scambio ionico che lega la bile e le tossine intestinali e viene eliminata tal quale con le feci. Anche la SAME, donando il suo gruppo metilico, può contribuire al controllo della colestasi.

**Controllo della flogosi:** Si attua attraverso tre vie: 1) uso di epatoprotettori 2) uso di antinfiammatori 3) uso di antibiotici. Infatti, poiché l'infiammazione come sopra descritto è strettamente correlata allo stato ossidativo e al danno cellulare, tutti in farmaci che possono essere utilizzati per il controllo di questo, possono avere effetto sul controllo della flogosi. In particolare all'UDCA viene riconosciuta un'attività antinfiammatoria sfruttata soprattutto nella colangite felina, ma recenti studi hanno evidenziato che mentre i fenomeni fibrotici e proliferativi sono ugualmente controllati dall'UDCA e dal prednisone, quest'ultimo è superiore nell'effetto antinfiammatorio e offre i migliori risultati sulle curve di sopravvivenza. Il prednisolone viene considerato la prima scelta in umana sia perché rispetto al prednisone non richiede una conversione epatica in forma attiva, sia per la sua maggior potenza antinfiammatoria, sebbene non ci siano studi pertinenti in medicina veterinaria. I rari studi sull'argomento e l'assenza di lavori con gruppi di controllo non consentono di tirare conclusioni definitive, ma la somministrazione del prednisolone a dosi immunomodulanti (2-4 mg/kg nel gatto, 1-2 mg/kg nel cane) viene considerata a tutt'oggi la pietra basilare della terapia delle colangite del gatto e dell'epatite cronica del cane. Ottenuta la remissione clinica (solitamente 3-4 sett) si scala lo steroide mirando ad individuare la dose minima efficace al controllo cronico della malattia. Laddove lo steroide non è sufficiente o non è utilizzabile, l'effetto immunomodulante può essere raggiunto con l'associazione di azatioprina nel cane e di cloramibucile nel gatto. L'utilizzo degli antibiotici è indiscusso per il controllo dell'infiammazione nei casi in cui ci sia sospetto o evidenza clinica, ecografica e laboratoristica di flogosi acuta settica e dovrebbe essere guidato dai risultati del colturale previa colicistocentesi o aspirato parenchimale (ascesso intraepatico). La considerazione di fondo però è che in tutte le gravi epa-

topatie siamo di fronte ad un'anormale funzione del sistema reticolo endoteliale che filtra tossine e batteri dall'intestino. Questo è il motivo per cui empiricamente una copertura antibiotica nei confronti dei più comuni patogeni intestinali può avere il suo razionale (metronidazolo, amoxicillina-clavulanico, fluorochinoloni), ed per ogni caso è opportuno valutare rapporto costo-beneficio dell'antibiototerapia. E' altresì vero che su alcune epatopatie come la colangite felina il ruolo patogenetico dei batteri è ancora estremamente discusso e a fronte di studi che non hanno trovato alcuna correlazione fra flogosi e batteri individuati con la FISH (Fluorescence in situ hybridization) o con la PCR (polymerase chain reaction) (Warren 2014, Otte 2012) e che ritengono la bacteriobilia una conseguenza e non una causa della malattia, c'è uno studio recente di Twedt e coll. (2014) che evidenzia la presenza di batteri di origine intestinale (E coli e Enterobacteriacee), soprattutto nella forma infiammatoria neutrofila. Nel caso specifico di questo studio i batteri erano evidenti alla FISH più a livello di cellule parenchimali e spazi portali che a livello biliare, supportando l'ipotesi non solo di una traslocazione batterica ma anche di una localizzazione per via ematogena. Per quanto manchino le evidenze scientifiche, parere dell'autore è che un adeguato controllo del microbioma intestinale, con l'utilizzo di probiotici e prebiotici, possa rappresentare uno strumento importante nella gestione cronica di queste patologie che potrebbe limitare l'utilizzo di lunghe o ricorrenti terapie antibiotiche.

**Controllo della fibrosi:** L'unico vero farmaco di cui c'è evidenza scientifica in medicina umana con effetto antifibrotico è la colchicina: questa molecola legandosi alla tubulina interferisce con sintesi e secrezione del collagene, in più stimola l'attività collagenasica, inibisce la proliferazione dei fibroblasti e ha effetto antinfiammatorio (inibizione migrazione e degranulazione leucocitaria). Gli effetti collaterali sono rari e dose dipendenti, ma non c'è alcun tipo di studio veterinario che ne supporti l'utilizzo.

**Controllo delle alterazioni extraepatiche che conseguono all'epatopatia:** Fra queste le alterazioni più ricorrenti sono: 1) **Encefalopatia epatica:** in questi casi l'attenzione terapeutica deve essere centrata sulla sintomatologia neurologica con il controllo delle crisi con farmaci con scarso o nullo metabolismo epatico (es. levatiracetam; l'utilizzo di benzodiazepine dovrebbe essere sempre evitato), e sulla riduzione della produzione ed assorbimento di ammonio a livello intestinale (metronidazolo, ampicillina o aminoglicosidi per os, clisteri di salina, lattulosio). All'espressione clinica dell'encefalopatia epatica può contribuire anche uno stato di ipoglicemia (per deplezione glicogeno, inadeguata gluconeogenesi o setticemia), che potrebbe richiedere il supporto endovenoso di soluzione glucosata.

2) **Ascite:** la terapia in questi casi deve tenere conto di quello che può essere il meccanismo patogenetico predominante, considerando che è possibile uno stato di ipertensione portale (per esempio nelle anomalie vascolari congenite e acquisite), uno stato iponcotico e/o un'alterata permeabilità vascolare (per esempio nelle flogosi acute). Poiché si ritiene che il *primum movens* dell'ascite sia la ritenzione renale di acqua e sali riconducibile ad un'aumentata sensibilità all'aldosterone e ad un'inadeguata risposta dell'ormone natriuretico, il farmaco di prima scelta nel controllo dell'ascite è lo spironolattone. Un diuretico d'ansa come la furosemide deve essere utilizzato con cautela poiché può esacerbare ipovolemia, ipokaliemia e alcalosi. Pur non essendoci dati bibliografici al riguardo, i sartani, in quanto inibitori dell'angiotensina II, hanno un razionale di utilizzo; essi diminuiscono la pressione venosa portale senza causare ipotensione, hanno un dimostrato effetto antiossidante nell'uomo e antifibrotico nel ratto. A fronte di questo, ad oggi non ci sono dati che ne giustificano l'utilizzo nel cane e

nel gatto.

3) **Coagulopatia.** La gestione terapeutica di una coagulopatia in un epatopatico è estremamente differente a seconda del meccanismo patogenetico in atto (Kavanagh 2011). Inoltre le informazioni utili per la gestione delle coagulopatie nei pazienti epatopatici sono per lo più estrapolate dalla medicina umana. Quindi si va da una CID (da gestire con fluidi, plasma fresco congelato, piuttosto che eparina e/o antiaggreganti piastrinici), ad una alterazione dell'emostasi secondaria per uno stato ipoprotidemico (plasma, vitamina K per os) o per una grave colestasi (vitamina K per via parenterale). L'esecuzione di un profilo coagulativo esteso si rende quasi sempre necessario per impostare adeguatamente la terapia.

In conclusione, mentre possiamo ragionevolmente affermare che il supporto all'epatocita, soprattutto quello antiossidante, è un approccio terapeutico che possiamo applicare in tutte le epatopatie, per una terapia mirata al meccanismo patogenetico prevalente e alle specifiche alterazioni extraepatiche sono indispensabili esami di laboratorio di approfondimento ed un esame cito-istopatologico. E' auspicabile implementare gli studi in medicina veterinaria riguardo ai risultati terapeutici sulle epatopatie, sia nel breve che nel lungo termine, sì da avere dati scientifici sull'efficacia in campo delle varie terapie.

## BIBLIOGRAFIA

1. Au AY, Hasenwinkel JM, Frondoza CG, Hepatoprotective effects of S-adenosylmethionina and silybin on canine hepatocytes in vitro, *Animal Physiology and Animal Nutrition*, 2013, 97, 331-341
2. Avizeh R et al. Evaluation of prophylactic and therapeutic effects of silymarin and N-acetylcysteine in acetaminophen-induced hepatotoxicity in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2010, 33,1, 95-99
3. Buob S, Johnston AN, Webster CRL, Portal hypertension: Pathophysiology, diagnosis and treatment, *Journal Veterinary Internal Medicine*, 2011, 25, 169-186
4. Center SA et al, Influence of dietary supplementation with (L)-carnitine on metabolic rate, fatty acid oxidation, body condition, and weight loss in overweight cats. *American Journal Veterinary Research*, 2012, 73(7):1002-15
5. De Tommasi et al, Hyperplastic cholangitis in a naturally *Toxoplasma gondii*-infected cat, *Veterinary quarterly*, 2014, 34, 4, 229-231
6. Filipenko PS, Sali IS, Potapov GV. Effects of ionol and alpha-tocopherol on lipid peroxidation in the liver of dogs with acute pancreatitis. *Patol Fiziol Eksp Ter*. 2008 Jul-Sep;(3):29-31.
7. Kavanagh C, Shaw S, Webstewr CR, Coagulation in hepatobiliary disease *Journal Veterinary Emergency Critical Care*, 2011, 21(6), 589-604
8. Otte CMA et al, 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*, 2014, 16(10), 796-804
9. Otte CMA et al, Detection of bacterial DNA in bile of cats with lymphocytic cholangitis, *Veterinary Microbiology* 2012, 156, 217-221
10. Otte CMA et al, Retrospective comparison of prednisolone and ursodeoxycholic acid for the treatment of feline lymphocytic cholangitis, *The Veterinary Journal*, 2013, 195 205-209
11. Twedt DC et al, Evaluation of fluorescence in situ hybridization for the detection of bacteria in feline inflammatory liver disease, *Journal of feline medicine and surgery*, 2014, 16(2), 109-117
12. Warren A. et al, Histopathologic Features, Immunophenotyping, Clonality, and Eubacterial Fluorescence In Situ Hybridization in Cats With Lymphocytic Cholangitis/Cholangiohepatitis, *Veterinary Pathology*, 2014, 48(3) 627-641