

innovation

in Veterinary Medicine

Semestrale di Scienze Veterinarie registrato presso il Tribunale di Milano il 18/2/2000 al n° 128 • Proprietario: Innovet Italia srl, Milano • Direzione ed Edizione: Centro di Documentazione e Informazione Scientifica (Ce.D.I.S.) Innovet - Viale dell'Industria, 8 - 35030 Rubano - Tel. 049.8987319 - Fax 049.8987321 • E-mail: cedis@innovet.it • Web: www.innovet.it • Direttore Responsabile: M. Federica della Valle • Tipografia: Nuova Jolly di Bastianello Ivano - Viale dell'Industria, 28 - 35030 Rubano • Abbonamento annuo € 130 • Invio gratuito ai Medici Veterinari iscritti all'Ordine

Le malattie del tratto urinario inferiore (LUTD) nel cane e nel gatto



Editoriale

Sempre di più il Medico Veterinario di oggi sente il bisogno di ampliare la propria offerta di base con pratiche di tipo specialistico. Infatti, a differenza di quanto avviene in medicina umana, esiste tutta una serie di aspetti di tipo specialistico che rientrano, di fatto e di diritto, nell'ambito professionale del Veterinario "generalista". Sono quelli che possono essere definiti come "pratiche specialistiche di base". Il Veterinario di base, quindi, va oggi assumendo un ruolo ben più evoluto del suo collega Medico di famiglia.

Ciò, da un lato, rappresenta una nuova opportunità offerta al libero professionista che, pur motivato e attento agli aspetti specialistici, non ha nessuna intenzione di investire tempo e denaro per conseguire una formazione post-universitaria idonea a praticare in ambito prettamente specialistico. Dall'altro, è un'occasione per poter rivalutare il ruolo del Veterinario "di base" sia in termini professionali che, di conseguenza, economici.

Per far questo secondo scienza e coscienza, per occuparsi di "pratiche specialistiche di base" in maniera etica, il Veterinario non può improvvisare.

Deve fornirsi preventivamente delle conoscenze scientifiche che spesso l'Università non gli ha dato. "Conoscere è potere" è lo slogan con cui si vuole sottolineare l'importanza che la conoscenza scientifica ha in una visione moderna della medicina veterinaria.

Questo numero di *Innovation in Veterinary Medicine*, fedele a tali concetti, presenta un argomento di carattere specialistico - i disordini delle basse vie urinarie del cane e del gatto - che ben si presta ad essere affrontato con serietà e competenza dal "Veterinario di famiglia".

È la prima volta che Innovet si occupa di Urologia del cane e del gatto. E, grazie alla collaborazione di Andrea Zatelli - massimo esperto Italiano del settore - lo fa con un'ottica specialistica di grande rigore, "calata", tuttavia, nella realtà quotidiana dell'ambulatorio Veterinario "di base".

Buona lettura.

Renato della Valle
Amministratore Unico
INNOVET ITALIA

Sommario

Le malattie del tratto urinario inferiore (LUTD) nel cane e nel gatto: inquadramento clinico-patogenetico - Andrea Zatelli	
Inquadramento clinico	3
Definizione ed epidemiologia	3
Eziologia	4
Cistite idiopatica o interstiziale del gatto	6
Sintomatologia	6
Inquadramento patogenetico	7
Alterata permeabilità vescicale: teoria della leaky bladder	7
Inflammatione neurogena mastocito-mediata: teoria della neurogenic bladder	7
Stimoli agonisti mastocitari	7
Stimoli neurogeni	7
Stress	8
Infezioni batteriche	8
Mediatori mastocitari e loro valenza patogenetica	8
NGF	8
Radicali liberi	9
Disfunzione neuropatica: teoria dell'overactive bladder	9
Teoria patogenetica unificata	9
Palmitoiletanolamide (Palmidrol - INN) nell'iper-reattività infiammatoria ed algica delle basse vie urinarie: razionale di utilizzo ed evidenze sperimentali - Alda Miolo	
Premesse	13
Alamidi: razionale di utilizzo "disease-oriented"	13
Evidenze sperimentali nelle patologie delle basse vie urinarie	14
Conclusioni	15



Andrea Zatelli

Laureato con lode presso la Facoltà di Medicina Veterinaria di Parma nel 1990. Dal 1991 al 1998 trascorre periodi di aggiornamento in Europa e negli Stati Uniti finalizzandoli all'esclusivo approfondimento di argomenti di medicina interna e diagnostica per immagini del cane e del gatto. È socio SCIVAC dal 1991, relatore SCIVAC dal 1998 e consulente scientifico della stessa società dal 2001. Relatore a congressi nazionali ed internazionali ha tenuto numerosi seminari scientifici e corsi di perfezionamento su argomenti riguardanti la nefrologia, l'ecografia addominale e la terapia intensiva/medicina d'urgenza. E' autore di numerose pubblicazioni su riviste nazionali ed internazionali inerenti la nefrologia, l'ecografia addominale e l'ecografia interventistica. Dall'anno 2006 è coordinatore della Società Italiana di Nefrologia Veterinaria (SINUV) e dal 2005 Chairman del Board del Gruppo di Studio sulla Leishmaniosi Canina (GSLC). Nel 2005 ha ricevuto l'IRIS (International Renal Interest Society) AWARD "in recognition of outstanding fundamental and clinical research performed by an individual in the field of nephrology". Attualmente svolge la libera professione a Reggio Emilia dove dal 2002 è Direttore Sanitario di una referral practice. I suoi principali settori di interesse sono lo studio qualitativo della proteiuria nel paziente nefropatico, i biomarkers di nefropatia e le tecniche innovative nel settore dell'ecografia interventistica e dell'ecocontrastografia.

Le malattie del tratto urinario inferiore (LUTD) nel cane e nel gatto: inquadramento clinico-patogenetico

Andrea Zatelli

Inquadramento clinico

Si tratta di un complesso di patologie che colpiscono assai di frequente il tratto urinario inferiore del cane e del gatto, in cui cause di natura ostruttiva (es. calcoli) e non (es. cistite idiopatica del gatto) provocano fastidiosi e ricorrenti disturbi della minzione (es. pollachiuria, stranguria, incontinenza urinaria).

Definizione ed epidemiologia

Con l'acronimo LUTD (*Lower Urinary Tract Diseases*) vengono identificate le patologie delle basse vie urinarie (vescica e uretra) che, anche se con profili epidemiologici ed eziologici diversi, colpiscono frequentemente sia il cane che il gatto.

Nel cane, la LUTD è principalmente causata da infezioni batteriche (UTI, *Urinary Tract Infections*) e/o litiasi¹ e la probabilità di contrarre una LUTD aumenta nell'età medio-avanzata (Fig. 1).

Le infezioni batteriche sono localizzate con maggior frequenza a livello vescicale (cistite) nella femmina e prostatico (prostatite) nel maschio, ed in quest'ultimo la prostatite è quasi sempre associata a uretrite e/o cistite.

Le litiasi vescicali hanno invece incidenza sovrapponibile nei due sessi, ma la localizzazione uretrale di calcoli, per caratteristiche anatomiche, è tipica del maschio (Foto 1; Foto 2; Foto 3A e 3B). La sintomatologia associata a litiasi vescicale è estremamente variabile, potendo essere clinicamente asintomatica in alcuni pazienti od associata ai segni clinici della cistite in altri. La localizzazione uretrale di calcoli si manifesta con disordini della minzione conseguenti ad ostruzione parziale o completa del lume dell'uretra associati, nella maggioranza dei pazienti, ad uretrite.

Nel gatto, si parla di *Feline Lower Urinary Tract Diseases* (FLUTD), indicando il complesso di patologie cliniche a carico di vescica ed uretra, riscontrate con maggior frequenza nei gatti di media età (4-7 aa)^{2,3} (Fig. 1). Le FLUTD, infatti, si presentano raramente nei gatti di età inferiore ad un anno e, quando diagnosticate, sono spesso conseguenti a infezioni batteriche o a litiasi associate a difetti anatomici e/o funzionali² (Foto 4). Nei soggetti giovani/adulti, sono, invece, spesso diagnosticate patologie vescicali idiopatiche (cistite felina idiopatica o interstiziale, *Feline Idiopathic/Interstitial Cystitis*, FIC). Nel gatto anziano, infine, si riconoscono principalmente cause ostruttive (urolitiasi) e/o batteriche^{4,5}.

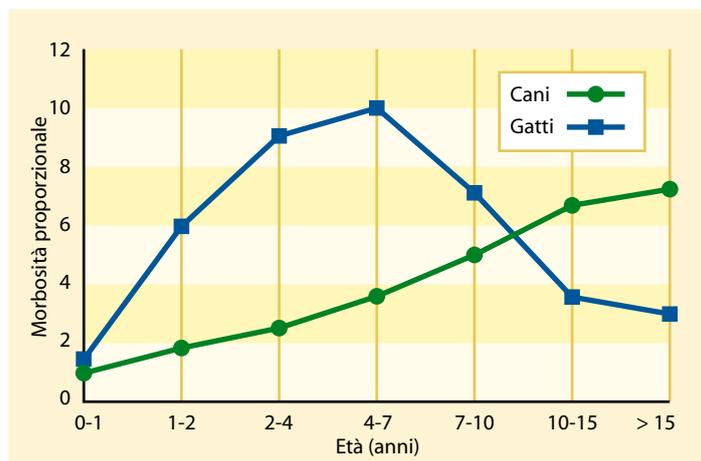


Fig. 1 - Morbosità proporzionale delle LUTD nel cane (1980-1995) e nel gatto (1980-1990), secondo i dati registrati dal Veterinary Medical Data Base della Purdue University (mod. da: Bartges, 2002³).



Foto 1 - Litiasi delle alte vie (calcolo a stampo radioopaco localizzato nella pelvi renale sinistra), associata a litiasi uretrale in un cane maschio presentato alla visita per difficoltà di minzione.

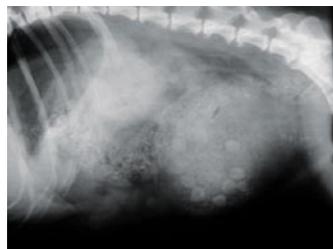


Foto 2 - Imponente litiasi vescicale in un Carlino femmina con evidenziazione di calcoli radioopachi (ossalato di calcio).

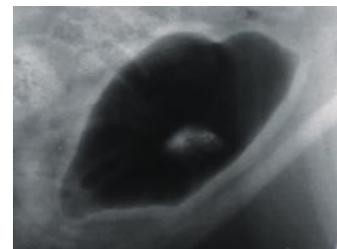


Foto 4 - Gatto maschio, 11 mesi. Urografia ascendente con MDC negativo. Allo studio contrastografico vescicale risulta evidente la litiasi associata ad una alterazione di forma vescicale ed assottigliamento della parete nella zona del fondo (diverticolo vescicale).

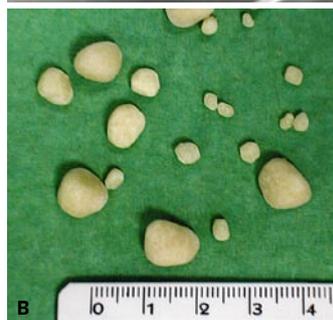


Foto 3A e 3B - Caso rappresentato in Foto 2. Aspetto macroscopico dei calcoli (ossalato di calcio) dopo risoluzione della litiasi vescicale mediante uroidropulsione.

Le patologie neoplastiche delle basse vie urinarie sono rare sia nel cane che nel gatto, anche se, negli ultimi anni, grazie al miglioramento dei mezzi diagnostici, si ha un aumento delle loro segnalazioni. Il Carcinoma delle Cellule di Transizione (TCC) vescicale (**Foto 5; Foto 6A e 6B**) è la neoplasia più frequentemente diagnosticata sia nel cane che nel gatto, anche se con incidenze diverse nei due sessi all'interno delle due specie. Il TCC ha, infatti, maggiore incidenza nelle femmine anziane nella specie canina e nel maschio di età medio-avanzata nella specie felina^{6,7}.

Numerosi sono i fattori di rischio che predispongono a LUTD, soprattutto nel gatto (**Tab. 1**)⁸⁻¹⁰.

Da un punto di vista epidemiologico, le LUTD presentano tassi di incidenza annuale negli Stati Uniti ed in Europa compresi tra lo 0,5 - 1%¹¹⁻¹³. La morbilità delle FLUTD si attesta tra il 2% e il 13%^{2,14,15} e per più del 6,5% nei cani di età superiore ai 10 anni¹.

Tab. 1 - Principali fattori del rischio per lo sviluppo di FLUTD

Sovrappeso
Sedentarietà
Convivenza con altri gatti
Regime dietetico prevalentemente secco
Scarsa assunzione di acqua
Sterilizzazione
Razza <i>rispetto ai Siamesi e agli Europei, i Persiani, gli Abissini, i Burmes e gli Himalayani manifestano un rischio molto più elevato di contrarre FLUTD ostruttiva e non.</i>
Sesso <i>le FLUTD ostruttive colpiscono i maschi, soprattutto se castrati, in percentuale doppia rispetto alle femmine. I TCC si riscontrano con maggiore incidenza nel sesso femminile nella specie canina e in quello maschile nella specie felina.</i>

Eziologia

Le LUTD vengono schematicamente ricondotte, sia nel cane che nel gatto, a cause di natura ostruttiva e non ostruttiva. Tra le cause di tipo ostruttivo, figurano in primo piano i tappi uretrali (*urethral plugs*) ed i calcoli. I primi sono concrezioni non organizzate di consistenza molle e pastosa, costituite da una matrice colloido-proteica (proteina di Tamm-Horsfall)¹⁶ secreta dalla parete vescicale. 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^{17,18}. Quando secreta in eccesso, la glicoproteina si può unire a cellule di sfaldamento delle basse vie e a minerali (cristalli, prevalentemente di struvite nel gatto), dando origine a concrezioni in grado di formare i tappi uretrali.

La causa maggiormente frequente di LUTD ostruttiva è la litiasi conseguente alla formazione di calcoli (**Tab. 2; Tab. 3**) rappresentati da concrezioni solide di minerali che, sia nell'uomo che nell'animale da compagnia, possono formarsi per:

- super-saturazione dell'urina con sostanze minerali, tendenti ad aggregarsi in formazioni cristalline (teoria della precipitazione-cristallizzazione)¹⁹. Tra i fattori favorenti questo fenomeno si annoverano: modificazioni del pH urinario, ristagno di urina a livello vescicale, diminuito riassorbimento di ioni calcio a livello renale con conseguente ipercalcemia;
- presenza di sostanze anomale a livello della parete vescicale (es. detriti batterici) che fungono da "nuclei di adesione" per i cristalli (teoria della matrice di nucleazione)¹⁹;
- carenza di specifici inibitori (es. glicosaminoglicani, citrati) della cristallizzazione (teoria degli inibitori della cristallizzazione)²⁰⁻²².

Nel caso di LUTD non ostruttive, viene spesso utilizzato l'acronimo DAMNIT, che indica il complesso di condizioni - di natura comportamentale (D = demenza), anatomica (A), metabolica (M), nutrizionale/neoplastica (N), infiammatoria/idiopatica/iatrogena (I) e tossico/traumatica (T) (**Tab. 4**) - capaci di ripercuotersi sull'apparato urinario e provocare i sintomi connessi ad alterazioni delle fasi sia di svuotamento (*voiding*) che di riempimento (*storage*) vescicale².

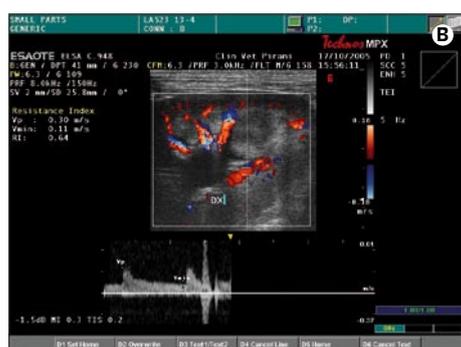
Pur rimanendo valida la distinzione tra patologia ostruttiva e non ostruttiva, le due tipologie di LUTD possono coesistere e variamente combinarsi tra loro. Così, un'ostruzione uretrale può primariamente dipendere dalla formazione di tappi uretrali e/o uroliti, ma può anche essere l'esito di uno spasmo uretrale cronico, a sua volta conseguente ad un'infiammazione non ostruttiva del tratto urinario, ad esempio di natura batterica o idiopatica (**Fig. 2**). Viceversa, una flogosi cronica e/o recidivante può predisporre alla formazione di tappi uretrali e alla progressiva comparsa di segni clinici associati ad ostruzione (**Fig. 2**).



Foto 5 - Cane meticcio femmina, 8 anni di età, presentata alla visita clinica per difficoltà di minzione e vescica sovradistesa. Aspetto ecotomografico di Carcinoma delle Cellule di Transizione (TCC): è evidente un marcato ispessimento della parete uretrale che ha perso la caratteristica stratigrafia ecografica.



Foto 6A e 6B - Quadro ecografico renale della paziente della Foto 5. È evidente una dilatazione delle vie escretrici renali (idronefrosi di 2° grado), non associata ad aumento degli indici di resistività.



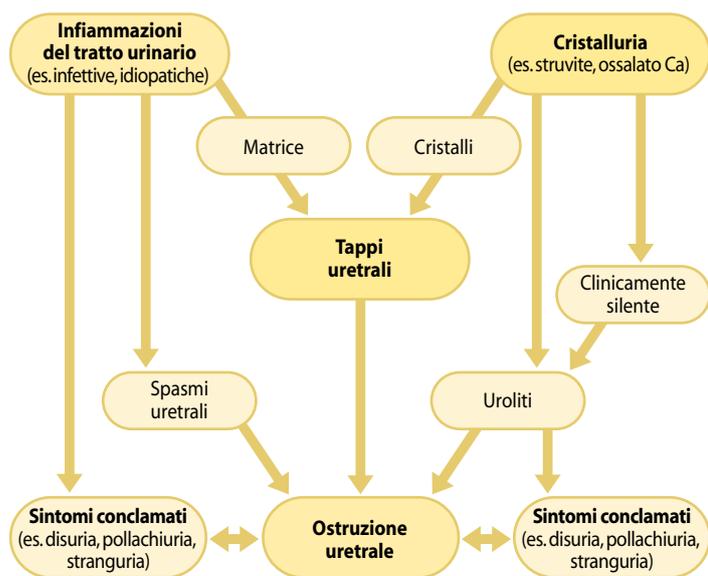


Fig. 2 - Concomitanza di cause, ostruttive e non, che possono provocare ostruzione uretrale nel cane e nel gatto (mod. da Osborne et al, 2000²).

Tab. 2 - Caratteristiche dei principali uroliti nel gatto (mod. da Osborne et al, 2000²)

Minerali	Predisposizione di razza/sesso	Età (aa)	Densità Rx	Morfologia	pH urine	Batteri
Struvite (fosfato ammonio magnesiacio)	Nessuna	7	da moderata a pronunciata	lisci, a "coperchio di bara"	> 6.5	assenti (struvite sterile); ureasi-produttori (<i>Staphylococcus</i> ; <i>Proteus</i> (struvite da UTI))
Ossalato di calcio	Burmeses Himalayani Persiani Maschi > Femmine	7	molto pronunciata	rugosi, a "croce maltese" o "busta quadrata"	variabile (da acido a neutro)	assenti
Urato di ammonio	Nessuna	6	lieve	lisci, rotondi o ovali	variabile (da acido a neutro)	assenti
Cistina	Nessuna	4	moderata	lisci, rotondi o ovali, piccoli	da acido a neutro	assenti
Fosfato di calcio (idrossiapatite)	Femmine > Maschi	8	pronunciata	lisci, rotondi	da alcalino a neutro	assenti

Tab. 3 - Caratteristiche dei principali uroliti nel cane (mod. da Lulich et al, 2000¹)

Minerali	Predisposizione di razza/sesso	Età (aa)	Densità Rx	Morfologia	pH urine	Batteri
Struvite (fosfato ammonio magnesiacio)	Miniature Schnautzer, Bichon frisé, Cocker Spaniel. Femmine (>80%)	2 - 8	da moderata a pronunciata	lisci, rotondi o sfaccettati	> 6.5	ureasi-produttori (<i>Staphylococcus</i> ; <i>Proteus</i> (struvite da UTI))
Ossalato di calcio	Miniature Schnautzer, Lhasa apso, Yorkshire, Shih Tzu, Miniature poodle, Bichon frisé. Maschi (>70%)	5 - 12	molto pronunciata	rugosi, a "croce maltese" o "busta quadrata"	variabile (da acido a neutro)	assenti
Urato di ammonio	Dalmata, Bulldog inglese, Miniature Schnautzer, Yorkshire Terrier. Maschi (>85%)	1 - 4	lieve	lisci, rotondi o ovali	variabile (da acido a neutro)	assenti
Cistina	Bulldog inglese, Bassotto, Basset hound. Maschi (>90%)	1 - 8	moderata	lisci, rotondi o ovali, piccoli	da acido a neutro	assenti
Fosfato di calcio (idrossiapatite)	Miniature Schnautzer, Yorkshire Terrier, Cocker Spaniel. Maschi (>60%)	7 - 11	pronunciata	lisci, rotondi o sfaccettati	da alcalino a neutro	assenti
Silicato	Miniature Schnautzer, Pastore tedesco, Golden retriever, Labrador retriever. Maschi (>90%)	4 - 9	pronunciata	lisci, rotondi con diramazioni	da acido a neutro	assenti

Tab. 4 - Classificazione eziologica delle LUTD non ostruttive (mod. da Osborne et al, 2000²)

Anomalie congenite
Anomalie dell'uraco (es. diverticoli, cisti)
Fimosi
Fistole uretro-rettali

Malattie metaboliche
Diabete mellito
Urolitiasi

Endocrinopatie
Iperadrenocorticismo

Infezioni
Virus
Batteri
Funghi
Parassiti

Malattie immuno-mediate

Neoplasie
Benigne (es. cistoadenoma, leiomioma)
Maligne (es. carcinomi, sarcomi)

Iatrogene
Infezioni urinarie antibiotico-resistenti
Complicanze cistocentesi/uretroscopia/uretrostomia
Cateterismo transuretrale
Cateterismo permanente

Idiopatiche
Cistite interstiziale del gatto (FIC)

Neurologiche
Discopatie
Fratture e lussazioni vertebrali
Osteomieliti

Tossiche
Reazioni avverse ai farmaci

Cistite idiopatica o interstiziale del gatto

Tra le LUTD non ostruttive, un posto di primaria importanza spetta alla cistite interstiziale del gatto (*Feline Idiopathic/Interstitial Cystitis*, FIC). Si tratta della diagnosi più comune di FLUTD di natura idiopatica (50-70%) che colpisce questo soggetto in età giovane/adulta (Fig. 3)²³⁻²⁷. Definita come LUTD infiammatoria non infettiva ad andamento cronico-ricorrente e tendenza recidivante, la FIC condivide diversi aspetti (sintomatologici e patogenetici) con la cistite interstiziale (IC) della donna (Tab. 5) e, come questa, è caratterizzata da segni di stranguria. L'urina è di solito sterile e con sedimento inerte. Le procedure diagnostiche di routine (es. analisi delle urine, radiografie, ecotomografia dell'apparato uro-genitale) non permettono di riconoscere un preciso agente causale.

In corso di cistite interstiziale – termine usato come sinonimo di cistite idiopatica – la cistoscopia rivela microemorragie (petecchie) della

sottomucosa della parete vescicale (le cosiddette “glomerulazioni”), accompagnate da altri segni di infiammazione mucosale, quali aumento della vascolarizzazione locale e stato edematoso.

Relativamente al decorso clinico, la FIC generalmente tende a risolversi nell'arco di 5-10 giorni anche in assenza di terapia. Nonostante i tempi di guarigione spontanea siano rapidi, viene sottolineata da diversi Autori la necessità di attuare un opportuno e tempestivo trattamento. Sono tre i motivi alla base di tale indicazione:

1. la FIC è una patologia molto dolorosa e stressante per il paziente. In concomitanza dei segni clinici, il paziente può provocarsi gravi auto-traumatismi perineali da leccamento, andare incontro a riduzione dell'appetito o anoressia e manifestare disturbi comportamentali²⁸ (es. aggressività);

2. la FIC ha spiccata tendenza a recidivare, con ricomparsa delle manifestazioni cliniche ad intervalli variabili ed assolutamente imprevedibili²⁹. Nei soggetti affetti da tale patologia, la ricomparsa dei segni clinici viene considerata una ricaduta della patologia iniziale, anche se non si esclude che possa rappresentare una sua manifestazione ritardata o, altresì, una patologia diversa sovrapposta, con quadri clinici simili a quelli di origine o, infine, una combinazione di queste;

3. la FIC può esitare in una forma di tipo batterico e/o ostruttivo (es. ostruzione uretrale o sviluppo di diverticoli vescicali od uretrali), quest'ultima secondaria alla preesistente infiammazione vescico-uretrale, ai cronici spasmi della muscolatura uretrale o alla dissinergia riflessa^{30,11}.

Sintomatologia

Nel cane e nel gatto, il tratto urinario risponde a stati patologici di diversa natura con sintomatologia spesso sovrapponibile, indipendentemente dall'eziologia e dal processo patologico. I sintomi di LUTD sono quindi simili indipendentemente dalla causa scatenante. Si tratta, in generale, di sintomi aspecifici di “*irritative and/or inappropriate voiding*”, elencati di seguito³¹:

1. **Pollachiuria** (minzione frequente);
2. **Ematuria** (escrezione di urine contenenti sangue);
3. **Disuria** (minzione difficoltosa);
4. **Stranguria** (minzione dolorosa);
5. **Incontinenza urinaria** (mancato controllo volontario della minzione).

Ai sintomi urinari se ne possono associare altri extra-urinari, tra cui:

1. lambimento persistente, con asportazione del pelo nella zona perineale o peniena;
2. dolore addominale e/o pelvico;
3. disturbi comportamentali (es. irrequietezza, vocalizzazioni, aggressività).

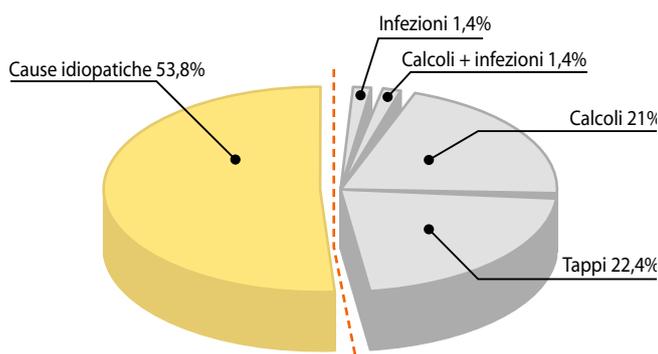


Fig. 3 - Distribuzione percentuale delle LUTD nel gatto di età inferiore ai 10 anni, in rapporto all'eziologia (mod. da: Pechereau, 2002²⁶).

Tab. 5 - Confronto tra cistite interstiziale del gatto (FIC) e della donna (IC) (mod. da: Kruger et al, 1996²⁷)

Parametro	FIC	IC
Età	Giovane/Adulta	Adulta
Sesso	Maschio e Femmina	Femmina
Segni clinici	Pollachiuria Ematuria Stranguria	Pollachiuria Nicturia Dolore pelvico
Decorso	Episodico; Cronico	Cronico; Persistente
Analisi urine	Ematuria Proteinuria Cristalluria Diminuzione GAG urinari	Ematuria Diminuzione GAG urinari
Urocoltura	Negativa	Negativa
Cistoscopia	Ipervascolarizzazione Emorragie sottomucosali (glomerulazioni focali) Desquamazione urotelio	Ulcere di Hunner (petecchie sottomucosali) Emorragie sottomucosali (glomerulazioni)
Rx	Ispezzimento parete vescicale Irregolarità mucosa Restringtoni uretrali	Normale
Istopatologia	Aumento mastociti Tessuto di granulazione Fibrosi Infiltrati cellule mononucleate	Aumento mastociti Tessuto di granulazione Fibrosi Infiltrati cellule mononucleate

Inquadramento patogenetico

Tra le teorie patogenetiche che, nel tempo, hanno tentato di dare una spiegazione ai meccanismi sottostanti alle LUTD si sono affermate tre possibili ipotesi.

Alterata permeabilità vescicale: teoria 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 che impediscono il passaggio di molecole altamente permeabili (es. acqua, urea) e che garantiscono, altresì, un adeguato gradiente elettrochimico ed osmotico.

Tra questi sistemi, si annoverano principalmente:

- specifici dispositivi di coesione tra le cellule dello strato superficiale dell'urotelio (es. *tight junctions*, *uroplachine*)³²;
- strato di rivestimento mucinoso (glicocalice), costituito in massima parte da glicosaminoglicani (GAG) altamente idrofilici (Fig. 4), che creano un sottile strato acquoso superficiale. Tale layer risulta indispensabile per:
 - a) prevenire l'aderenza di batteri e/o cristalli;
 - b) impedire la penetrazione di soluti e di sostanze irritative/tossiche di provenienza urinaria;
 - c) conservare l'adeguato gradiente ionico ed osmotico vescicale³³⁻³⁶.

In corso di LUTD, è stato dimostrato, sia nell'uomo^{35,37-40} che nel gatto⁴¹⁻⁴⁵ 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*^{46,47} e, cioè, una vescica caratterizzata da una vera e propria "disfunzione epiteliale" (si parla, addirittura, di LUDE, "lower urinary dysfunctional epithelium"),⁴⁸ con aumentata permeabilità e conseguente passaggio trans-uroteliale di cationi (es. potassio K⁺), tossine, batteri e componenti urinari ad azione irritativa. L'esposizione protratta a tali sostanze darebbe luogo alla sovrastimolazione delle fibre sensoriali dolorifiche di tipo C, localizzate nella sottomucosa e nello strato muscolare della vescica⁴⁹, con il conseguente rilascio massivo di neuropeptidi (es. sostanza P, NGF)^{50,51}. È dall'eccessivo rilascio di tali neuropeptidi che derivano alterazioni dell'omeostasi vescicale, schematicamente riconducibili a:

- 1) risposte infiammatorie del comparto vasale - vasodilatazione, aumento di permeabilità, edema della sottomucosa;
- 2) contrazione della muscolatura liscia vescicale;
- 3) sensibilizzazione nervosa e trasmissione centrale di stimoli dolorifici;
- 4) attivazione neurogena dei mastociti vescicali.

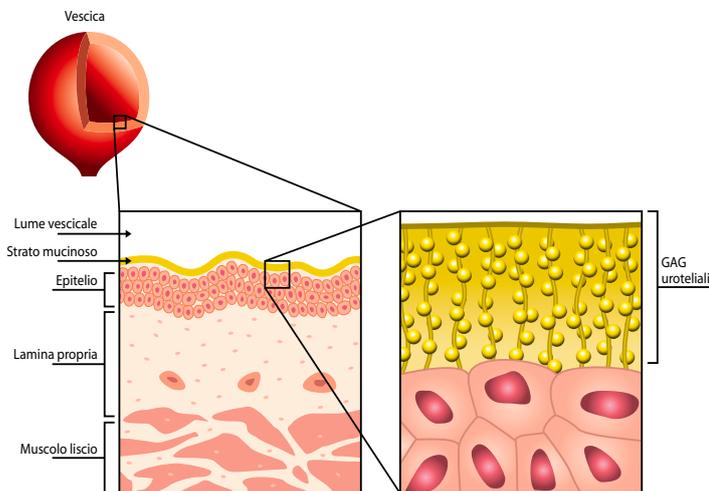


Fig. 4 - Composizione per strati della parete vescicale, con dettaglio sullo strato mucinoso di glicosaminoglicani (GAG) altamente idrofilici che riveste l'urotelio (mod. da: Metts, 2001¹²⁶).

Infiammazione neurogena mastocito-mediata: teoria della "neurogenic bladder"

Questa ipotesi enfatizza il ruolo primario dei mastociti vescicali nella patogenesi delle LUTD e della FIC in particolare⁵²⁻⁵⁵. Alla sua origine sta l'evidenza di un marcato aumento della percentuale di mastociti degranulati (Foto 7), che è dimostrato essere direttamente proporzionale ai danni a carico dell'urotelio ed al grado di infiammazione sub-mucosale⁵³. Ulteriore conferma viene dal riscontro di anormali titoli urinari di specifici mediatori, quali triptasi^{56,57}, neuromediatrici specifici come NGF⁵⁸, NT-3, BDNF e GDNF^{59,60}, citochine (es. TNF)⁶¹ ed amine vasoattive (es. istamina)⁶². Tali mediatori, oggi considerati indicatori di iperattivazione mastocitaria, vengono valutati nel siero, nelle urine e nei campioni biotici vescicali dei pazienti con cistite interstiziale, per monitorare in modo non invasivo la progressione o la tendenza alla risoluzione della malattia.

Presenti in soprannumero sia nell'urotelio che a livello del muscolo detrusore^{54,63-67}, i mastociti vescicali godono di:

- una strategica localizzazione anatomica tra terminazioni nervose e vasi sanguigni;
- un ricco corredo recettoriale di superficie che consente loro di rispondere a molteplici stimoli agonisti⁶⁸⁻⁷⁰;
- un elevato numero di mediatori, capaci, una volta rilasciati da queste cellule per degranulazione, di esercitare varie attività biologiche^{71,72}.

Stimoli agonisti mastocitari

I mastociti vescicali vengono, in corso di LUTD, iper-attivati da numerosi stimoli agonisti (Fig. 5).

Alcuni di questi rivestono un'importanza patogenetica del tutto particolare. Si tratta, nello specifico, degli stimoli neurogeni, dello stress e dei batteri.

Stimoli neurogeni

L'aumentato rilascio di neuromediatrici specifici (es. sostanza P) da parte delle terminazioni nervose vescicali in corso di LUTD scatena non solo la locale risposta infiammatoria e nocicettiva, ma determina, soprattutto, l'attivazione mastocitaria, dal momento che i mastociti esprimono recettori specifici per i neuromediatrici (es. recettori ad alta affinità per la sostanza P).

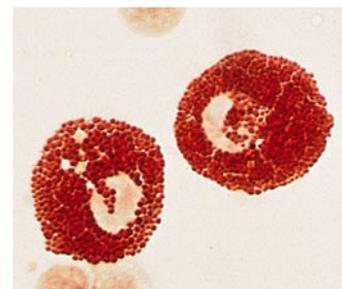


Foto 7 - Immagine di mastocita al microscopio ottico.

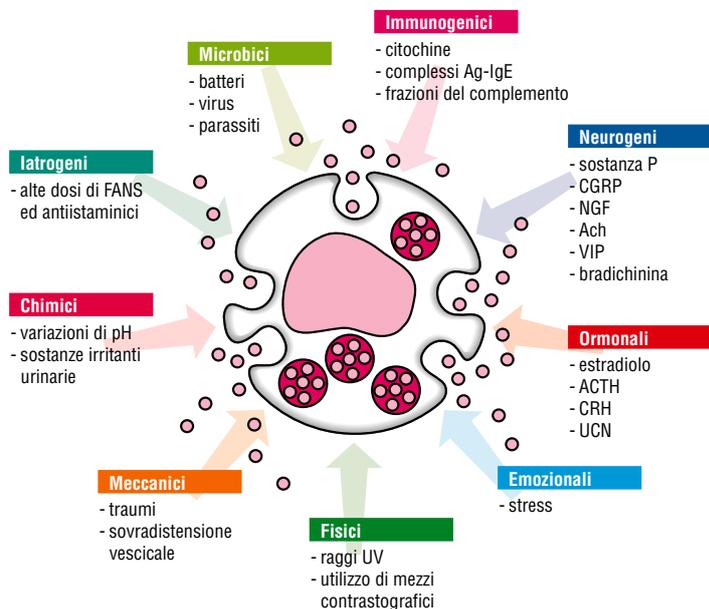


Fig. 5 - Principali stimoli agonisti in grado di attivare la degranulazione dei mastociti vescicali

Stress

Gli eventi stressogeni (es. modificazioni ambientali e/o dietetiche, sovraffollamento, "home-alone syndrome") hanno oggi acquisito, specie nel gatto, un'enorme importanza patogenetica^{73,74}. Le evidenze più recenti tendono, infatti, ad includere la cistite interstiziale, sia dell'uomo che del gatto, nella lista delle condizioni patologiche scatenate da una vera e propria risposta di natura neuro-immuno-endocrina allo stress⁷⁵⁻⁷⁸.

È stato dimostrato che lo stress è in grado di scatenare e/o 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 vescica⁷⁹, sia mediante l'attivazione dei mastociti vescicali tramite il CRF (*Corticotropin-Releasing Factor*)^{80,81}. Rilasciato sia da aree del sistema nervoso centrale (asse ipotalamo-ipofisario, *locus coeruleus*) che dalle fibre sensoriali periferiche⁷⁶, il CRF induce la massiva degranolazione dei mastociti, con liberazione di sostanze come istamina, IL-6, triptasi ed NGF, direttamente responsabili dell'innesco e dell'esacerbazione dell'infiammazione vescicale e della sintomatologia ad essa correlata. È in virtù di tale meccanismo che, oggi, i mastociti sono posti al centro di un asse neuro-immunologico che correla gli input emozionali e, più in generale, stressogeni, alle malattie organiche, tra le quali si annoverano le flogosi del tratto urinario inferiore^{83,84}.

Infezioni batteriche

I mastociti della mucosa vescicale sono da tempo considerati elementi essenziali nell'innesco della risposta immunitaria naturale in corso di infezioni delle basse vie urinarie^{85,86}. Direttamente sollecitate dagli uropatogeni (es. *Escherichia coli*)⁸⁷, queste cellule non solo attivano i meccanismi di fagocitosi batterica, ma rilasciano una serie di mediatori (es. TNF, NCF, IL-3, istamina) a spiccata attività chemotattica e battericida⁸⁸.

Mediatori mastocitari e loro valenza patogenetica

Una volta iper-attivati dall'enorme ventaglio di stimoli agonisti (Fig. 5), i mastociti vescicali rispondono con un esagerato e massivo rilascio (iperdegranolazione) di numerosi mediatori - immagazzinati all'interno dei granuli mastocitari (mediatori pre-formati) o, altresì, sintetizzati *de novo* (Fig. 6) - responsabili dei principali meccanismi che sottendono l'infiammazione mucosale, il dolore e lo spasmo della muscolatura liscia, tipici delle LUTD⁸⁹⁻⁹³.

Tra i mediatori di provenienza mastocitaria, particolare importanza patogenetica è stata attribuita all'NGF ed ai radicali liberi, NO (monossido di azoto) *in primis*.

NGF

In corso di infiammazione, questa neurochina viene prodotta in eccesso a livello locale⁹⁴ sia dai mastociti mucosali^{95,96} che da altri elementi (es. fibroblasti, cellule muscolari lisce, linfociti T) presenti nel distretto vescicale⁹⁷. Una volta rilasciato, l'NGF si è dimostrato in grado di:

- favorire la proliferazione e stimolare la degranolazione dei mastociti^{98,99}, con conseguente aumentato rilascio di mediatori ad attività pro-infiammatoria ed algogena¹⁰⁰;
- innescare i processi di chemiotassi e di degranolazione dei leucociti^{101,102};
- aumentare la sintesi di neuropeptidi nei gangli delle radici dorsali, attivando, in tal modo, la cascata di eventi neurosensibilizzanti e noci-

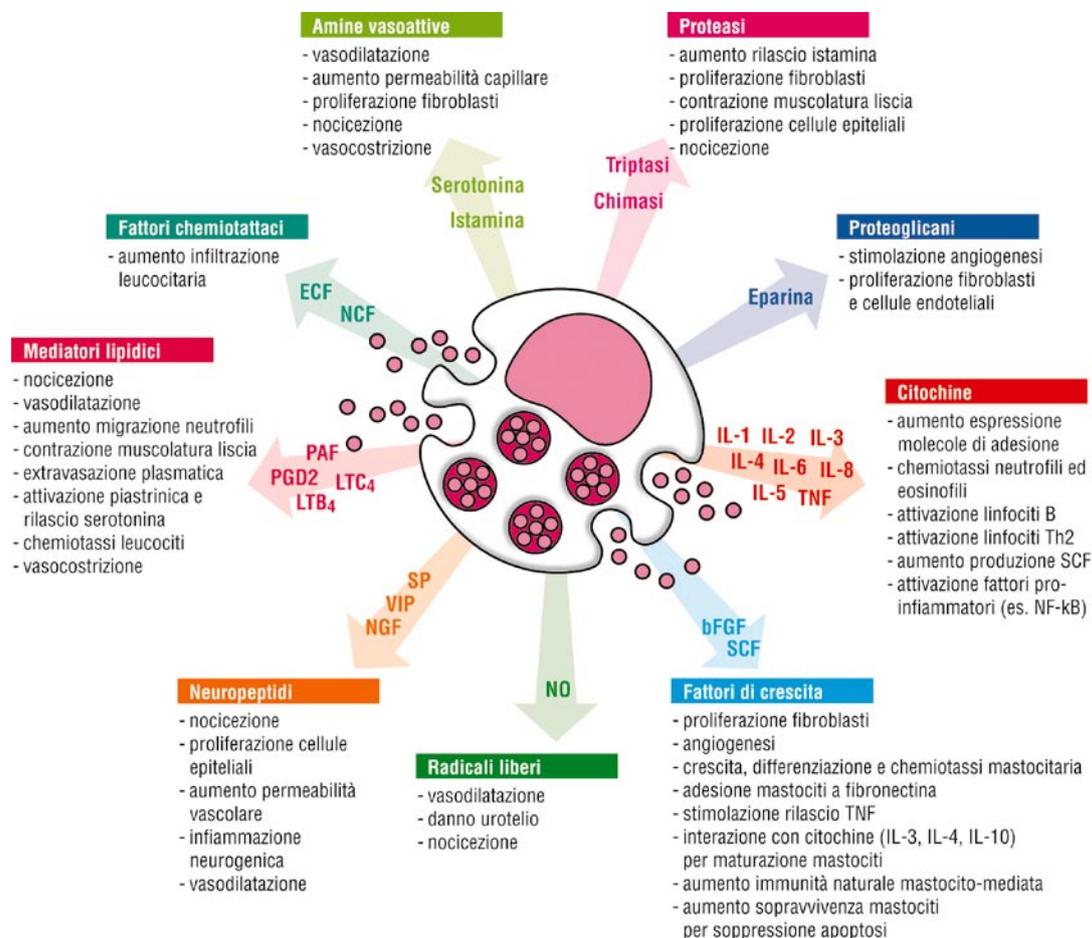


Fig. 6 - Principali mediatori mastocitari iperdegranulati in corso di infiammazione vescicale (mod. da: Theoharides et al, 2001⁹¹)

Disfunzione neuropatica: teoria della "overactive bladder"

Analogamente a quanto si verifica nell'uomo, la vescica del cane e del gatto va incontro ad una serie di alterazioni neurofisiologiche che alterano il normale riflesso di 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 (es. pollachiuria, stranguria, incontinenza urinaria), caratteristici di uno stato di iper-reattività nervosa vescico-uretrale.

Secondo tale ipotesi, le cause di questa iper-reattività sarebbero da ricercarsi nei seguenti fattori:

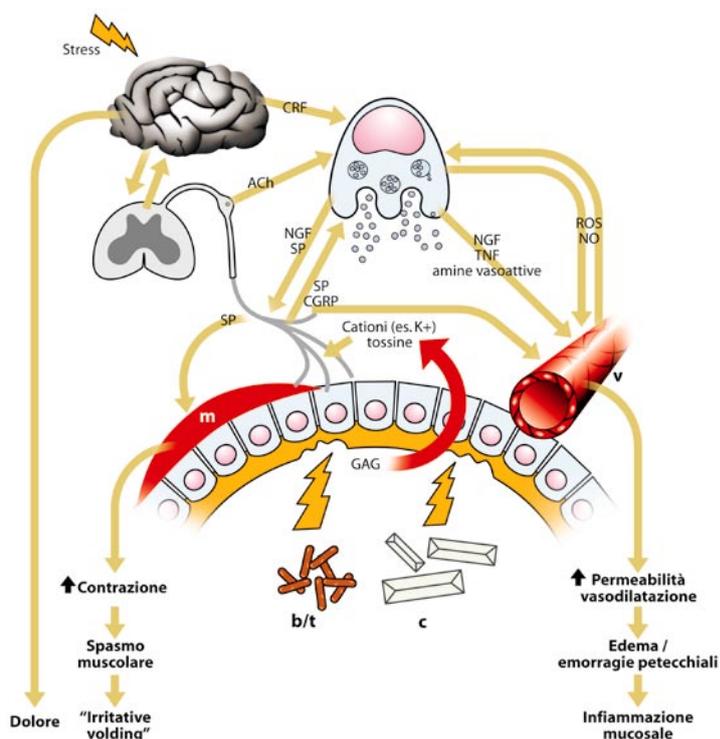
a) marcato incremento dell'innervazione afferente, con aumento quantitativo¹¹⁸ ed iper-eccitabilità funzionale delle fibre nervose sensoriali. Quest'ultima sarebbe connessa ad un'aumentata densità di meccanoettori e recettori

dolorifici, come recentemente si è riscontrato nella vescica di gatti affetti da cistite¹¹⁹⁻¹²²;

b) aumento dell'attività del sistema nervoso efferente, sia simpatico¹²³ che parasimpatico¹²⁴, chiamato in causa nell'alternarsi delle fasi di contrazione e rilassamento del muscolo detrusore e degli sfinteri vescicali. A riprova di ciò, è stato dimostrato che, in corso di infiammazione vescicale, aumenta l'attività di specifiche aree cerebrali - *Locus Caeruleus* (LC), ad esempio - particolarmente ricche di neuroni noradrenergici e primariamente coinvolte in funzioni cerebrali primarie (es. risposta allo stress e stato di vigilanza). Ulteriore conferma viene dall'incremento dei livelli plasmatici di catecolamine, a loro volta responsabili del rilascio periferico di sostanze (es. prostaglandine), capaci di eccitare ulteriormente i plessi nervosi dolorifici suburoteliali¹²⁵.

Teoria patogenetica unificata

Allo stato attuale, le tre ipotesi possono essere accorpate in una visione patogenetica d'insieme delle LUTD secondo lo schema riportato in **Figura 8**.



cettivi, responsabili dell'iperalgia su base infiammatoria e del dolore viscerale riferito, che costantemente accompagnano le flogosi del tratto genito-urinario¹⁰³⁻¹⁰⁶;

- potenziare l'azione neurosensibilizzante di altri mediatori (es. bradichinina)^{107,108}, a loro volta capaci di provocare l'ulteriore rilascio di neuropeptidi, come sostanza P e CGRP (**Fig. 7**).

Radicali liberi

È stato dimostrato che l'infiammazione e l'iperalgia vescicale sono innescate e sostenute anche da un'aumentata produzione di radicali liberi (ROS, NO)¹⁰⁹⁻¹¹².

Specificatamente nel gatto, è recente l'evidenza di un'aumentata produzione di monossido di azoto (NO) in corso di FIC, sia da parte delle terminazioni nervose vescicali afferenti che dell'urotelio stesso¹¹³⁻¹¹⁶. Questo fenomeno crea una condizione nota come "stress ossidativo", in grado di peggiorare l'infiammazione mucosale, aggravare i danni uroteliali e sensibilizzare ulteriormente le fibre nervose dolorifiche¹¹⁷.

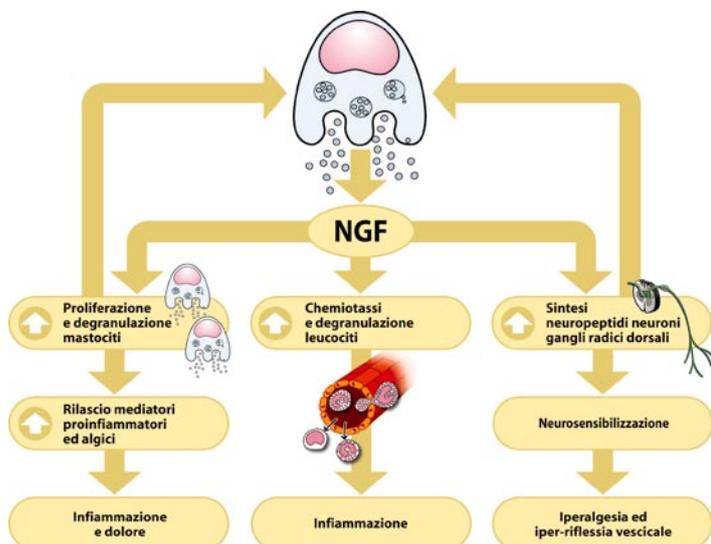


Fig. 7 - NGF: ruolo nell'infiammazione e nel dolore vescicale.

Fig. 8 - Patogenesi unitaria. In corso di LUTD, viene compromessa l'integrità dello strato mucinoso di GAG che riveste l'urotelio. Ciò determina un aumento della permeabilità vescicale (**teoria della "leaky bladder"**) ed il conseguente passaggio trans-uroteliale di cationi, batteri/tossine (**b/t**) e sostanze calcogeniche ad azione irritativa (**c**). L'esposizione protratta a tali sostanze determina la sovrastimolazione delle locali fibre sensoriali dolorifiche che rilasciano massivamente neuromediatori (es. SP, CGRP), in grado di: 1) indurre alterazioni infiammatorie dei vasi locali (**v**); 2) stimolare la contrazione della muscolatura liscia vescicale (**m**); 3) attivare per via neurogena i mastociti vescicali (**teoria della "neurogenic bladder"**). A loro volta, i mastociti iper-attivati liberano per degranolazione una serie di sostanze (es. NGF, SP, TNF, amine vasoattive, ROS), capaci di generare ed amplificare la flogosi mucosale, gli spasmi muscolari, ma anche di indurre iper-innervazione sia afferente (sensoriale) che efferente (simpatica e parasimpatica), alla base dell'iper-eccitabilità funzionale (**teoria della "overactive bladder"**), da cui dipende la tipica sintomatologia delle LUTD.

Lo stress è in grado di peggiorare ed amplificare l'infiammazione ed il dolore, sia aumentando le efferenze discendenti simpatiche, sia attivando ulteriormente il mastocita vescicale tramite fattori rilasciati da specifiche aree cerebrali (es. CRF) e dai gangli delle radici dorsali (es. ACh).

Abbreviazioni utilizzate nel testo

Ach	<i>Acetilcolina</i>
ACTH	<i>Adrenocorticotropic Hormone</i>
Ag	<i>Antigene</i>
BDNF	<i>Brain-derived Neurotrophic Factor</i>
bFGF	<i>basic Fibroblast Growth Factor</i>
CGRP	<i>Calcitonin Gene-Related Peptide</i>
CRF	<i>Corticotropin Releasing Factor</i>
CRH	<i>Corticotropin Releasing Hormone</i>
ECF	<i>Eosinophilic Chemotactic Factor</i>
FIC	<i>Feline Idiopathic/Interstitial Cystitis</i>
FLUTD	<i>Feline Lower Urinary Tract Diseases</i>
GAG	<i>Glycosaminoglycans</i>
GDNF	<i>Glial cell line-derived Neurotrophic Factor</i>
IC	<i>Interstitial Cystitis</i>
IgE	<i>Immunoglobuline E</i>
IL-1	<i>Interleuchina-1</i>
IL-2	<i>Interleuchina-2</i>
IL-3	<i>Interleuchina-3</i>
IL-4	<i>Interleuchina-4</i>

IL-5	<i>Interleuchina-5</i>
IL-6	<i>Interleuchina-6</i>
IL-8	<i>Interleuchina-8</i>
LTB4	<i>Leucotriene B4</i>
LTC4	<i>Leucotriene C4</i>
LUTD	<i>Lower Urinary Tract Diseases</i>
NCF	<i>Neutrophil Chemotactic Factor</i>
NGF	<i>Nerve Growth Factor</i>
NO	<i>Nitric oxide (monossido di azoto)</i>
NT-3	<i>Neurotrofina-3</i>
PAF	<i>Platelet Activating Factor</i>
PGD2	<i>Prostaglandina D2</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species (Specie reattive dell'ossigeno)</i>
SCF	<i>Stem Cell Factor</i>
SP	<i>Sostanza P</i>
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
UCN	<i>Urocortina</i>
UTI	<i>Urinary Tract Infections</i>
VIP	<i>Vasoactive Intestinal Peptide</i>

Riferimenti

- Lulich JP, Osborne CA, Bartges JW, Lekcharoensuk C, 2000, Canine lower urinary tract diseases, in: Textbook of Veterinary Internal Medicine, Ettinger SJ, Feldman EC eds. Fifth edition, vol.2, pp.1747-1781
- Osborne CA, Kruger JM, Lulich JP, Polzin DJ, Lekcharoensuk K, 2000, Feline lower urinary tract diseases, in: Textbook of Veterinary Internal Medicine, Ettinger SJ, Feldman EC eds. Fifth edition, vol.2, pp.1710-1747
- Bartges JW, 2002, What's new in feline LUTD?, Proceedings ECVIM
- Osborne CA, Kruger JM, Lulich JP, 1996, Feline lower urinary tract disorders, Vet Clin North Am, Small Anim Pract, 26(2): 169-179
- Gunn-Moore DA, 2003, Feline lower urinary tract disease, J Feline Med Surg, 5: 133-138
- Marconato L, 2005, Tumori dell'apparato urinario, in: Marconato L, Del Piero F, Oncologia medica dei piccoli animali, Poletto editore, pp.487-505
- Morris J, Dobson JM, 2003, Apparato urinario, in: Morris J, Dobson JM, Oncologia Clinica del cane e del gatto, UTET ed., pp.182-193
- Jones B, Sanson RL, Morris RS, 1997, Elucidating the risk factors of feline urologic syndrome, NZ Vet J, 45: 100-108
- Lekcharoensuk C, Osborne CA, Lulich JP, 2001, Epidemiologic study of risk factors for lower urinary tract diseases in cats, J Am Vet Med Assoc, 218(9): 1429-1435
- Willeberg P, 1984, Epidemiology of naturally-occurring feline urologic syndrome, Vet Clin North Am, Small Anim Pract, 14: 455-469
- Kalkstein TS, Kruger JM, Osborne CA, 2001, Le affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie del gatto. I. Manifestazioni cliniche. Veterinaria, 15(1 Suppl): 53-61
- Lund EM, Armstrong PJ, Kirk CA, 1999, Health status and population characteristics of dogs and cats examined at private veterinary practices in the United States, J Am Vet Med Assoc, 214: 1336-1341
- Lawler DF, Sjolun DW, Collins JE, 1985, Incidence rates of feline lower urinary tract disease in the United States, J Small Anim Pract, 15: 13-16
- Fanchi C, 2005, Feline lower urinary tract disease: epidemiological data and dietary management, Proceedings 9th ESCVN Congress, 22nd-24th september, Grugliasco (TO), p.32
- Houston DM, Moore AEP, Favrin MG, Hoff B, 2003, Feline urethral plugs and bladder uroliths: a review of 5484 submissions 1998-2003, Can Vet J, 44: 974-977
- Buffington CA, Blaisdell JL, Sako T, 1994, Effects of Tamm-Horsfall glycoprotein and albumin on struvite crystal growth in urine of cats, Am J Vet Res, 1994; 55(7):965-71
- Raffi HS, Bates JM, Laszik Z, Kumar S, 2005, Tamm-Horsfall protein acts a general host defense factor against bacterial cystitis, Am J Nephrol, 25(6): 570-578
- Stein P, Rajasekaran M, Parsons CL, 2005, Tamm-Horsfall protein protects urothelial permeability barrier, Urology, 66(4): 903-907
- Bartges JW, Kirk C, Lane IF, 2004, Update: management of calcium oxalate uroliths in dogs and cats, Vet Clin North Am, Small Anim Pract, 34: 969-987
- Shirane Y, Kurokawa Y, Miyashita S, Komatsu H, Kagawa S, 1999, Study of inhibition mechanisms of glycosaminoglycans on calcium oxalate monohydrate crystals by atomic force microscopy, Urol Res, 27(6): 426-431
- Ertuk E, Kiernan M, Schoen SR, 2002, Clinical association with urinary glycosaminoglycans and urolithiasis, Urology, 59(4): 495-499
- Khan SR, Kok DJ, 2004, Modulators of urinary stone formation, Frontiers Biosci, 9: 1450-1482
- Kruger JM, Osborne CA, Goyal SM, 1991, Clinical evaluation of cats with lower urinary tract disease, J Am Vet Med Assoc, 199: 211-216
- Buffington CAT, Chew DJ, Woodworth BE, 1999, Feline interstitial cystitis, J Am Vet Med Assoc, 215: 682-687
- Buffington CAT, Chew DJ, DiBartola SP, 1996, Interstitial cystitis in cats, Vet Clin North Am, Small Anim Pract, 26(2): 317-326
- Pechereau D, 2002, Le infezioni urinarie nel gatto, Summa, 19(9); 105-108
- Kruger JM, Osborne CA, Lulich JP, 1996, Management of nonobstructive idiopathic feline lower urinary tract disease, Vet Clin North Am, Small Anim Pract, 26(3): 571-588
- Buffington CAT, 2001, Managing common chronic lower urinary tract disorders in cats, Proceedings TNAVC
- Bartges J, 2002, Feline lower urinary tract disease, Western Veterinary Conference
- Osborne CA, Kruger JM, Lulich JP, 1992, Feline matrix crystalline plugs: a unifying hypothesis of causes, J Small Anim Pract, 33: 172-177
- Buffington CA, Chew DJ, Kendall MS, 1997, Clinical evaluation of cats with nonobstructive lower urinary tract diseases, J Am Vet Med Assoc 210: 46-50
- Lavelle J, Meyers S, Ramage R, Bastacky S, Doty D, Apodaca G, Zeidel ML, 2002, Bladder permeability barrier: recovery from selective injury of surface epithelial cells, Am J Physiol Renal Physiol 283: F242-F253
- Parsons CL, Boychuk D, Jones S, Hurst R, Callahan H, 1990, Bladder surface glycosaminoglycans: an epithelial permeability barrier, J Urol 143: 139-142
- Lewis SA, 2000, Everything you wanted to know about the bladder epithelium but were afraid to ask, Am J Physiol Renal Physiol, 278: F867-F874
- Poggi MM, Johnstone PAS, Conner JR, 2000, Glycosaminoglycan content of human bladders: a method of analysis using cold-cup biopsies, Urol Oncol, 5: 234-237
- Hurst RE, 1994, Structure, function and pathology of proteoglycans and glycosaminoglycans in the urinary tract, World J Urol, 12(1): 3-10
- Bhavanandan VP, Erickson DR, 1997, An investigation of the nature of bladder mucosal glycoconjugates and their role in interstitial cystitis, Indian J Biochem Biophys, 34(1-2): 205-211
- Hurst RE, Roy JB, Min KW, Veltri RW, Marley G, Patton K, Shackelford DL, Stein P, Lowell Parsons C, 1996, A deficit of chondroitin sulfate proteoglycans on the bladder uroepithelium in interstitial cystitis, Urology, 48(5): 817-821
- Russell AL, 1999, Glycosaminoglycan (GAG) deficiency in protective barrier as an underlying, primary cause of ulcerative colitis, Crohn's disease, interstitial cystitis and possibly Reiter's syndrome, Med Hypotheses, 52(4): 297-301
- Moskowitz MO, Byrne DS, Callahan HJ, Lowell Parsons C, Valderrama E, Moldwin RM, 1994, Decreased expression of a glycoprotein component of bladder surface mucin (GP1) in interstitial cystitis, J Urol, 151: 343-345
- Buffington CAT, Blaisdell JL, Binns SP, Woodworth BE, 1996, Decreased urine glycosaminoglycan excretion in cats with interstitial cystitis, J Urol, 155(5): 1801-1804
- Pereira DA, Aguiar JA, Hagiwara MK, Michelacci YM, 2004, Changes in cat urinary glycosaminoglycans with age and in feline urologic syndrome, Biochim Biophys Acta, 1672(1): 1-11
- Hosuttler RA, Chew DJ, DiBartola SP, 2005, Recent concepts in feline lower urinary tract disease, Vet Clin North Am, Small Anim Pract, 35: 147-170
- Press SM, Moldwin R, Kushner L, 1995, Decreased expression of GP-51 glycosaminoglycan in cats afflicted with feline interstitial cystitis, J Urol, 153: 288A
- Gao X, Buffington CAT, Au JLS, 1994, Effect of interstitial cystitis on drug absorption from urinary bladder, J Pharmacol Exp Ther 271(2): 818-823
- Parsons CL, Lilly JD, Stein P, 1991, Epithelial dysfunction in nonbacterial cystitis, J Urol 145: 732-735
- Lavelle JP, Meyers SA, Ruiz W, 2000, Urothelial pathophysiological changes in feline interstitial cystitis: a human model, Am J Physiol Renal Physiol 278: F540-F553
- Parsons LC, 2003, Prostatitis, interstitial cystitis, chronic pelvic pain and urethral syndrome share a common pathophysiology: lower urinary dysfunctional epithelium and potassium recycling, Urology, 62: 976-982
- Birder LA, 2005, Role of the urothelium in urinary bladder dysfunction following spinal cord injury, Prog Brain Res; 152:135-46
- Lowe EM, Anand P, Terenghi G, Williams-Chestnut RE, Sinicropi DV, Osborne JL, 1997, Increased

- nerve growth factor levels in the urinary bladder of women with idiopathic sensory urgency and interstitial cystitis, *Br J Urol*, 79(4): 572-577
51. Buffington T, Wolfe SA, 1998, High affinity binding sites for [H]substance P in urinary bladders of cats with interstitial cystitis, *J Urol*, 160: 605-611
 52. Bjorling DE, Jerde TJ, Zine MJ, Busser BW, Saban MR, Saban R, 1999, Mast cells mediate the severity of experimental cystitis in mice, *J Urol*, 162: 231-236
 53. Lynes WL, Flynn SD, Shortliffe LD, Lemmers M, Zipser R, Roberts LJ, Stamey TA, 1987, Mast cell involvement in interstitial cystitis, *J Urol*, 138: 746-752
 54. Elbadawi A, 1997, Interstitial cystitis: a critique of current concepts with a new proposal for pathologic diagnosis and pathogenesis, *Urology*, 49(Suppl.5A): 14-40
 55. Kalkstein TS, Kruger JM, Osborne CA, 2001, Le affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie del gatto. Parte II. Possibili eziologie, *Veterinaria*, 15(2) Suppl: 71-75
 56. Boucher W, El-Mansoury M, Pang X, Sant GR, Theoharides TC, 1995, Elevated mast cell tryptase in the urine of patients with interstitial cystitis, *Br J Urol*, 76: 94-98
 57. Theoharides TC, Kempuraj D, Sant GR, 2001, Massive extracellular tryptase from activated bladder mast cells in interstitial cystitis, *Urology*, 58(4): 605-606
 58. Lowe EM, Anand P, Terenghi G, Williams-Chestnut RE, Sinicropi DV, Osborne JL, 1997, Increased nerve growth factor levels in the urinary bladder of women with idiopathic sensory urgency and interstitial cystitis, *Br J Urol*, 79(4): 572-577
 59. Okragly AJ, Niles AL, Saban R, Schmidt D, Hoffman RL, Warner TF, Moon TD, Uehling DT, Haak-Frendscho M, 1999, Elevated tryptase, nerve growth factor, neurotrophin-3 and glial cell line-derived neurotrophic factor levels in the urine of interstitial cystitis and bladder cancer patients, *J Urol*, 161: 438-442
 60. Oddiah D, Anand P, McMahon SB, Rattray M, 1998, Rapid increase of NGF, BDNF and NT-3 mRNAs in inflamed bladder, *Neuroreport*, 9(7): 1455-1458
 61. Batler RA, Sengupta S, Forrestal SG, Schaeffer AJ, Klumpp DJ, 2002, Mast cell activation triggers a urothelial inflammatory response mediated by tumor necrosis factor-alpha, *J Urol*, 168(2): 819-825
 62. El-Mansoury M, Boucher W, Sant GR, Theoharides TC, 1994, Increased urine histamine and methylhistamine in interstitial cystitis, *J Urol*, 152: 350-353
 63. Christmas TJ, Rode J, 1991, Characteristics of mast cells in normal bladder, bacterial cystitis and interstitial cystitis, *Br J Urol*, 68: 473-478
 64. Peeker R, Enerback L, Fall M, Aldenborg F, 2000, Recruitment, distribution and phenotypes of mast cells in interstitial cystitis, *J Urol*, 163: 1009-1015
 65. Enerback L, Fall M, Aldenborg F, 1989, Histamine and mucosal mast cells in interstitial cystitis, *Agents Actions*, 27(1/2): 113-116
 66. Buffington CAT, Chew DJ, 1993, Presence of mast cells in submucosa and detrusor of cats with idiopathic lower urinary tract disease, *J Vet Intern Med*, 7: 126-128
 67. Buffington CAT, Chew DJ, 1997, Feline lower urinary tract disease, The Ohio State Experience, *Proceedings 15th ACVIM Forum*, pp.343-346
 68. Theoharides TC, Sant GR, El-Mansoury M, Letourneau R, Ucci AA, Mearns EM, 1995, Activation of bladder mast cells in interstitial cystitis: a light and electron microscopic study, *J Urol*, 153: 629-636
 69. Theoharides TC, Sant GR, 1991, Bladder mast cell activation in interstitial cystitis, *Sem Urol*, IX(2): 74-87
 70. Bjorling DE, Wang ZY, 2001, Estrogen and neuroinflammation, *Urology*, 57(6, Suppl.1): 40-46
 71. Galli SJ, Gordon JR, Wershil BK, 1991, Cytokine production by mast cells and basophils, *Curr Opin Immunol*, 3(6):865-72.
 72. Crivellato E, Beltrami CA, Mallardi F, Ribatti D, 2004, The mast cell: an active participant or an innocent bystander? *Histol Histopathol*, 19(11):259-70
 73. Cameron ME, Casey RA, Bradshaw JW, Waran NK, Gunn-Moore DA, 2004, A study of environmental and behavioural factors that may be associated with feline idiopathic cystitis, *J Small Anim Pract*, 45(3):144-7
 74. Theoharides TC, Cochrane DE, 2004, Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress, *J Neuroimmunol*, 146: 1-12
 75. Theoharides TC, Pang X, Letourneau R, Sant GR, 1998, Interstitial cystitis: a neuroimmunocrine disorder, *Annals N Y Acad Sci*, 840: 619-634
 76. Theoharides TC, 2004, Panic disorder, interstitial cystitis and mast cells, *J Clin Psychopharmacol* 24(4): 361-364
 77. Buffington CAT, 2004, Comorbidity of interstitial cystitis with other unexplained clinical conditions, *J Urol*, 172: 1242-1248
 78. Westropp JL, Buffington CAT, 2004, Feline idiopathic cystitis: current understanding of pathophysiology and management, *Vet Clin North Am, Small Anim Pract*, 34: 1043-1055
 79. Buffington CA, Teng B, Somogyi GT, 2002, Norepinephrine content and adrenoceptor function in the bladder of cats with feline interstitial cystitis, *J Urol*, 167(4): 1876-1880
 80. Theoharides TC, Donelan JM, Papadopoulos N, Cao J, Kempuraj D, Conti P, 2004, Mast cells as targets of corticotropin-releasing factor and related peptides, *Trends Pharmacol Sci*, 25(11): 563-568
 81. Spanos C, Pang X, Ligris K, Letourneau R, Alferes L, et al., 1997, Stress-induced bladder mast cell activation: implications for interstitial cystitis, *J Urol*, 157: 669-672
 82. Klausner AP, Steers WD, 2004, Corticotropin releasing factor: a mediator of emotional influences on bladder function, *J Urol*, 172(6 Pt2): 2570-2573
 83. Theoharides TC, 2002, Mast cells and stress – A psychoneuroimmunological perspective, *J Clin Psychopharmacol*, 22(2): 103-108
 84. Paus R, Theoharides TC, Arck PC, 2006, Neuroimmunocrine circuitry of the “brain-skin connection”, *Trends Immunol*, in press
 85. Cornish J, Vanderwee MA, Ormrod DJ, Miller TE, 1986, Mucosal mast cells as a component of the inflammatory response to lower urinary tract infection, *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 81: 337-342
 86. Malaviya R, Abraham SN, 2001, Mast cell modulation of immune responses to bacteria, *Immunol Letters*, 2001; 179:16-24
 87. Abraham S, Shin J, Malaviya R, 2001, Type 1 fimbriated *Escherichia coli*-mast cell interactions in cystitis, *J Infect Dis*, 183 Suppl 1:S51-5
 88. Malaviya R, Ikeda T, Abraham SN, 2004, Contribution of mast cells to bacterial clearance and their proliferation during experimental cystitis induced by type 1 fimbriated *E.Coli*, *Immunol Letters*, 91: 103-111
 89. Felsen D, Frye S, Vaughan DE, 1991, Inflammatory mediators and interstitial cystitis, *Sem Urol*, IX(2): 102-107
 90. Letourneau R, Pang X, Sant GR, Theoharides TC, 1996, Intragranular activation of bladder mast cells and their association with nerve processes in interstitial cystitis, *Br J Urol*, 77: 41-54
 91. Theoharides TC, Kempuraj D, Sant GR, 2001, Mast cell involvement in interstitial cystitis: a review of human and experimental evidence, *Urology*, 57(Suppl.6): 47-55
 92. Mehik A, Leskinen MJ, Hellstrom P, 2003, Mechanisms of pain in chronic pelvic pain syndrome: influence of prostatic inflammation, *World J Urol*, 21: 90-94
 93. Filippou AS, Grant GS, Theoharides TC, 1999, Increased expression of intercellular adhesion molecule 1 in relation to mast cells in the bladder of interstitial cystitis patients. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 12(2): 49-53
 94. Dupont MC, Spitsbergen JM, Kim KB, Tuttle JB, Steers WD, 2001, Histological and neurotrophic changes triggered by varying models of bladder inflammation, *J Urol*, 166(3): 1111-1118
 95. Leon A, Buriari A, Dal Toso R, 1994, Mast cells synthesize, store and release nerve growth factor, *Proc Natl Acad Sc*, 91: 3739-3743
 96. Oddiah D, McMahon SB, Rattray M, 1995, Inflammation produces up-regulation of neurotrophin messenger RNA in bladder, *Soc Neurosci Abstr*, 21: 604-615
 97. Tanner R, Chambers P, Khadra MH, Gillespie JJ, 2000, The production of nerve growth factor by human bladder smooth muscle cells in vivo and in vitro, *BJU Int*, 85(9): 1115-1119
 98. Horigome K, Pryor JC, Bullock ED, Johnson EM, 1993, Mediator release from mast cells by Nerve Growth Factor, *J Biol Chem*, 268: 14881-14887
 99. Marshall JS, Gomi K, Bjennerhassett MG, Bienenstock J, 1999, Nerve Growth Factor modifies the expression of inflammatory cytokines by mast cells via a prostanoid-dependent mechanism, *J Immunol*, 162: 4271-4276
 100. Skaper SD, 2001, Nerve growth factor: a neurokinine orchestrating neuroimmune-endocrine functions, *Mol Neurobiol*, 24(1-3):183-99
 101. Bonini S, Rasi G, Bracci-Laudiero ML, Procoli A, Aloe L, 2003, Nerve Growth factor: neurotrophin or cytokine? *Int Arch Allergy Immunol*, 131(2): 80-84
 102. Boyle MD, Lawman MJ, Gee AP, Young M., 1985, Nerve Growth factor: a chemotactic factor for polymorphonuclear leukocytes in vivo, *J Immunol*, 134(1): 564-568
 103. Jagger SI, Scott HCF, Rice ASC, 1999, Inflammation of the rat urinary bladder is associated with a referred thermal hyperalgesia which is nerve growth factor dependent, *Br J Anaesthesia*, 83(3): 442-448
 104. Lewin GR, Rueff A, Mendell LM, 1994, Peripheral and central mechanisms of NGF-induced hyperalgesia, *Eur J Neurosci*, 6: 1903-1912
 105. Guerios SD, Wang ZY, Bjorling DE, 2006, Nerve Growth Factor mediates peripheral mechanical hypersensitivity that accompanies experimental cystitis in mice, *Neurosci Lett*, 392(3): 193-197
 106. Merighi A, Carmignoto G, Gobbo S, Lossi L, Salio C, Vergnano AM, Zonta M, 2004, Neurotrophins in spinal cord nociceptive pathways, *Prog Brain Res*, 146: 291-321
 107. Petersen M, Segond von Banchet G, Heppelmann B, 1996, NGF selectively regulates bradykinin binding sites in adult sensory neurons via the neurotrophin receptor p75, *Soc Neurosci Abs*, 22: 747
 108. Kasai M, Kumazawa T, Mizumura K, 1998, Nerve growth factor increases sensitivity to bradykinin, mediated through B2 receptors, in capsaicin-sensitive small neurons cultured from rat dorsal root ganglia, *Neurosci Res*, 32(3): 231-239
 109. Korkmaz A, Oter S, Sadir S, Coskun O, Topal T, Ozler M, Bolgic H, 2005, Peroxynitrite may be involved in bladder damage caused by cyclophosphamide in rats, *J Urol*, 173(5): 1793-1796
 110. Beckmann R, Flohe L, 1981, The pathogenic role of superoxide radicals in inflammation: efficacy of exogenous superoxide dismutase, *Bull Eur Physiopathol Respir*, 17(Suppl.): 275-286
 111. Chien CT, Yu HJ, Lin TB, Lai MK, Hsu SM, 2003, Substance P via NK receptor facilitates hyperactive bladder afferent signaling via action of ROS, *Am J Physiol Renal Physiol* 284: F840-F851
 112. Lundberg JO, Ehren I, Jansson O, Adolfsen J, Lundberg JM, Weitzberg E, Alving K, Wiklund NP, 1996, Elevated nitric oxide in the urinary bladder in infectious and noninfectious cystitis, *Urology*, 48(5): 700-702
 113. Birder LA, Apodaca G, De Groat WC, Kanai AJ, 1998, Adrenergic and capsaicin-evoked nitric oxide release from urothelium and afferent nerves in urinary bladder, *Am J Physiol, Renal Physiol*, 275(44): F226-F229
 114. Birder LA, Wolf-Johnston A, Buffington CA, Roppolo JR, de Groat WC, Kanai AJ, 2005, Altered inducible nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in the bladder of cats with feline interstitial cystitis, *J Urol*, 173: 625-629
 115. de Groat WC, 2004, The urothelium in overactive bladder: passive bystander or active participant? *Urology*, 64 (6 Suppl.1): 7-11
 116. Kanai A, Epperly M, Pearce L, Birder L, Zeidel M, Meyers S, Greenberger J, de Groat W, Apodaca G, Peterson J, 2004, Differing roles of mitochondrial nitric oxide synthase in cardiomyocytes and urothelial cells, *Am J Physiol heart Circ Physiol*, 286(1): H13-H21
 117. Ozcan A, Korkman A, Oter S, Coskun O, 2005, Contribution of flavonoid antioxidants to the preventive effect of mesna in cyclophosphamide-induced cystitis in rats, *Arch Toxicol*, Epub ahead of print
 118. Pang X, Marchand J, Sant GR, 1995, Increased numbers of substance P positive nerve fibers in interstitial cystitis, *Br J Urol*, 75: 744-750
 119. Birder LA, Ruan HZ, Chopra B, Xiang Z, Barrick S, Buffington CAT, Roppolo JR, Ford AP, de Groat WC, Burnstock G, 2004, Alterations in P2X and P2Y purinergic receptor expression in urinary bladder from normal cats and cats with interstitial cystitis, *Am J Physiol Renal Physiol* 287(5): F1084-F1091
 120. Sculptoreanu A, de Groat WC, Buffington CAT, Birder LA, 2005, Abnormal excitability in capsaicin-responsive DRG neurons from cats with feline interstitial cystitis, *Exp Neurol*, 193: 437-443
 121. Roppolo JR, Tai C, Booth AM, Buffington CAT, de Groat WC, Birder LA, 2005, Bladder Adelta afferent nerve activity in normal cats and cats with feline interstitial cystitis, *J Urol*, 173: 1011-1015
 122. Birder LA, Barrick SR, Roppolo JR, Kanai AJ, de Groat WC, Kiss S, Buffington CA, 2003, Feline interstitial cystitis results in mechanical hypersensitivity and altered ATP release from bladder urothelium, *Am J Physiol Renal Physiol* 285(3):F423-9
 123. Buffington TCA, Pacak K, Increased plasma norepinephrine concentration in cats with interstitial cystitis, *J Urol*, 165: 2051-2054
 124. Andersson KE, Hedlund P, 2002, Pharmacologic perspective on the physiology of the lower urinary tract, *Urology*, 60(Suppl 5A): 13-21
 125. Buffington CA, 2003, Idiopathic cystitis in cats, *Scientific Proceedings BSAVA Congress*, 3-6 april, pp.346-347
 126. Metts JF, 2001, Interstitial cystitis: urgency and frequency syndrome, *Am Fam Physician*, 64(7):1199-206



Alda Miolo

Documentalista medico-scientifico presso il Centro di Documentazione ed Informazione Scientifica (CeDIS) di Innovet Italia. Dopo aver compiuto gli studi presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Padova ed essersi impegnata per diversi anni nel campo della Biologia Molecolare presso l'Istituto di Patologia generale della stessa Università, dal 1991 è entrata a far parte del "Gruppo Italiano Documentalisti dell'Industria Farmaceutica", intraprendendo attività di "Information Scientist" e "tutor" per l'informazione medica dell'industria farmaceutica.

Dal 1998, è membro dell'European Society of Veterinary Orthopaedics and Traumatology (E.S.V.O.T.) e socio fondatore di Innovet Osteoarthritis Veterinary Association (IOVA).

È autore-coautore di numerose pubblicazioni su riviste scientifiche referate nazionali ed internazionali.

Svolge intensa attività di relatore in corsi, congressi e seminari veterinari.

Palmitoiletanolamide (Palmidrol-INN) nell'iper-reattività infiammatoria e algica delle basse vie urinarie: razionale di utilizzo ed evidenze sperimentali

Alda Miolo

Premesse

Il tradizionale iter terapeutico per le malattie del tratto urinario inferiore del cane e del gatto (LUTD, *Lower Urinary Tract Diseases*) ha inizio con un accurato e completo work-up diagnostico e strumentale, mirato, innanzitutto, ad identificare le cause. Una volta definite, viene solitamente messa in atto una terapia di combinazione, basata sull'attuazione, contemporanea o sequenziale, di più interventi - sia chirurgici che conservativi, farmacologici e non - diversamente combinati tra loro, a seconda del profilo eziologico individuato^{1,2}.

Nello specifico, la chirurgia (es. cistotomia, uroidropulsione retrograda, uretrotomia perineale) viene primariamente presa in considerazione per rimuovere cause di natura ostruttiva (es. calcoli, tumori) o, altresì, per minimizzare i danni derivanti da complicanze ostruttive (es. diverticoli uracali, stenosi o ostruzione uretrale) di LUTD non ostruttive. In caso di ostruzione parziale, l'opzione chirurgica viene di frequente sostituita o, molto spesso affiancata, da altri interventi, mirati specificatamente a favorire la dissoluzione diretta dei calcoli (es. litotrixxia) e/o ad arrestare l'ulteriore sviluppo, nonché ridurre il rischio e la frequenza di recidive (es. modifiche dietetiche)³.

Le opzioni farmacologiche vengono solitamente adottate in presenza di infezioni del tratto urinario (UTI, *Urinary Tract Infections*) - dove un'adeguata antibiotico-terapia rappresenta il trattamento di prima scelta⁴ - oppure in caso di LUTD non ostruttive di natura idiopatica, assai frequenti nel gatto di età media/adulta⁵. Per queste ultime, vale oggi un trattamento multimodale, basato, cioè, su misure conservative non farmacologiche (es. modifiche dietetiche, controllo del peso, riduzione dello stress ambientale)^{6,7}, associate ad un composito cocktail farmacologico, mirato a controllare il sintomo dolore (es. analgesici, antidepressivi/ansiolitici), ridurre l'infiammazione vescicale (es. FANS, glucocorticoidi) e diminuire le contrazioni del muscolo detrusore, nonché degli sfinteri vescicali (es. antispastici dei mm. lisci e scheletrici, anticolinergici).

In ogni caso, la gamma di opzioni terapeutiche finora utilizzate ha dato risultati piuttosto discordanti, soprattutto nel caso di LUTD di natura idiopatica, dove l'assenza di un preciso agente causale e l'elevata variabilità di risposta sono probabilmente alla base del frequente insuccesso terapeutico, soprattutto per quanto attiene alla riduzione di recidive/ricorrenze e al controllo dei sintomi (es. dolore, disturbi della minzione).

Aliamidi: rationale di utilizzo "disease-oriented"

Nuove prospettive di terapia si stanno attualmente aprendo grazie alle conoscenze eziopatogenetiche più approfondite sulle LUTD del cane e del gatto⁵. Negli ultimi anni, l'attenzione della ricerca si è, in particolare, focalizzata sul ruolo primario che i mastociti vescicali sembrano rivestire nella patogenesi delle flogosi del tratto urinario inferiore, cistite interstiziale del gatto (FIC, *Feline Interstitial Cystitis*) in primis⁵. Iperattivate da un ampio ventaglio di stimoli agonisti - neurogenici, batterici e stressogeni - queste cellule rilasciano, infatti, un *panel* di mediatori (es. amine vasoattive, proteasi, citochine, fattori di crescita, neuropeptidi), direttamente implicati nella genesi e nell'amplificazione della risposta reattiva neuro-immuno-infiammatoria della mucosa vescico-uretrale in corso di LUTD^{5,8,9}.

Tra i mediatori di provenienza mastocitaria, un posto di primo piano viene riservato alla neurotrofina NGF (*Nerve Growth Factor*). Rilasciato in quantità massive dai mastociti¹⁰, ma anche da altre cellule del distretto vescicale (es. fibroblasti, cellule muscolari lisce)⁵ - questo fattore è oggi considerato il principale responsabile dell'aumentata neuro-eccitabilità vescicale (iper-reflessia) e dell'iper-algesia viscerale di origine infiammatoria, che sottendono il dolore ed i sintomi di *irritative voiding*, tipici delle LUTD¹¹⁻¹⁴.

Sulla scorta di tali considerazioni, la

ricerca applicata è andata orientandosi verso l'individuazione di possibili approcci, in grado di normalizzare la reattività vescico-uretrale intervenendo direttamente sulla funzionalità dei mastociti e, dunque, sul loro eccessivo rilascio (iper-degranulazione) di mediatori istiolesivi, neurosensitizzanti ed infiammatori, NGF in primis.

Un decisivo passo in avanti nel campo di questi approcci "mechanism" o "disease-oriented" veniva effettuato con la scoperta di un gruppo di molecole, le aliamidi, chimicamente definite come amidi di acidi grassi e naturalmente presenti sia in fonti vegetali (es. soia), sia in tessuti animali. È stato scoperto che le aliamidi - e più in particolare il loro capostipite, palmitoiletanolamide (PEA) - sono endogenamente sintetizzate nei tessuti periferici, dove si accumulano in situazioni di danno/infiammazione, al fine di limitare o prevenire l'eccessiva propagazione della risposta flogistica e nocicettiva¹⁵. Le aliamidi condividono alcuni meccanismi ed alcuni effetti con altri composti recentemente venuti alla ribalta della ricerca scientifica, gli endocannabinoidi¹⁵⁻¹⁷, ed esercitano un'importante attività di controllo sull'infiammazione e sul dolore. Il loro meccanismo d'azione è noto con l'acronimo ALIA (*Autacoid Local Injury Antagonism*)^{18,19} ed è basato sulla down-modulazione^{20,15} dell'iper-degranulazione mastocitaria (Fig. 1).

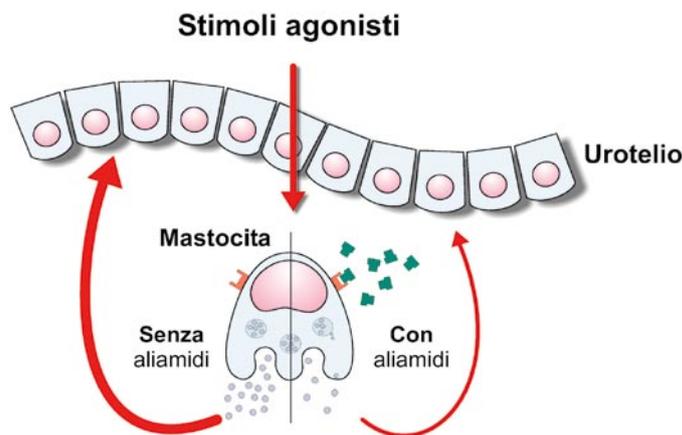


Fig. 1 - Meccanismo d'azione delle aliamidi. Le aliamidi down-modulano l'eccesso di degranulazione mastocitaria (iper-degranulazione), invocato nell'innescare e nell'amplificazione dell'infiammazione, del dolore e del danno all'urotelio.

Evidenze sperimentali nelle patologie delle basse vie urinarie

La PEA, il cui equivalente sintetico è il Palmidrol (INN)²¹, ha al proprio attivo numerosi studi pubblicati a partire dagli anni '50, che ne comprovano l'efficacia in svariati modelli sperimentali di infiammazione, sia immunogenica (es. anafilassi cutanea passiva) che neurogenica (es. iniezione sottocutanea di sostanza P), tutti caratterizzati da un forte coinvolgimento mastocitario. In particolare, a dosaggi compresi tra 0.1 e 10 mg/kg, la PEA si è dimostrata in grado di inibire in modo dose-dipendente parametri riconducibili non solo alla flogosi (es. edema)^{22,23}, ma anche a stati di dolore persistente, sia su base neurogenica (es. iperalgesia cutanea, meccanica²² e termica²³) che neuropatica (es. legatura parziale del nervo sciatico)^{15,24}.

Per quanto attiene specificatamente la clinica veterinaria, studi recenti hanno dimostrato che la somministrazione orale di Palmidrol, alla dose di 10 mg/kg/die, è in grado di ridurre significativamente sintomi e lesioni in gatti affetti da placca eosinofila e granuloma eosinofilo²⁵, nonché di ritardare lo sviluppo dei segni clinici di dermatite atopica in cani ipersensibilizzati all'acaro della polvere²⁶.

Circa il meccanismo d'azione, sofisticate analisi densitometriche hanno evidenziato un aumento del contenuto granulare dei mastociti isolati da biopsie cutanee di gatti allergici dopo trattamento con Palmidrol: a conferma della capacità delle aliambi di down-regolare la degranolazione mastocitaria e, dunque, di ridurre il rilascio dei mediatori immagazzinati intracellularmente²⁵.

Gli effetti antalgici ed antinfiammatori ottenuti con la PEA e/o con il Palmidrol in vari modelli sperimentali e nei trial clinici sopra riportati hanno spinto a testare questa aliamide nelle malattie flogistiche delle basse vie urinarie, entità cliniche in cui l'esuberante degranolazione del mastocita vescicale si è dimostrata giocare un ruolo di primo piano.

Allo stato attuale, gli effetti della PEA sono stati studiati in due modelli sperimentali di cistite, in cui l'instillazione in vescica di un olio irritante (turpentina)^{27,28}, o, alternativamente, di NGF^{29,30}, riproduceva le condizioni di iper-riflessia vescicale e di iperalgesia viscerosomatica su base infiammatoria, tipiche della malattia clinica ad esordio naturale. Come parametro di valutazione della neuro-eccitabilità distrettuale, è stata scelta la "soglia di minzione", intesa come il volume intravesicale necessario ad indurre il primo stimolo di contrazione minzionale, e costantemente registrata tramite cistometria (Fig. 2). Nel modello di cistite indotta da NGF²⁹, è stata effettuata anche la valutazione immunocitochimica del-

l'espressione spinale di "c-Fos", una proteina oggi considerata un vero e proprio "mediatore strutturale del dolore", in quanto precocemente espressa in seguito all'attivazione delle vie nocicettive spinali.

La somministrazione sistemica di PEA determinava un marcato incremento percentuale della soglia di minzione, drasticamente abbassata dall'instillazione intravesicale di turpentina e di NGF (Fig. 3). Risultati positivi riguardavano anche l'espressione di "c-Fos" che veniva normalizzata dal trattamento con PEA (Fig. 4).

In ultima analisi, i dati ottenuti in questi studi dimostrano che la PEA è in grado di:

- normalizzare la soglia di minzione e, così facendo, attenuare l'iper-riflessia vescicale, alla base della classica sintomatologia che caratterizza le LUTD (es. pollachiuria, stranguria, disuria);
- inibire l'espressione di proteine primariamente implicate nell'attivazione delle vie del dolore e, così facendo, esercitare una chiara attività anti-iperalgica.

La spiegazione più plausibile di tali effetti è da ricercarsi nella documentata capacità delle aliambi di down-modulare l'iper-degranolazione dei mastociti vescicali, riducendo, pertanto, la liberazione di quei mediatori pro-infiammatori e neuro-sensitizzanti – NGF per primo – che scatenano e sostengono le flogosi e le algie del tratto urinario inferiore.

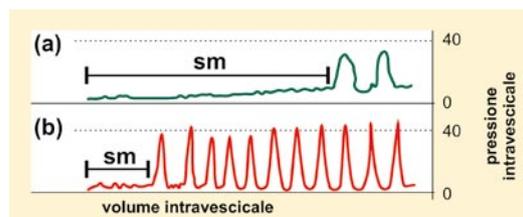


Fig. 2 - Esempio di cistometria. Monitoraggio della pressione intravesicale durante instillazione di soluzione fisiologica, (a) basale, (b) 1 ora dopo instillazione vescicale di NGF. sm = soglia di minzione.

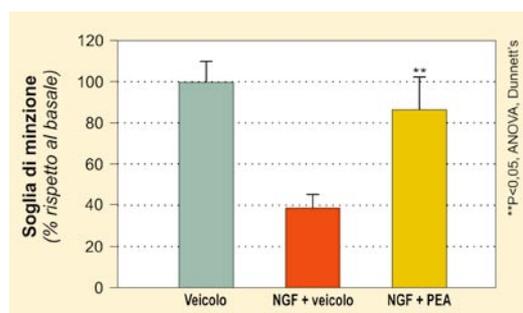


Fig. 3 - La PEA normalizza lo stimolo minzionale in condizioni di cistite. Effetto misurato tramite valutazione della variazione percentuale della soglia di minzione rispetto al basale (instillazione di soluzione fisiologica) e dopo instillazione di NGF (mod. da Farquhar-Smith et al., 2002²⁹).

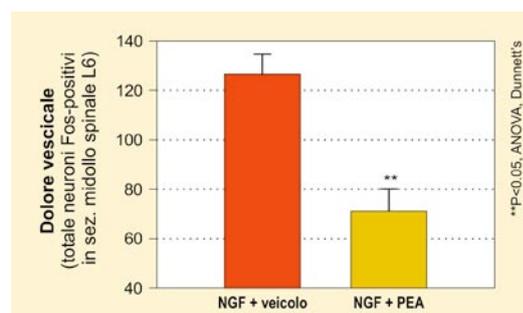


Fig. 4 - La PEA riduce il dolore da cistite. Effetto misurato come numero totale di neuroni che esprimono c-Fos in sezioni di midollo spinale a livello L6 (mod. da Farquhar-Smith et al., 2002²⁹).

Considerazioni conclusive

Il fervore di studi intorno alle LUTD ha consentito di identificarne due importanti caratteristiche patogenetiche: a) la coesistenza di una duplice componente, infiammatoria ed algica, e b) il forte coinvolgimento diretto del mastocita vescicale.

È alla luce di queste nuove conoscenze che l'utilizzo delle alihamidi assume oggi una notevole rilevanza applicativa in Urologia Veterinaria. I risultati finora ottenuti hanno, infatti, condotto alla dimostrazione che tali molecole – PEA, in particolare – sono in grado di abbassare la reattività infiammatoria ed innalzare la soglia di nocicezione, perché capaci di down-modulare, secondo meccanismi naturali, l'iper-degranulazione mastocitaria.

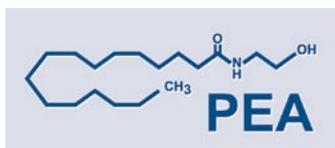
Per questo, oggi le alihamidi possono essere considerate come un nuovo approccio *disease-oriented* nella gestione delle LUTD del cane e del gatto: un approccio attivo sui meccanismi alla base della patologia, in quanto capace di controllare – mimando raffinate risposte endogene – l'iper-reattività infiammatoria ed algica, alla base dei sintomi di questi disordini delle basse vie urinarie.

Riferimenti

1. Kalkstein TS, Kruger JM, Osborne CA, 1999, Feline idiopathic lower urinary tract disease. Part IV. Therapeutic Options, *Comp Cont Ed Pract Vet*, 21(6): 497-509
2. Kruger JM, Osborne CA, Lulich JP, 1996, Management of nonobstructive idiopathic feline lower urinary tract disease, *Vet Clin North Am, Small Anim Pract*, 26(3): 571-588
3. Chew DJ, 2004, La dieta: quale ruolo nella genesi e nel trattamento delle FLUTD, Atti 48° congresso nazionale Multissala SCIVAC, Rimini, 27-30 maggio, pp. 79-81
4. Chew DJ, 2003, UTI in dogs and cats, *Scientific Proceedings 46th annual BSAVA Congress*, 3-6 april, pp.355-358
5. Zatelli A, 2006, Le malattie del tratto urinario inferiore (LUTD) nel cane e nel gatto: inquadramento clinico-patogenetico, *Inn Vet Med*, 2(8)
6. Westropp JL, Buffington CAT, 2004, feline idiopathic cystitis: current understanding of pathophysiology and management, *Vet Clin North Am, Small Anim Pract*, 34: 1043-1055
7. Chew DJ, 2004, Cistite idiopatica/interstiziale nel gatto: diagnosi e trattamento, Atti 48° congresso nazionale Multissala SCIVAC, Rimini, 27-30 maggio, pp.85-87
8. Elbadawi A, 1997, Interstitial cystitis: a critique of current concepts with a new proposal for pathologic diagnosis and pathogenesis, *Urology*, 49 (Suppl 5A): 14-40
9. Theoharides TC, Pang X, Letourneau R, Sant GR, 1998, Interstitial cystitis: a neuroimmunoendocrine disorder, *Ann N Y Acad Sci*, 840: 619-634
10. Leon A, Buriani A, Dal Toso R, 1994, Mast cells synthesize, store and release Nerve Growth Factor, *PNAS*, 91: 3739-3743
11. Dupont MC, Spitsbergen JM, Kim KB, Tuttle JB, Steers WD, 2001, Histological and neurotrophic changes triggered by varying models of bladder inflammation, *J Urol*, 166(3): 1111-1118
12. Jaggar SI, Scott HC, Rice AS, 1999, Inflammation of the rat urinary bladder is associated with a referred thermal hyperalgesia which is nerve growth factor dependent, *Br J Anaesth*, 83(3): 442-448
13. Guerios SD, Wang ZY, Bjorling DE, 2006, Nerve growth factor mediates peripheral mechanical hypersensitivity that accompanies experimental cystitis in mice, *Neurosci Lett*. 392(3):193-7
14. Vizzard MA, 2000, Changes in urinary bladder neurotrophic factor mRNA and NGF protein following urinary bladder dysfunction, *Exp Neurol*. 161(1):273-84
15. Re G, Barbero R, Miolo A, Di Marzo V. Palmitoylethanolamide, endocannabinoids and related cannabimimetic compounds in protection against tissue inflammation and pain: potential use in companion animals, *Vet J* 2005 Nov 29[Epub ahead of print]
16. Darmani NA, Izzo AA, Degenhardt B, Valenti M, Scaglione G, Capasso R, Sorrentini I, Di Marzo V, 2005, Involvement of the cannabimimetic compound, N-palmitoyl-ethanolamine, in inflammatory and neuropathic conditions: review of the available pre-clinical data and first human studies, *Neuropharmacology*, 48(8): 1154-1163
17. Rice ASC, Farquhar-Smith WP, Nagy I, 2002, Endocannabinoids and pain: spinal and peripheral analgesia in inflammation and neuropathy,
18. Aloe L, Leon A, Levi Montalcini R, 1993, A proposed autacoid mechanism controlling mastocyte behaviour, *Agents Actions*, 39: C145-C147
19. Levi-Montalcini R, Skaper SD, Dal Toso R, Petrelli L, Leon A, 1996, Nerve growth factor: from neurotrophin to neurokine, *Trends Neurosci*, 19(11): 514-520
20. Facci L, Dal Toso R, Romanello S, Buriani A, Skaper SD, Leon A, 1995, Mast cells express a peripheral cannabinoid receptor with differential sensitivity to anandamide and palmitoylethanolamide, *PNAS*, 92: 3376-3380
21. CeDIS, Innovet, 2004, Palmidrol, *Inn Vet Med*; 2(5): 1-8
22. Mazzari S, Canella R, Petrelli L, Marcolongo G, Leon A, 1996, N-(2-hydroxyethyl)hexadecanamide is orally active in reducing edema formation and inflammatory hyperalgesia by down-modulating mast cell activation. *Eur J Pharmacol*; 300: 227-236
23. Conti S, Costa B, Colleoni MP, Parolaro D, Giagnoni G, 2002, Antiinflammatory action of endocannabinoid palmitoylethanolamide and the synthetic cannabinoid nabilone in a model of acute inflammation in the rat. *Br J Pharmacol*; 135: 181-187
24. Helyes Z, nemeth J, Than M, Bolcskei K, Pinter E, Szolcsanyi J, 2003, Inhibitory effect of anandamide on resiniferatoxin-induced sensory neuropeptide release in vivo and neuropathic hyperalgesia in the rat, *Life Sci*. 73: 2345-2353
25. Scarampella F, Abramo F, Noli C, 2001, Clinical and histological evaluation of an analogue of palmitoylethanolamide, PLR120 (comiconized Palmidrol INN) in cats with eosinophilic granuloma and eosinophilic plaque: a pilot study. *Vet Derm*; 12: 303-313
26. Marsella R, Joyce J, Nicklin C, Lopez J, 2005, Evaluation of the effects of Palmitoylethanolamide on clinical signs in house dust mite allergic high IgE Beagle dogs using a randomized, double blinded, placebo controlled design. *Vet Derm*; 16: 202
27. Jaggar SI, SI, Hasnie FS, Sellaturay S, Rice ASC, 1998, The anti-hyperalgesic actions of the cannabinoid anandamide and the putative CB2 receptor agonist palmitoylethanolamide in visceral and somatic inflammatory pain, *Pain*, 76: 189-199
28. Farquhar-Smith WP, Rice ASC, 2001, Administration of endocannabinoids prevents a referred hyperalgesia associated with inflammation of the urinary bladder, *Anesthesiology*, 94: 507-513
29. Farquhar-Smith WP, Jaggar SI, Rice ASC, 2002, Attenuation of nerve growth factor-induced visceral hyperalgesia via cannabinoid CB1 and CB2-like receptors, *Pain*, 97: 11-21
30. Farquhar-Smith WP, Rice ASC, 2003, A novel neuroimmune mechanism in cannabinoid-mediated attenuation of nerve growth factor-induced hyperalgesia, *Anesthesiology*, 99(6): 1391-1401

Palmidrol su The Veterinary Journal

"The Veterinary Journal" – prestigiosa rivista britannica di Medicina Veterinaria – racconta l'incredibile storia farmacologica della palmitoiletanolamide, anche nota con la denominazione internazionale di Palmidrol: da molecola capace di controllare la funzionalità di mastociti, monociti e macrofagi, a pedina essenziale nell'ambito dei meccanismi endogeni protettivi che l'organismo mette in atto per riparare danni di diversa natura.



Nella review – co-firmata da Giovanni Re e Raffaella Barbero della Sezione di Tossicologia e Farmacologia Veterinaria del Dipartimento di Patologia Animale dell'Università di Torino, Vincenzo di Marzo dell'"Endocannabinoid Research Group" del CNR di Pozzuoli (Napoli) e da Alda Miolo del CeDIS di Innovet – sono descritti gli effetti di questa aliamide su flogosi, dolore e prurito, i suoi sofisticati meccanismi d'azione ed, infine, le straordinarie ricadute applicative in diversi settori della Medicina Veterinaria. "Ci siamo prefissi – scrivono gli autori – di dare un quadro il più aggiornato possibile dello scenario antiflogistico ed antinocicettivo della PEA...e lo abbiamo fatto per capire a fondo i potenziali effetti di questa molecola nelle malattie a componente algica ed infiammatoria dell'animale da compagnia." Segue la disamina delle attività della PEA su: 1) infiammazione ("...la PEA si è dimostrata atti-

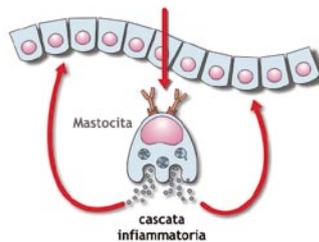
va in numerosi modelli sperimentali di infiammazione ..."); 2) dolore: l'effetto antalgico della PEA è stato dimostrato sia sul dolore neurogenico, sia somatico che viscerale, che su quello neuropatico; e 3) prurito ("...l'effetto antinocicettivo della PEA rende conto anche della sua attività antipruritogena, dato che il prurito transita per vie anatomicamente indistinguibili da quelle del dolore"). Forse mai prima d'ora una molecola si era dimostrata in grado di possedere tali e tante potenzialità: duplice effetto antinfiammatorio ed antinocicettivo, azione locale priva di effetti collaterali sistemici, protezione naturale dal danno, effetto mirato sui mastociti.

Re G, Barbero R, Miolo A, Di Marzo V, 2006, Palmitoylethanolamide, endocannabinoids and related cannabimimetic compounds in protection against tissue inflammation and pain: potential use in companion animals, The Veterinary Journal, in press

Mastociti cellule di frontiera

Su "Current Molecular Medicine" di settembre 2005, una review descrive lo straordinario ruolo di "sentinella biologica" del mastocita, schierato lungo cute e mucose, a difesa dell'omeostasi dell'organismo o, alternativamente, se deregolato nella tipica funzionalità degranulatoria, direttamente implicato in un incredibile ventaglio di patologie.

Il quadro biologico tracciato da Harisios Vliagoftis e Dean Befus è chiaro. Il mastocita è cellula davvero unica, per diverse ed importanti ragioni: strategica localizzazione nei tessuti di frontiera come le mucose, a ridosso di vasi e nervi; suscettibilità ad essere attivata da una miriade di stimoli, immunologici



e non; rilascio selettivo e differenziale dell'incredibile scorta di mediatori immagazzinati a livello citoplasmatico, a seconda dei segnali che provengono dal microambiente circostante. Non c'è dubbio, dunque. L'era in cui il mastocita figurava unicamente implicato nello scatenamento delle reazioni anafilattiche o nelle fasi precoci delle reazioni allergiche IgE-mediate, è definitivamente tramontata. A sostituirla, l'era in cui il mastocita viene a buon diritto considerato elemento essenziale nella coordinazione delle risposte adattative ed immunitarie naturali dei tessuti, mucose in particolare.

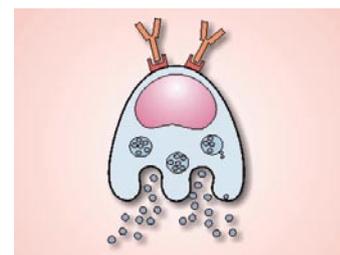
Vliagoftis H, Befus AD, 2005, Mast cells at mucosal frontiers, Current Molecular Medicine, 5: 573-589

3 cellule contro le infezioni

La capacità di difenderci dai patogeni di varia natura che costantemente ci aggrediscono dipende dal complicato dialogo che avviene tra le cellule del sistema immunitario naturale: linfociti, cellule dendritiche e mastociti.

Ad indagarne le intricate relazioni funzionali un gruppo trasversale di ricerca, composto da studiosi del Dipartimento di Medicina Sperimentale e del Centro di Eccellenza per le Ricerche Biomediche dell'Università di Genova, dell'Isti-

tuto Gaslini e dell'Istituto Scientifico per la Ricerca sul Cancro, sempre di Genova. "Si tratta – scrivono i ricercatori – di complessi "cross-talk" molecolari che, oltre al reclutamento e all'attivazione linfocitaria ed alla maturazione delle cellule dendritiche, vedono in primo piano il coinvolgimento dei mastociti: quelle cellule che, proprio per la loro localizzazione preferenziale nei tessuti di frontiera, impattano per prime con i patogeni...Grazie alla degranolazione di mediatori specifici – TNF, in particolare – tali cellule attivano meccanismi essenziali dell'immunità naturale: dalla migrazione e maturazione delle cellule dendritiche all'attivazione di determinate sottopopolazioni linfocitarie." "Allo stato attuale – puntualizzano nelle conclusioni i ricercatori – abbiamo chiaramente identificato le cellule che sono precocemente attivate nella risposta alle infezioni. E sono cellule sia residenti - come i mastociti - sia circolanti (es. linfociti), che, in realtà, formano un "unicum" funzionale preposto alla difesa di prima linea contro i patogeni."



Moretta A, Marcenaro E, Sivori S, Della Chiesa M, Vitale M, Moretta L, 2005, Early liaisons between cells of the innate immune system in inflamed peripheral tissues, Trends in Immunology, 26(12):668-75

Ury's®

Novità!

Protegge le basse vie urinarie in corso di LUTD



Confezione
PASTA ORALE
2 tubi siringa da
15 dosi (1 ml cad.)

Appetibile!



Mastocita uroteliale

Supplemento nutrizionale
per la protezione delle basse
vie urinarie del cane
e del gatto



www.innovet.it