

ENCEFALOPATIA EPATICA SECONDARIA A SHUNT PORTOSISTEMICO CONGENITO NEL CANE: ASPETTI CLINICI, NEUROLOGICI, LABORATORISTICI E POSTOPERATORI IN 17 CASI

GUALTIERO GANDINI*, FRANK STEFFEN, ANDRÉ JAGGY*****

*Dipartimento Clinico Veterinario - Sezione di Medicina Interna - Università degli Studi di Bologna - Via Tolara di Sopra 50 - 40064 - Ozzano Emilia - BO

**Diplomato ECVN - Veterinario libero professionista - Lucerna (CH)

***Institut for Animal Neurology - University of Berne (CH) - Bremgartenstrasse 109/a - 3012 - Berne (CH)

Riassunto

Scopo del presente lavoro è lo studio retrospettivo delle cartelle cliniche di 17 cani affetti da encefalopatia epatica dovuta alla presenza di uno shunt portosistemico congenito. I cani hanno presentato segni neurologici riferibili ad un coinvolgimento del telencefalo e del tronco cerebrale, i più frequenti dei quali sono stati la depressione del sensorio fino allo stupor, le alterazioni comportamentali, i movimenti compulsivi e le alterazioni di andatura con deficit propriocettivi generalizzati. I risultati degli esami ematobiochimici mostrano la presenza di elevati valori dell'ammoniaca e degli acidi biliari nonché alterazioni degli enzimi epatici, ipoproteinemia, bassi livelli dell'azoto ureico e microcitosi. L'esame ecografico dell'addome ha permesso di visualizzare in tutti i soggetti la presenza di uno shunt portosistemico. 14 cani sono stati sottoposti ad intervento chirurgico. Dopo la legatura dello shunt 12 cani hanno avuto un normale decorso postoperatorio ed un recupero della condizione fisica, 2 cani sono stati invece sottoposti ad eutanasia: uno intraoperatoria e un altro 10 giorni dopo l'operazione per l'instaurarsi di uno status epilepticus. Durante il monitoraggio del decorso postoperatorio lo stato clinico dei soggetti è notevolmente migliorato, i valori dell'ammonemia sono tornati nella norma mentre in alcuni casi i valori degli acidi biliari sono rimasti elevati. Dopo meno di un mese dall'intervento chirurgico i 12 cani sono progressivamente tornati ad una dieta normale senza mostrare recrudescenze di segni clinici.

Summary

Clinical records of 17 dogs with congenital hepatic encephalopathy were retrospectively analyzed. The dogs had neurological signs consistent with forebrain/brainstem involvement that ranged from depression to stupor, behavioral changes, abnormal gait including generalized proprioceptive deficits and tetraparesis. On laboratory investigations most dogs had abnormal high ammonia levels and bile acids values, hypoproteinemia, decreased BUN and microcytosis. Portosystemic shunt was confirmed with ultrasound examination of the abdomen and liver. Surgical treatment was performed on 14 dogs. After ligation of the shunt vessel 12 dogs showed complete recovery while one dog was euthanatized during surgery and another one 10 days later, because of status epilepticus. In all cases ammonia blood values returned to normal range, while bile acids levels were still abnormal in some dogs which were therefore held on a specific diet. One month after surgery no recurrence of clinical and neurological signs were observed in all cases.

INTRODUZIONE

I sintomi clinici della sindrome epatoencefalica sono il risultato di una serie di complesse alterazioni biochimiche e funzionali del sistema nervoso centrale (SNC). Mentre nell'uomo sono più frequenti le sindromi causate da epatopatie acquisite, nei piccoli animali queste sono dovute soprattutto ad anomalie vascolari congenite, ed in particolare agli shunt portosistemici^{1,2}. In presenza di uno shunt portosistemico e a causa della diminuzione del flusso por-

tale attraverso il fegato, le tossine ed i prodotti della digestione entrano direttamente nella circolazione sistemica by-passando la detossificazione epatica e raggiungono il cervello attraversando la barriera emato-encefalica. Questo conduce allo sviluppo di segni neurologici a carico del telencefalo che mostrano una grande variabilità dal punto di vista della gravità e sono riconducibili soprattutto ad alterazioni del comportamento, letargia, movimenti compulsivi, cecità amaurotica, movimenti di maneggio e talvolta convulsioni^{1,2,23}.

Nonostante le numerose ricerche effettuate^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7}, la patogenesi dell'encefalopatia epatica rimane ancora poco chiara e le ipotesi più accreditate chiamano in causa come possibili responsabili della sindrome: 1) le aumentate concentrazioni di ammoniaca che agisce come principale neurotossina da sola o eventualmente in sinergia con altre tossine; 2) l'alterazione dei neurotrasmettitori monoaminici; 3) le alterazioni dei neurotrasmettitori aminoacidici ed in particolare dell'acido γ -aminobutirrico e/o del glutamato; 4) le aumentate concentrazioni di sostanze endogene benzodiazepino-simili¹. Il corredo sintomatologico, il percorso diagnostico, la terapia chirurgica ed il decorso postoperatorio in cani portatori di shunt portosistemico sono descritti in letteratura^{8, 9}, ma tuttavia non sono numerosi gli studi che riportano i risultati del profilo epatico al momento della diagnosi e dopo il trattamento chirurgico del vaso anomalo^{10, 11, 12}.

Questo lavoro si propone di descrivere retrospettivamente i risultati clinici e laboratoristici prima e dopo l'intervento chirurgico in 17 cani affetti da encefalopatia epatica dovuta a shunt portosistemico congenito, valutando l'andamento dei segni clinici neurologici e dei parametri della funzionalità epatica con particolare riferimento all'ammoniemia e agli acidi biliari.

MATERIALI E METODI

In questo lavoro sono stati considerati retrospettivamente gli aspetti clinici, neurologici, laboratoristici e chirurgici di 17 cani affetti da encefalopatia epatica dovuta alla presenza di uno shunt portosistemico. Tutti i cani sono stati sottoposti ad accertamenti clinici e neurologici alla Klinik für Kleine Haustiere (KKH) della Facoltà di Medicina Veterinaria dell'Università di Berna (CH) per il periodo Luglio 1989 - Giugno 1997. I dati riguardanti il segnalamento e l'anamnesi nonché i risultati delle indagini cliniche e degli interventi chirurgici sono stati ottenuti dalle cartelle cliniche dei pazienti.

Tutti i cani sono stati sottoposti ad un esame clinico e neurologico completo. Da tutti i soggetti sono stati effettuati prelievi di sangue per valutare il profilo ematologico (Abbott Cell-Dyn 3500®) e quello biochimico (Hitachi 704 Automatic Analyzer®), quest'ultimo comprendente l'ammoniemia e gli acidi biliari a digiuno; le analisi sono state effettuate nel laboratorio della KKH dell'Università di Berna. I valori degli acidi biliari e quelli dell'ammoniemia inferiori rispettivamente a 5 $\mu\text{mol/l}$ e a 98 $\mu\text{mol/l}$ sono stati considerati nell'intervallo di normalità. L'esame delle urine è stato effettuato in 9 cani su campioni prelevati mediante cistocentesi. Su tutti i soggetti è stato eseguito un esame ecografico ed eco-Doppler dell'addome con particolare attenzione al fegato e su sei cani è stato effettuato anche un esame radiografico dell'addome. Dei 17 cani esaminati, 14 sono stati sottoposti ad intervento chirurgico di legatura del vaso anomalo mentre per un soggetto non si sono ravvisate le condizioni per l'operazione: il cane è stato quindi sottoposto a terapia medica di mantenimento. I proprietari di altri due cani hanno deciso di non intervenire chirurgicamente.

L'anestesia è stata effettuata secondo protocolli di routine usando in alcuni casi fentanyl (Fentanyl-Curamed IV,

Curamed Pharma, D) come preanestetico e quindi isofluorano (Aerrane®, Ohmeda Caribe, NL) oppure direttamente somministrando isofluorano con una maschera. L'intervento chirurgico è consistito in una celiotomia mediana, nella cateterizzazione di una vena digiunale con un catetere collegato ad un trasduttore di pressione al fine di misurare la pressione portale prima e dopo l'intervento di legatura. Il grado di legatura del vaso è stato stabilito in base all'aumento dei valori della pressione portale in modo da evitare lo sviluppo di una ipertensione portale. Nei cani in cui è stata effettuata la riduzione dello shunt intraepatico il vaso anomalo si è mostrato essere abbastanza superficiale in modo da consentirne la palpazione e la successiva legatura previa rimozione dello scarso tessuto epatico circostante. Il decorso dei soggetti sottoposti ad intervento chirurgico è stato monitorato attraverso un controllo dello stato clinico e dei parametri ematologici effettuato sia 24 ore dopo l'intervento che dopo uno o due mesi. Il monitoraggio a lungo termine è stato effettuato tramite telefonate ai proprietari o al veterinario curante.

RISULTATI

Segnalamento e anamnesi

7 cani appartenevano a razze di piccola taglia, mentre 10 soggetti appartenevano a razze di media/grossa taglia (Tab. 1). L'età degli animali al momento dell'esame clinico e della diagnosi era compresa tra 3 e 24 mesi (media 7 \pm 1,4 mesi); 9 cani erano maschi e 8 femmine (Tab. 1).

I sintomi clinici prima della presentazione presso la Clinica Universitaria si sono manifestati nell'arco di un periodo di tempo estremamente variabile, compreso tra i 2 giorni e i 12 mesi. Il corredo dei sintomi clinici con cui la malattia si è presentata era anch'esso estremamente vario: questi infatti erano compresi in un'ampia gamma che si estendeva da leggeri segni a carico dell'apparato gastroenterale e deficit neurologici subclinici fino a gravi alterazioni a carico del sistema nervoso centrale con perdita della coscienza e del normale temperamento. In molti casi il decorso della sintomatologia si è rivelato di tipo fluttuante ($n = 12$) con fasi alterne di peggioramento e miglioramento delle condizioni generali; solo in alcuni cani ($n = 5$) si è assistito ad un esordio acuto con alterazioni permanenti. 2 cani sono stati ricoverati come emergenze a causa dell'improvvisa perdita di coscienza e del sopraggiungere di uno stato stuporoso. 5 cani hanno mostrato un'esacerbazione dei sintomi clinici conseguente all'assunzione di cibo. I sintomi clinici sono riportati nelle Tabelle 2A e 2B.

I segni clinici più frequentemente riferiti dai proprietari sono stati l'apatia ($n = 14$) e/o la debolezza ($n = 9$). Altri sintomi comprendevano alterazioni del comportamento quali lo stato di confusione mentale e disorientamento ($n = 10$), i movimenti di tipo compulsivo ($n = 6$) e di maneggio ($n = 3$), l'abbaiare o l'ululare continuo senza un'apparente ragione ($n = 4$), l'iperaggressività ($n = 2$) e le convulsioni ($n = 2$). Questa sintomatologia è stata riferita per la maggior parte dei casi come intermittente. In alcuni casi è stata notata cecità ($n = 5$) episodica o permanente. Alcuni sintomi gastroenterici quali vomito ($n = 7$), diarrea ($n = 3$) sono stati evidenziati sia all'esordio della malattia che asso-

Tabella 1

Segnalamento e dati clinici dei soggetti: razza, sesso, età all'esordio dei sintomi, età al momento della diagnosi, chirurgia, tipo di shunt e decorso

| Numero | Razza | Sesso | Inizio dei sintomi (mesi) | Età alla diagnosi (mesi) | Intervento chirurgico | Tipo di Shunt | Decorso |
|--------|-----------------------------|-------|---------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------|-----------|
| #1 | Yorkshire Terrier | f | 4 | 6 | sì | extraepatico | buono |
| #2 | Yorkshire Terrier | m | 18 | 24 | sì | extraepatico | buono |
| #3 | Bassotto | f | 5,5 | 6 | sì | extraepatico | buono |
| #4 | Labrador Retriever | m | 7 | 8 | no | intraepatico | eutanasia |
| #5 | Griffone meticcio | f | 2,5 | 3 | sì | intraepatico | buono |
| #6 | Yorkshire Terrier | m | 3,5 | 4 | sì | extraepatico | buono |
| #7 | Miniature Schnauzer | m | 5 | 7 | sì | extraepatico | buono |
| #8 | West Highland White Terrier | f | 4 | 4 | sì | extraepatico | discreto |
| #9 | Bassotto meticcio | m | 3 | 7 | sì | extraepatico | buono |
| #10 | Deutscher Jagdterrier | m | 3 | 5 | sì | intraepatico | buono |
| #11 | Chow-Chow | m | 3 | 6 | no | extraepatico | eutanasia |
| #12 | Golden Retriever | f | 3 | 5 | sì | extraepatico | buono |
| #13 | Hovawart | f | 6 | 18 | sì | extraepatico | eutanasia |
| #14 | Hovawart | f | 4 | 5 | no | intraepatico | eutanasia |
| #15 | Hovawart | m | 4 | 5 | sì | intraepatico | buono |
| #16 | Bovaro del Bernese | m | 3 | 3 | sì | intraepatico | eutanasia |
| #17 | Alano | f | 7 | 8 | sì | extra/intraepatico | buono |

f = femmina; m = maschio;

Tabella 2A

Sintomi clinici anamnestici in ordine di frequenza

| Sintomi clinici | Numero di cani |
|---------------------------------|----------------|
| Depressione del sensorio/Apatia | 14 |
| Disorientamento | 10 |
| Debolezza | 9 |
| Vomito | 7 |
| Movimenti compulsivi | 6 |
| Cecità | 5 |
| Vocalizzi continui | 4 |
| Anoressia | 4 |
| Diarrea | 3 |
| Aggressività | 2 |
| Convulsioni | 2 |

ciati ai segni neurologici. In alcuni casi è stata notata anche una persistente anoressia (n = 4). Prima di essere mandata alla visita di consulto, la maggior parte dei soggetti è stata trattata aspecificamente per problemi al tratto gastroenterico con soluzioni reidratanti, antibiotici, regolatori della motilità gastrointestinale, lattulosio e diete ipoproteiche; tali terapie si sono protratte per un periodo di tempo variabile da alcuni giorni ad alcuni mesi.

Esame clinico e neurologico

A causa dell'effetto positivo delle terapie effettuate e dell'andamento fluttuante della malattia alcuni cani, al momento della visita clinica presso la Clinica dell'Università di Berna, hanno mostrato delle alterazioni relativamente modeste rispetto a quanto riportato in anamnesi. All'esame clinico la maggior parte dei cani è stata conside-

Tabella 2B

Sintomi clinici in ordine di frequenza registrati durante la visita clinica

| Sintomi clinici | Numero di cani |
|----------------------------------|----------------|
| Depressione del sensorio/Apatia | 14 |
| Deficit delle risposte posturali | 12 |
| Diminuita risposta alla minaccia | 9 |
| Disorientamento | 9 |
| Leggera tetraparesi | 8 |
| Atassia | 6 |
| Diminuita sensibilità del volto | 4 |
| Movimenti compulsivi | 3 |
| Cecità | 3 |
| Paura e iperaggressività | 3 |

rata eccessivamente magra o addirittura poco cresciuta rispetto ai normali standard (n = 9). 3 soggetti hanno evidenziato segni di sofferenza vescicale quali disuria, pollachiuria ed una particolare sensibilità alla palpazione della vescica. In 2 cani la successiva indagine ecografica ha confermato la presenza di uroliti in vescica.

14 cani hanno presentato deficit neurologici multipli e solo due hanno manifestato quale unico segno la depressione dello stato del sensorio. Un solo cane è apparso normale all'esame neurologico. La depressione dello stato del sensorio si è rivelata variabile da uno stato di apatia (n = 14) fino ad un più grave stato stuporoso (n = 2). La più frequente alterazione comportamentale riscontrata è stata il notevole disorientamento (n = 9), accompagnato talvolta da un'eccessiva paura e conseguente aggressività (n = 3), oltre che da movimenti di tipo compulsivo (n = 3). Le alterazioni dell'andatura sono consistite soprattutto in un leggero grado di tetraparesi (n = 8) accompagnata da atassia (n = 6) e ambio-

(n = 2) ed in due casi da evidente ipermetria. Nella maggior parte dei pazienti sono stati notati deficit a carico delle reazioni posturali (n = 12): questi possono essere riassunti principalmente nell'incapacità di eseguire correttamente i test della dorsoflessione dell'arto (proprioceptive positioning test) e della "carriola" (wheelbarrowing test). Altri deficit riscontrati in sede di esame neurologico sono stati una diminuita risposta alla minaccia (n = 9), cecità o disturbi visivi (n = 3) ed in alcuni soggetti una persistente miosi uni o bilaterale con una risposta molto debole ai test per la valutazione del riflesso pupillare. È infine degno di nota il fatto che 4 cani hanno presentato una marcata diminuzione della sensibilità della faccia e altri 2 una generale iporeflessia. Sulla base dell'anamnesi e dell'esame neurologico in 6 cani è stato possibile riconoscere chiari segni di coinvolgimento telencefalico (alterazione dello stato mentale, disorientamento, movimenti compulsivi e di maneggio, diminuite risposte posturali e leggeri deficit di andatura). In 10 altri cani, accanto ai sintomi a carico del telencefalo, sono stati evidenziati anche segni di un possibile perturbamento funzionale delle strutture del tronco cerebrale (depressione del sensorio fino allo stato stuporoso, tetraparesi di vario grado e atassia).

Risultati degli esami di laboratorio e di diagnostica per immagini

I valori degli acidi biliari sierici si sono rivelati notevolmente aumentati in 14 cani; uno ha presentato un modesto incremento, mentre per altri due sono stati riscontrati valori normali. L'ammoniemia, misurata su 16 soggetti, si è mostrata considerevolmente aumentata in 15 cani mentre in uno era nel limite superiore della norma (Tab. 3).

Tabella 3
Valori degli acidi biliari e dell'ammoniemia (espressi in $\mu\text{mol/l}$) al momento della diagnosi

| Numero | Razza | NH ₃ | Acidi biliari |
|--------|-----------------------------|-----------------|---------------|
| #1 | Yorkshire Terrier | NE | 125,3 |
| #2 | Yorkshire Terrier | 225 | 428 |
| #3 | Bassotto | 141 | 52,6 |
| #4 | Labrador Retriever | 221 | 88,2 |
| #5 | Griffone meticcio | 229 | 140 |
| #6 | Yorkshire Terrier | 169 | 140 |
| #7 | Miniature Schnauzer | 106 | 16,2 |
| #8 | West Highland White Terrier | 90 | 164 |
| #9 | Bassotto meticcio | 394 | 213 |
| #10 | Deutscher Jagdterrier | 518 | 153 |
| #11 | Chow-Chow | 284 | 268 |
| #12 | Golden Retriever | 238 | 2,2 |
| #13 | Hovawart | 155 | 37,2 |
| #14 | Hovawart | 192 | <5 |
| #15 | Hovawart | 121 | 8,8 |
| #16 | Bovaro del Bernese | 402 | 376 |
| #17 | Alano | 274 | 289 |

NE = Non Effettuata.

Nella Tabella 4 sono riportate le variazioni rispetto alla norma degli altri parametri ematobiochimici al momento della diagnosi di shunt portosistemico. Tali variazioni consistevano in marcata ipoproteinemica (n = 15), ipoalbuminemia (n = 13) e diminuito azoto ureico (BUN; n = 14). Gli enzimi epatici hanno mostrato anch'essi delle alterazioni sintetizzabili in un modico aumento dell'attività dell'ALT (n = 15) ed in uno più sensibile della ALP (n =

Tabella 4
Alterazioni dei valori ematobiochimici al momento della diagnosi
(tra parentesi sono riportate le unità di misura ed i valori normali di ciascun parametro)

| Numero | MCV (68-77 fl) | BUN ($\mu\text{mol/l}$) (4,1-8,3) | PT (g/l) (60-72) | ALB (g/l) (29-37) | ALT (UI) (7-37) | ALP (UI) (14-190) | COL ($\mu\text{mol/l}$) (3,2-6,4) | Urine (cristalli) |
|--------|-------------------|---|------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|---|-------------------|
| #1 | 61,9 | 1,6 | 39,1 | 20,5 | 70 | 501 | 2,24 | NE |
| #2 | 66,8 | 3,1 | 62,4 | 29,5 | 74 | 73 | 3,22 | biurato d'ammonio |
| #3 | 57,1 | 1,9 | 43,5 | 24,5 | 117 | 308 | 3,83 | biurato d'ammonio |
| #4 | 57,8 | 4,4 | 50,1 | 26,3 | 61 | 232 | 4,48 | biurato d'ammonio |
| #5 | 61 | 4 | 48,9 | 27,6 | 55 | 775 | 3,31 | NE |
| #6 | 59 | 3,3 | 44,2 | 24,9 | 628 | 606 | NE | NE |
| #7 | 58,4 | 2,6 | 53,5 | 27,9 | 37 | 1206 | 1,94 | NE |
| #8 | 64,1 | 3 | 52,2 | 30,8 | 21 | 317 | 7,21 | NE |
| #9 | 56,4 | 3,1 | 57,7 | 29,7 | 254 | 677 | 2,57 | biurato d'ammonio |
| #10 | 59,3 | 3,6 | 48,8 | 25,6 | 187 | 369 | NE | struvite |
| #11 | 59,2 | 4,4 | 67,1 | 25,4 | 57 | 124 | 1,91 | struvite |
| #12 | 58,8 | 2,5 | 43 | 18,9 | 38 | 1525 | 1,85 | NE |
| #13 | 54 | 2,7 | 55,6 | 28,4 | 24 | 188 | 3,45 | normale |
| #14 | 50,8 | 1,8 | 31,5 | 11,9 | 28 | 242 | 2,86 | normale |
| #15 | 59 | 2,4 | 42,9 | 24,2 | 39 | 355 | 3,97 | NE |
| #16 | 61 | 4,4 | 44,2 | 23,5 | 47 | 976 | 3,04 | acido urico |
| #17 | 70 | 2,7 | 56 | 29,1 | 52 | 320 | 2,95 | NE |

MCV, Mean Cellular Volume = Volume Cellulare Medio; BUN, Blood Urea Nitrogen = Azoto Ureico; ALT = Alanina Transferasi; ALP, Alkaline Phosphatase = Fosfatasi alcalina; PT = Proteine Totali; ALB = Albumine; COL = Colesterolo; NE = Non effettuato.

14). La colesterolemia, non effettuata in tutti i soggetti, si è quasi invariabilmente attestata su valori inferiori o al limite inferiore della norma (Tab. 4). 3 cani hanno mostrato un modico grado di ipoglicemia. In tutti i soggetti, eccetto uno, è stata documentata una microcitosi accompagnata però da anemia solo in 3 casi. Nella maggior parte dei campioni di urina esaminati (7 su 9) è stato trovato un sedimento di cristalli di biurato di ammonio ($n = 4$), di struvite ($n = 2$) e di acido urico ($n = 1$). Il soggetto # 2 era stato precedentemente operato per l'asportazione di calcoli di urato d'ammonio. L'esame ecografico bidimensionale ed eco-Doppler del fegato ha mostrato la presenza di uno shunt portosistemico in tutti i soggetti. Lo shunt si è rivelato essere extraepatico in 11 cani e intraepatico in 5; un altro è stato definito come shunt intra/extraepatico. I 5 cani portatori di shunt intraepatico erano tutti appartenenti a razze di media/grossa taglia. Degli 11 shunt extraepatici, come confermato poi in sede operatoria, solo uno era uno shunt porto-azigos (# 8), mentre gli altri si sono rivelati essere connessioni anomale tra la vena cava e la vena porta ($n = 7$) o alcune sue tributarie (vena splenica, $n = 2$; vena gastroepiploica $n = 1$). Le radiografie dell'addome hanno evidenziato un fegato molto piccolo in tutti i casi in cui sono state effettuate.

Chirurgia e decorso

L'intervento chirurgico è stato effettuato non appena le condizioni dei pazienti lo hanno permesso. A tal fine alcuni cani sono stati sottoposti a terapia preoperatoria con lattulosio, metronidazolo (15 mg/kg BID per os) e dieta ipoproteica. La legatura del vaso anomalo è stata effettuata chirurgicamente in 14 cani. Mentre un cane (# 16) è stato sottoposto ad eutanasia intraoperatoria a causa di complicazioni cardiocircolatorie e di una situazione epatica difficilmente risolvibile chirurgicamente, l'intervento è stato portato a termine senza complicazioni negli altri 13 soggetti (Tab. 5). In 4 casi è stato possibile effettuare la chiusura completa del vaso anomalo, mentre per 9 cani l'intervento è consistito in una legatura parziale dello shunt. Nelle cartelle cliniche sono riportati i valori della pressione portale pre e post legatura di 10 cani (Tab. 5). In ogni caso le differenze tra i valori della pressione portale registrati prima e dopo la legatura del vaso non hanno mai superato i 12 cm H₂O. Dei 13 cani che hanno superato l'intervento chirurgico 12 (92,3%), seguiti lungo il loro decorso, non hanno più mostrato sintomi clinici riferibili ad encefalopatia epatica (il follow up più corto è stato di sei mesi, il più lungo di sei anni). I risultati dei controlli ematochimici post operatori effettuati 24 ore e 1-2 mesi dopo l'intervento chirurgico sono riportati nelle Figure 1 e 2. 24 ore dopo l'intervento chirurgico si è registrato un miglioramento dei segni clinici e neurologici in tutti i pazienti eccetto 3 cani.

Un Howavart (# 13) ha manifestato 24 ore dopo la legatura dello shunt delle convulsioni tonico-cloniche generalizzate, evolute rapidamente in uno status epilepticus che ha richiesto la somministrazione di pentobarbitale sodico (Vetanarcol®) fino al raggiungimento dell'anestesia e la successiva intubazione per garantire un'adeguata ossigenazione. Al momento della crisi convulsiva i valori degli elet-

Tabella 5
Valori della pressione portale (espressi in cm H₂O) prima e dopo la legatura del vaso

| Numero | Razza | Pre legatura | Post legatura | % di legatura |
|--------|-----------------------------|--------------|---------------|---------------|
| #1 | Yorkshire Terrier | 10,9 | 21,8 | ± 80 |
| #2 | Yorkshire Terrier | 11 | 19 | 100 |
| #3 | Bassotto | 10 | 19,5 | 100 |
| #5 | Griffone meticcio | 10 | 22 | ± 80 |
| #6 | Yorkshire Terrier | 0 | 8 | ± 75 |
| #7 | Miniature Schnauzer | 11 | 23 | 100 |
| #8 | West Highland White Terrier | 10 | 13 | 100 |
| #9 | Bassotto meticcio | 9 | 19 | ± 75 |
| #10 | Deutscher Jagdterrier | NR | 20 | ± 35 |
| #12 | Golden Retriever | NR | 23 | ± 75 |
| #13 | Hovawart | 13 | 25 | ± 15 |
| #15 | Hovawart | NE* | NE* | ± 75 |
| #17 | Alano | 7 | 18 | ± 90 |

*NE = Non Effettuata per guasto dell'apparecchio; NR = Non Registrato nella cartella clinica

troliti, del glucosio e dell'ammoniemia erano nella norma. Nei giorni successivi non si sono registrate altre crisi convulsive ma lo stato mentale del soggetto è stato caratterizzato da uno stato stuporoso intervallato a momenti di disorientamento con violenti vocalizzi. Considerato il peggioramento del quadro clinico, il proprietario ha deciso per l'eutanasia dell'animale. L'esame istopatologico del cervello del cane ha evidenziato una grave polioencefalomalacia. Un altro soggetto (# 10) durante i primi cinque giorni dopo l'intervento ha mostrato un temperamento eccessivamente aggressivo e momenti di continui vocalizzi. Eccetto che per questi transitori segni neurologici, lo stato clinico del paziente è apparso già notevolmente migliorato fin dalle prime fasi del post-operatorio. Un West Highland White Terrier (# 8) ha mostrato, a fronte di normali valori postoperatori degli acidi biliari e dell'ammoniemia, la tendenza a presentare ancora movimenti di maneggio verso destra. Un successivo esame completo del sangue, il prelievo del liquido cefalorachidiano, l'esame elettroencefalografico e la tomografia computerizzata del cranio sono risultati nella norma.

Il follow up degli animali dopo l'intervento chirurgico ha compreso la valutazione dello stato clinico e neurologico dei soggetti e la determinazione dell'ammoniemia e degli acidi biliari sierici. Il decorso dei rimanenti 10 cani si è rivelato senza complicazioni. 24 ore dopo l'intervento la concentrazione sierica degli acidi biliari era ancora elevata in 6 cani con normale ammoniemia; tutti i soggetti sono stati dimessi dopo un periodo di circa 10 giorni di terapia antibiotica e con lattulosio nonché una dieta a basso tenore proteico gradualmente sostituita con cibo normale. Il cambio di alimentazione non ha provocato nessuna recrudescenza dei sintomi neurologici. Al secondo controllo 1-2 mesi più tardi, alcuni proprietari non hanno riportato il cane motivando tale decisione con una raggiunta normalità dello stato clinico dei loro animali. Per questo motivo, su un totale di 12 soggetti, è stato possibile determinare l'ammoniemia solo su 8 cani: tale parametro si è dimostrato

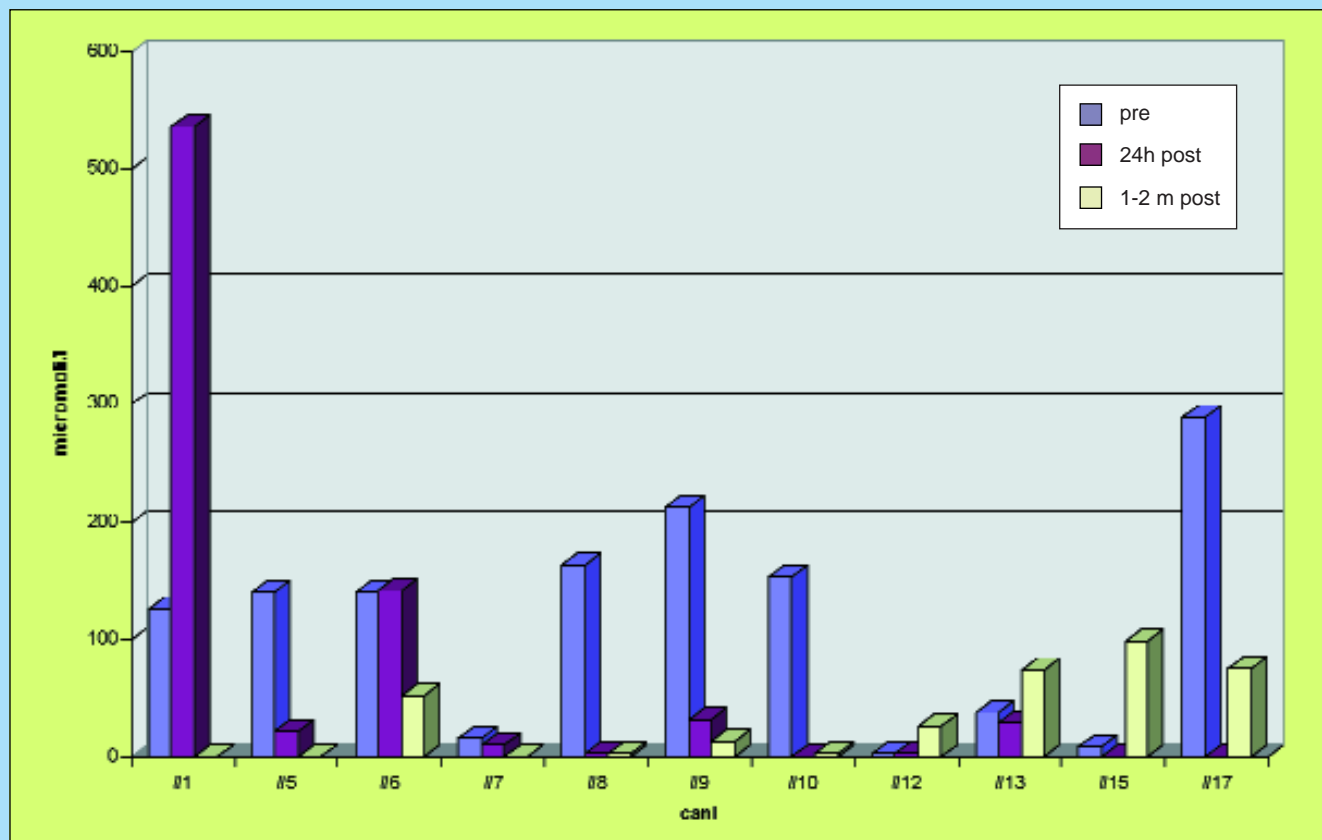


FIGURA 1 - Valori degli acidi biliari sierici prima dell'intervento chirurgico, 24 ore dopo e 1-2 mesi dopo l'intervento chirurgico (espressi in $\mu\text{mol/l}$). Pre = prima dell'intervento chirurgico; 24h post = 24 ore dopo l'intervento chirurgico; 1-2 m post = 1-2 mesi dopo l'intervento chirurgico.

normale in ciascun caso; gli acidi biliari sono stati controllati invece su 9 cani permanendo su livelli elevati in 6 soggetti. Nonostante il permanere di elevati livelli sierici degli acidi biliari in alcuni animali, tutti i cani che hanno subito l'intervento chirurgico non hanno in seguito mai presentato recrudescenze di sintomi clinici e neurologici riferibili ad encefalopatia epatica e non si è mai reso necessario il ricorso a diete ipoproteiche o particolari terapie mediche.

Due dei tre cani che non hanno subito l'intervento chirurgico (# 4 e # 14) su richiesta del proprietario sono stati sottoposti ad eutanasia dopo la diagnosi; il terzo soggetto (# 11) è stato seguito impostando una terapia medica ma, nonostante il lieve miglioramento della sintomatologia clinica, è stato sottoposto ad eutanasia tre settimane dopo.

DISCUSSIONE

L'encefalopatia epatica è una sindrome ben conosciuta che colpisce sia l'uomo che molte specie di animali. Essa è infatti descritta nel cane, nel gatto, nel cavallo e nel bovino sia come il risultato di anomalie portosistemiche congenite che di gravi patologie epatiche acquisite^{1, 2, 13, 14}. Mentre in medicina umana l'encefalopatia epatica è nella quasi totalità dei casi la conseguenza di gravi patologie a carico del fegato (in particolare della cirrosi epatica), nel cane e nel gatto questa è un'evenienza abbastanza rara: generalmente in queste specie la sindrome epatoencefalopatica si manifesta in presenza di un'anomalia vascolare congenita che, sal-

tando il circolo epatico, mette in comunicazione la circolazione portale con quella sistemica. L'encefalopatia epatica è considerata una patologia metabolica perché normalmente è reversibile a seguito della correzione della patologia epatica sottostante: tutti i moderni concetti patogenetici sono basati sulla considerazione che l'encefalopatia epatica si manifesta quando il fegato non è in grado di rimuovere i metaboliti tossici assorbiti nel tratto gastroenterico o quando vi è un'incapacità del fegato stesso a sintetizzare quei fattori che sono necessari ad una normale funzionalità cerebrale². Molte ricerche hanno cercato di svelare la genesi della sintomatologia clinica, ma al momento attuale non c'è ancora una singola teoria in grado di unificare, spiegare e comprendere tutti gli aspetti della sindrome. Questo forse perché "l'encefalopatia epatica è una condizione fisiopatologica complessa di probabile origine multifattoriale"¹.

Se da un lato gli aspetti patogenetici dell'encefalopatia epatica sono ancora oggetto di discussione, gli aspetti clinici e laboratoristici sono da tempo ben conosciuti e descritti^{2, 8, 9, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 24}. I sintomi clinici che sono stati registrati nel nostro lavoro confermano quanto riportato in letteratura: 16 cani hanno mostrato segni neurologici di encefalopatia epatica variabili per severità da una condizione di leggera apatia fino allo stato stuporoso e a gravi alterazioni del temperamento e dell'andatura. Solo un cane affetto da shunt portosistemico non ha manifestato deficit neurologici al momento della visita clinica. I sintomi clinici si sono mostrati per la maggior parte dei casi ad andamento fluttuante, e sono soprattutto riferibili ad alterazioni dello

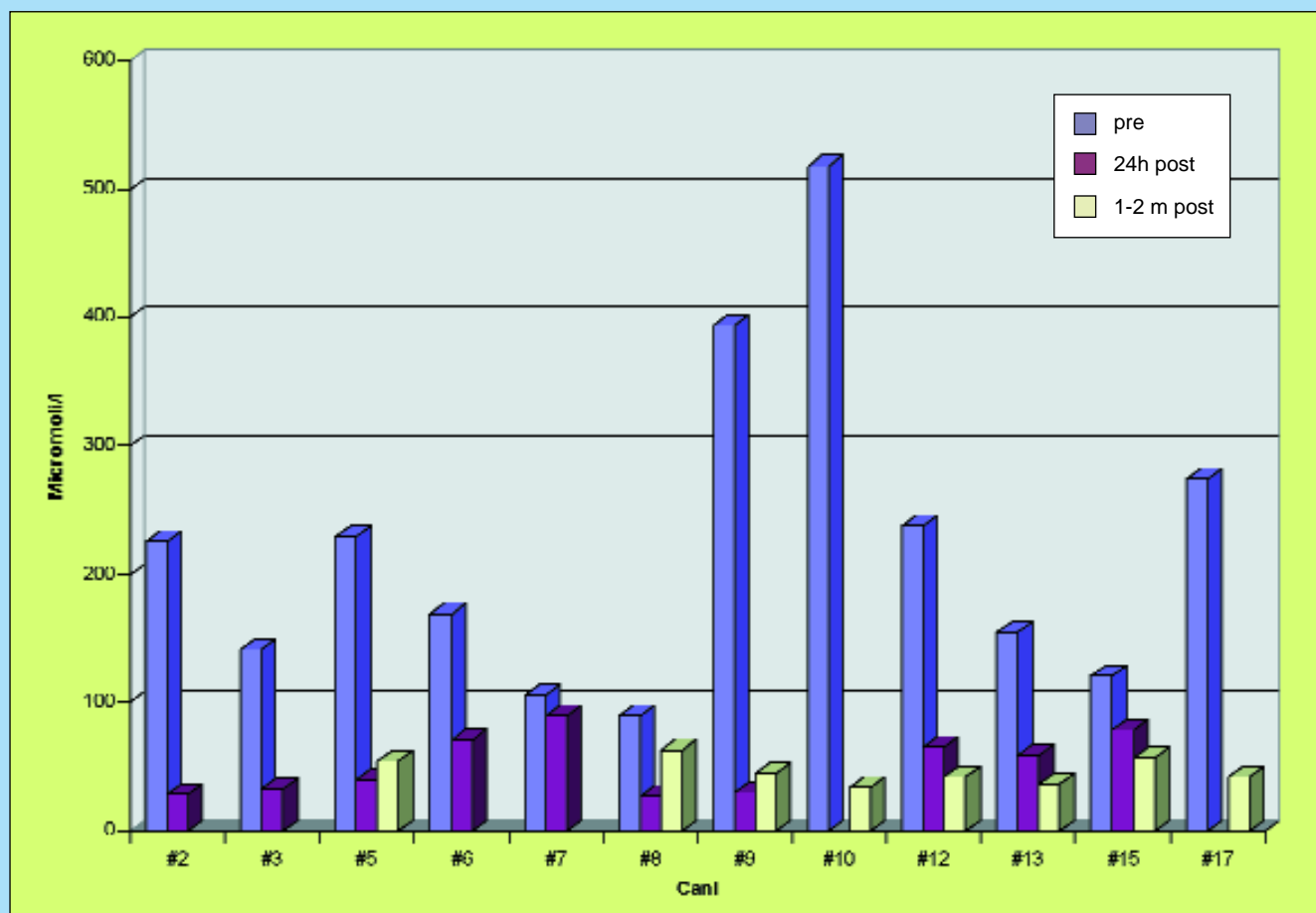


FIGURA 2 - Valori dell'ammoniemia prima dell'intervento chirurgico, 24 ore dopo e 1-2 mesi dopo l'intervento chirurgico (espressi in $\mu\text{mol/l}$). Pre = prima dell'intervento chirurgico; 24h post = 24 ore dopo l'intervento chirurgico; 1-2 m post = 1-2 mesi dopo l'intervento chirurgico.

stato del sensorio e del temperamento e a deficit delle reazioni posturali. Questi segni sono indicativi soprattutto per un coinvolgimento del telencefalo. È importante sottolineare che la maggior parte dei cani prima di essere sottoposta alla visita neurologica presso la KKH dell'Università di Berna è stata trattata con antibiotici, lattulosio e diete ipoproteiche. Ciò di fatto ha rappresentato un miglioramento del quadro sintomatologico al momento dell'esame.

L'andamento dei risultati degli esami di laboratorio testimonia inequivocabilmente un'alterazione delle funzioni epatiche. Al momento della diagnosi gli acidi biliari erano notevolmente aumentati in 14 cani (82,3%). Nel nostro studio i valori degli acidi biliari mostrano un alto grado di variabilità, confermando quanto riportato da altri Autori^{11, 12, 21, 22}. Dal momento che sono stati considerati i valori degli acidi biliari a digiuno, questa variabilità può essere in parte spiegata dalle periodiche contrazioni della cistifellea che normalmente avvengono durante il digiuno. I valori dell'ammoniemia al momento della diagnosi erano aumentati in 15 cani su 16 (93,7%). Nel nostro studio non è stato ritenuto necessario ai fini diagnostici effettuare la prova di tolleranza alla somministrazione di cloruro di ammonio. I nostri risultati contemplano anche altre alterazioni della funzionalità epatica quali l'aumento dell'attività degli enzimi (ALT e ALP), l'ipoproteinemica e l'ipoalbuminemia ed in alcuni casi una lieve ipoglicemia. Il comportamento degli enzimi ALT e ALP presenta una variabilità tale da non per-

mettere di trarre conclusioni di specifica rilevanza clinica. Nella nostra casistica, eccetto che per alcuni soggetti, gli incrementi dell'attività dell'ALT e dell'ALP sono da ritenersi moderati infatti, soprattutto per quanto riguarda la fosfatasi alcalina, deve essere considerata anche la giovane età dei soggetti. L'ipoproteinemica, considerata come il risultato dell'ipoalbuminemia può essere facilmente spiegata considerando che le albumine sono prodotte dal fegato e che i loro diminuiti livelli sierici testimoniano una possibile insufficienza epatica. Un ragionamento analogo può essere prodotto per spiegare i bassi livelli della colesterolemia. È risaputo infatti che il fegato dei cani con shunt portosistemico ha solo un supporto minimale di fattori epatotrofici perché sostanze epatotrofiche quali l'insulina ed il glucagone bypassano il fegato stesso in virtù dell'esistenza dello shunt²³. Per lo stesso motivo, i bassi livelli ematici dell'azoto ureico possono essere spiegati come una conseguenza del diminuito metabolismo epatico dell'ammoniaca: questa viene normalmente assorbita nella circolazione portale e metabolizzata dal fegato in urea; nei cani con shunt portosistemico l'ammoniaca supera il fegato senza essere metabolizzata e questo causa l'iperammoniemia sistemica e le diminuite concentrazioni di azoto ureico. Il più eclatante risultato dell'esame ematologico è stata la determinazione di uno stato di microcitosi in 16 cani su 17 (94,1%), mentre solo in tre casi questa era accompagnata da anemia. La microcitosi è un reperto frequente nei cani affetti da shunt portosistemi-

co^{16, 17, 24} anche se le percentuali di cani con microcitosi sono inferiori rispetto a quanto da noi riscontrato: Meyer e Harvey¹⁶ e Simpson et al.¹⁷ riportano una percentuale del 60%, Johnson et al.⁸ del 63%, mentre Griffiths et al.²⁴ del 72%. Il diminuito volume cellulare degli eritrociti sembra essere correlato a basse concentrazioni sieriche di ferro in presenza di normali riserve corporee del minerale ma di una sua diminuita capacità di legame. Nonostante non vi sia ancora concordia sul tema, queste considerazioni suggeriscono la possibilità di un sequestro del ferro da parte del fegato di cani con shunt portosistemico¹⁷. In letteratura sono spesso descritti in cani con shunt portosistemico segni di sofferenza del tratto urinario risultanti dalla presenza di calcoli o dalla formazione di cristalli²³. I nostri risultati confermano questi dati. La cristalluria deriva anch'essa dallo stato iperammoniemico in cui l'incapacità del fegato a metabolizzare l'ammoniaca di provenienza intestinale ne determina la mancata conversione in urea; verosimilmente l'insufficienza epatica determina anche una diminuzione della conversione di acido urico in allantoina, provocando così l'aumentata escrezione renale sia di ammoniaca che di acido urico. Grandi quantità di queste sostanze nelle urine provocano la precipitazione di cristalli di biurato di ammonio e la formazione di calcoli di urato di ammonio.

Sulla base della nostra esperienza i 9 cani con legatura parziale del vaso hanno recuperato una buona forma clinica senza mostrare durante il follow-up recrudescenze di sintomi riferibili ad encefalopatia epatica. Complicazioni postoperatorie sono riportate in letteratura sia dopo la legatura parziale che totale dello shunt: queste sono sintetizzabili principalmente nel rapido instaurarsi di una drammatica ipertensione portale²⁵ (quasi sempre fatale), nell'incapacità di risvegliarsi dall'anestesia^{8, 23} e nello sviluppo di uno stato convulsivo^{18, 26}. Nel nostro studio un cane (# 13) 24 ore dopo la normale conclusione dell'intervento chirurgico è entrato in attività convulsiva rapidamente tradottasi in uno status epilepticus ed è stato sottoposto ad eutanasia 10 giorni dopo a causa del permanere di un grave stato di incoscienza e di alterazione mentale. Le possibili motivazioni per spiegare l'attività convulsiva comprendono la presenza di lesioni encefaliche secondarie all'encefalopatia epatica, l'ipossia e l'ipoglicemia. La teoria più recente in materia chiama in causa il ruolo delle benzodiazepine endogene. Studi effettuati su pazienti con shunt portosistemico sia in medicina umana che nel cane dimostrano in questi soggetti la presenza di aumentati livelli di benzodiazepine endogene⁷. In medicina umana è stato dimostrato che la somministrazione di un antagonista delle benzodiazepine, il flumazenil, oltre a determinare un miglioramento dello stato clinico dei soggetti affetti da encefalopatia epatica, aumenta anche la possibilità di attacchi convulsivi²⁷. Si ritiene quindi possibile che nei cani con shunt portosistemico, abituati ad elevati livelli di benzodiazepine endogene, la legatura del vaso anomalo possa produrre una improvvisa mancanza di queste sostanze e pertanto facilitare l'insorgere di crisi convulsive^{7, 18}.

Il risultato più consistente del nostro follow-up dimostra che, con l'eccezione di un caso (cane # 13), 12 cani (93,2%) dopo l'intervento chirurgico hanno migliorato il loro stato clinico e non hanno più manifestato recrudescenze di sintomi neurologici riferibili ad encefalopatia epatica. Questo dato conferma le percentuali di successi dopo l'intervento chirurgico riferite da Johnson et al.⁸ (87%) e da Lawrence

et al.¹¹ (85%). Ciò è anche più significativo se si considera che 8 dei 12 cani sono stati sottoposti solo a legatura parziale dello shunt e che altri lavori riportano che i cani con legatura parziale possono ripresentare segni neurologici ed hanno un recupero dello stato clinico normale peggiore rispetto ai cani con legatura completa^{8, 12}. Nella maggior parte dei casi la dieta specifica è stata interrotta entro un mese dall'intervento ed ai cani è stato dato in seguito un cibo normale. I risultati degli esami del sangue effettuati dopo l'intervento chirurgico mostrano una ammoniemia normale per tutti i cani testati, mentre la concentrazione degli acidi biliari, a dispetto di uno stato clinico normale, è ancora elevata in una cospicua percentuale di cani esaminati. Quest'ultimo dato conferma quanto riportato precedentemente da alcuni Autori che non trovano nessuna correlazione statisticamente significativa tra i valori degli acidi biliari e lo stato di salute del paziente e concludono che le concentrazioni degli acidi biliari non possono essere utilizzate¹¹ o devono essere utilizzate con estrema cautela¹² come parametro per definire il recupero e lo stato di salute di un animale. Il mancato ritorno alla normalità dei valori degli acidi biliari dopo l'intervento di legatura dello shunt può essere spiegato come l'effetto dell'insufficienza epatica relativa conseguente all'incompleta risoluzione dell'atrofia epatica o allo sviluppo di un altro shunt questa volta acquisito.

CONCLUSIONI

I risultati di questo lavoro confermano i dati già riportati in letteratura. L'encefalopatia epatica è una sindrome che si manifesta con un'ampia gamma di possibili segni clinici di diversa gravità che testimoniano un prevalente coinvolgimento del telencefalo; è interessante notare che solo raramente è stata segnalata la presenza di una sintomatologia dipendente dall'assunzione di cibo, come spesso invece viene riportato quale tratto saliente di questa patologia. La determinazione degli acidi biliari si è rivelata estremamente utile nella diagnosi dell'encefalopatia epatica ma, al pari di quanto riportato in altri studi, non è stata successivamente trovata una correlazione tra il recupero del normale stato di salute ed il ritorno alla normalità dei valori degli acidi biliari. La sindrome epatoencefalopatica rimane una patologia dalle caratteristiche cliniche estremamente variabili e alle volte sfuggenti. I punti salienti del percorso diagnostico sono da riconoscere primariamente nelle risposte anomale osservate durante l'esame neurologico e coinvolgenti soprattutto lo stato del sensorio, il temperamento e le risposte propriocettive dell'animale. L'alterazione dei parametri ematici, segnatamente degli acidi biliari e dell'ammoniemia ma anche delle altre funzioni epatiche, devono orientare il clinico verso il riconoscimento di un'encefalopatia di tipo metabolico. La diagnosi di shunt portosistemico viene poi ottenuta tramite procedure di diagnostica per immagini tra le quali si distingue per praticità ed incruenza l'ecografia addominale, ma che comprendono anche la portografia e la scintigrafia. Queste ultime due metodiche trovano ragione applicativa soprattutto in quei casi in cui l'ecografia non si dimostra risolutiva per la diagnosi: va infatti sottolineato che l'esame ecografico del fegato, oltre a richiedere un operatore di sicura esperienza, non è sempre una procedura in grado di produrre una corretta diagnosi. Al momento

attuale mancano invece ancora in letteratura informazioni sull'attività cerebrale dei soggetti affetti da encefalopatia epatica. La possibilità di ottenere dei tracciati elettroencefalografici in presenza di protocolli standardizzati di anestesia rende sicuramente più accessibile un settore tradizionalmente ostico per la medicina veterinaria. Un elemento che fino ad oggi ha frenato gli sviluppi in questo settore, peraltro di estrema rilevanza, è probabilmente il grande rischio anestesilogico che presentano questi pazienti, legato alla scarsa possibilità del fegato di metabolizzare i farmaci. Una volta individuati i farmaci anestetici meglio tollerati dal paziente, è pertanto auspicabile che ulteriori ricerche colmino la mancanza di informazioni in un settore, quello dell'elettroencefalografia, di primaria importanza per la diagnosi della sindrome epatoencefalopatica.

Bibliografia

- Maddison JE: Hepatic encephalopathy - Current concepts of the pathogenesis - J. Vet. I Med. 6: 341-353, 1992.
- Taboada J e Dimski DS: Hepatic encephalopathy: clinical signs, pathogenesis, and treatment. Vet. Cl. of N. Am.: Small Animal Practice Vol 25, 2, 337-355, 1995.
- Buttnerworth RF, Giguere J-F, Michaud J, et al.: Ammonia: the key factor in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. Neurochem. Pathol 6: 1-12, 1987.
- Olasmaa M, Rothstein JD, Guidotti A, et al.: Endogenous Benzodiazepine receptor ligands in human and animal hepatic encephalopathy. Journal of Neurochemistry; 55: 2015-2023, 1990.
- Baraldi M e Zeneroli ML: L'encefalopatia epatica. Bollettino di aggiornamento in neuropsicofarmacologia Anno XI, N°56, 1995.
- Zeneroli ML, Venturini I, Avallone R et al.: Hepatic encephalopathy in liver transplant recipients precipitated by benzodiazepines present in transfused blood. Transplantation, Vol 62; 6: 764-767, 1996.
- Aronson LR, Gacad RC, Kaminsky-Russ K et al.: Endogenous benzodiazepine activity in the peripheral and portal blood of dogs with congenital portosystemic shunts. Vet Surg. 26: 189-194, 1997.
- Johnson CA, Armstrong PJ, Hauptmann JG: Congenital portosystemic shunts in dogs: 46 cases (1979/1986). JAVMA 191, 11: 1478-1483, 1987.
- Breznock EM, Berger B, Pendray D, et al.: Surgical manipulation of intrahepatic portocaval shunt in dogs. JAVMA; 182, 8: 798-805, 1983.
- Wrigley RH, Macy DW, Wykes PM: Ligation of ductus venosus in a dog, using ultrasonographic guidance. JAVMA Vol 183, 12: 1461-1464, 1983.
- Lawrence D, Bellah JR, Diaz R: Results of surgical management of portosystemic shunts in dogs: 20 cases (1985-1990) JAVMA 201; 11: 1750-1753, 1992.
- Hottinger HA, Walshaw R, Hauptman JG: Long term results of complete and partial ligation of congenital portosystemic shunts in dogs. Vet. Surg. 24: 331-336, 1985.
- Tennant BC, Hornbuckle WE: Disease of the liver. In: Anderson NV, ed. Veterinary Gastroenterology. Philadelphia, Lea and Febiger, 1980, pp. 593-620.
- Rothuizen J., Van den Ingh TS, Voorhout et al. Congenital portosystemic shunts in sixteen dogs and three cats. J Small Anim. Pract; 23:67-81, 1982.
- Cornelius LM, Thrall DE, Hallywell WH et al.: Anomalous portosystemic anastomoses associated with chronic hepatic insufficiency in six young dogs JAVMA, Vol 167, 3: 220-228, 1975.
- Meyer DJ and Harvey JW: Hematologic changes associated with serum and hepatic iron alterations in dogs with congenital portosystemic vascular anomalies J Vet Intern Med Vol 8; 1: 55-56, 1994.
- Simpson KW, Meyer DJ, Boswood A et al.: Iron status and erythrocyte volume in dogs with congenital portosystemic vascular anomalies. J Vet Intern Med Vol 11; 1: 14-19, 1997.
- Hardie EM, Kornegay JN, Cullen JM: Status epilepticus after ligation of portosystemic shunts Vet Surgery 19, 6, 412-417, 1990.
- Ewing GO, Suter PF, Bailey CS: Hepatic insufficiency associated with congenital anomalies of the portal vein in dogs. J Am Anim Hosp Assoc 10: 463-476, 1974.
- Strombeck DR, Weiser MG e Kaneko JJ: Hyperammonemia and hepatic encephalopathy in the dog. JAVMA 166: 1105-1108, 1975.
- Center SA, Baldwin BH, deLahunta A et al.: Evaluation of serum bile acids concentration for the diagnosis of portosystemic venous anomalies in the dog and cat JAVMA 186: 1090-1094, 1985.
- Meyer DJ: Liver function tests in dog with portosystemic shunts: measurement of serum bile acids concentration. JAVMA 188: 168-169, 1986.
- Martin RA: Congenital portosystemic shunts in the dog and cat: Vet. Cl. of N. Am.: Small Animal Practice Vol 23; 3: 609-623, 1993.
- Griffiths GL, Lumsden JH, Valli VEO: Hematologic and biochemical changes in dogs with portosystemic shunts. J Am Anim Hosp Assoc 17: 705-710, 1981.
- Swalec KM, Smeak DD: Partial versus complete attenuation of single portosystemic shunts Vet. Surg. 19, 6: 406-411, 1990.
- Matushek KJ, Bjorling D, Mathews K: Generalized motor seizures after portosystemic shunt ligation in dogs: Five cases (1981-1988) JAVMA Vol. 196, 12: 2014-2017, 1990.
- Spivey WH: Flumazenil and seizures: Analysis of 43 cases. J Clin Ther 14: 292-305, 1992.