

LE AFFEZIONI IDIOPATICHE DELLE BASSE VIE URINARIE DEL GATTO. Parte II. Possibili eziologie*

TINA S. KALKSTEIN, DVM, MA - JOHN M. KRUGER, DVM, PhD
Michigan State University

CARL A. OSBORNE, DVM, PhD
University of Minnesota

Riassunto

Nella maggior parte dei gatti maschi e femmine, con le tecniche cliniche comunemente utilizzate non è possibile identificare le cause di ematuria, disuria e pollachiuria. Le eziologie ipotizzate (ma non dimostrate) per le affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie sono rappresentate da agenti uropatogeni, aumento della permeabilità della mucosa vescicale ai costituenti urinari che stimolano le risposte infiammatorie e flogosi scatenata dai meccanismi neurogeni.

Summary

The cause(s) of hematuria, dysuria, and pollakiuria cannot be identified in most male and female cats with commonly used clinical techniques. Suggested, but still unproven, causes of idiopathic lower urinary tract disease include uropathogens, increased permeability of the bladder mucosa to urine constituents that stimulate inflammatory responses, and inflammation triggered by neurogenic mechanisms.

Le ricerche condotte negli ultimi 30 anni hanno rivelato che le affezioni delle basse vie urinarie del gatto (FLUTD, *feline lower urinary tract disease*) possono dipendere da un'ampia varietà di cause, fra cui urolitiasi, tappi uretrali, infezioni del tratto urinario sostenute da batteri, miceti o parassiti, anomalie anatomiche congenite o acquisite a carico di vescica o uretra e cause iatrogene o idiopatiche. La forma idiopatica della malattia (iLUTD) viene attualmente considerata come la causa più comune di ematuria, disuria e pollachiuria sia nel maschio che nella femmina. Benché gli studi clinici condotti nei casi idiopatici a insorgenza spontanea abbiano consentito di definire, per esclusione, che cosa *non* sia all'origine dell'affezione, nella maggior parte dei soggetti colpiti l'eziologia primaria non è stata identificata. Il riscontro di anomalie funzionali e strutturali a carico della parete vescicale, le alterazioni nella composizione dell'urina e l'isolamento di virus nell'urina di gatti con LUTD idiopatica hanno portato alla formulazione di numerose teorie circa l'eziopatogenesi della condizione (Tab. 1). Nella maggior parte dei gatti colpiti, i segni di ematuria, disuria e

pollachiuria si attenuano nell'arco di 3 - 7 giorni. Il presente lavoro è il secondo di uno studio suddiviso in quattro parti riguardante aspetti clinici, eziologia, valutazione diagnostica e trattamento delle affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie del gatto. Nella prima parte sono state considerate le manifestazioni cliniche dell'affezione e in questa sede verranno trattate le possibili eziologie.

CRISTALLI

Un'ipotesi circa l'eziologia della condizione idiopatica è che la cristalluria, in particolare quella da struvite, possa indurre lo sviluppo di cistite e uretrite nel gatto.¹ Tuttavia, le osservazioni condotte dagli autori e da altri indicano che esiste una variabilità di prevalenza, entità e composizione minerale dei cristalli presenti nell'urina raccolta nei gatti normali ed in quelli con affezioni delle basse vie urinarie, sia di origine idiopatica che di altra natura.²⁻⁴

In uno studio condotto a metà degli anni '80 su 141 gatti con LUTD a insorgenza spontanea, la presenza di cristalluria venne osservata nel 50% dei 62 soggetti con patologia idiopatica non ostruttiva.² La prevalenza di cristalluria nei gatti con LUTD idiopatica non ostruttiva non differiva si-

*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol. 21, N. 2, febbraio 1999, 148. Con l'autorizzazione dell'Editore.

gnificativamente da quella rilevata in gatti sani di controllo. In uno studio più recente non controllato condotto in 109 gatti con LUTD idiopatica a insorgenza spontanea, la presenza di cristalluria da struvite è stata rilevata nel 13% dei soggetti colpiti in forma non ostruttiva⁵ (Tab. 2). La minore prevalenza della cristalluria osservata nello studio più recente è imputabile al maggiore impiego di diete commerciali intese a ridurre al minimo la formazione di cristalli di struvite. Il reperto comune di ematuria, disuria e ostruzione uretrale nei gatti privi di cristalluria indica il coinvolgimento di fattori eziologici diversi.^{2,5,6}

AGENTI PATOGENI DELLE VIE URINARIE

Nei gatti con iLUTD, l'urocoltura per la ricerca di batteri anaerobi fornisce invariabilmente risultati negativi.^{2,5} Analogamente, i tentativi compiuti per isolare batteri poco comuni (ad es. anaerobi, micoplasmi, ureaplasmi, spirochete) nell'urina di gatti colpiti dalla condizione hanno avuto tutti scarso successo.^{2,3,7,8} Sulla base di queste osservazioni, i batteri sono stati esclusi quali agenti eziologici nella patogenesi dell'affezione.

Al contrario, appare più evidente il ruolo svolto dai batteri nell'eziopatogenesi della cistite interstiziale, quanto meno in alcuni pazienti umani. In uno studio, sono state individuate sequenze di acidi nucleici batterici nel 29% dei 14 campioni di tessuto vescicale prelevati in pazienti colpiti dall'affezione.⁹ Inoltre, nei campioni di tessuto prelevati in ognuno dei 14 individui è stato isolato un microrganismo sconosciuto non ancora classificato. Questi reperti confortano le attuali ipotesi secondo cui (1) i soggetti con cistite interstiziale possono essere colpiti da un'infezione attiva sostenuta da un batterio impossibile o difficile da coltivare

o atipico, oppure (2) il DNA batterico, in assenza di infezione attiva, può stimolare effetti patologici di natura immunologica e/ o biochimica.¹⁰⁻¹² Benché si tratti di reperti incoraggianti, non è ancora stata stabilita la relazione causale fra batteri patogeni e cistite interstiziale dell'uomo. Ciò nonostante, queste osservazioni suggeriscono che, almeno in alcuni gatti con patologia idiopatica delle basse vie urinarie andrebbe riesaminato il ruolo eziologico dei batteri servendosi anche dei metodi diagnostici contemporanei.

Una trentina di anni or sono, si ritenne che alcuni virus fossero implicati quali agenti causali nell'eziopatogenesi della LUTD idiopatica felina. L'ipotesi era sostenuta dall'isolamento di herpesvirus gamma (herpesvirus bovino tipo 4), calicivirus (calicivirus felino) e retrovirus (virus sinciziale felino) nelle urine e nei tessuti di gatti con malattia ad insorgenza spontanea.¹³⁻¹⁷ Anche nell'uomo, microrganismi quali herpesvirus, adenovirus, poliomavirus e retrovirus sono stati ritenuti causa di cistiti emorragiche.¹⁸

Benché sia chiaramente dimostrato che gli agenti virali possono indurre patologie delle basse vie urinarie in ambiente sperimentale, mancano tuttora dimostrazioni riproducibili indicanti che lo stesso processo avvenga anche in condizioni naturali.^{19,20} Tuttavia, il mancato riscontro di agenti virali nei soggetti con patologie delle basse vie urinarie deve essere considerato con cautela. I reperti negativi possono essere indice di scarsa sensibilità o inadeguatezza del metodo di isolamento impiegato, natura viricida dell'urina felina o impropria manipolazione del campione.²¹ È degna di nota la recente scoperta di particelle similvirali presumibilmente identificate con i calicivirus in un numero sostanziale di tappi uretrali composti da cristalli e matrice prelevati in gatti maschi con ostruzione uretrale a insorgenza spontanea.²¹ Inoltre, recentemente gli autori hanno isolato un calicivirus dall'urina prelevata da un gatto non ostruito con iLUTD ad insorgenza spontanea (Fig. 1). Pur non consentendo di stabilire una relazione fra causa ed effetto, queste osservazioni sottolineano la necessità di riesaminare il ruolo svolto da agenti patogeni virali noti e di proseguire la ricerca di ulteriori agenti uropatogeni.

MALATTIE AUTOIMMUNI

Le malattie autoimmuni e i processi infiammatori immunomediati aspecifici sono stati proposti quali possibili agenti causali nell'eziopatogenesi della cistite interstiziale

Tabella 1
Ruolo prognostico dei diversi fattori nell'eziopatogenesi delle affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie del gatto

Fattori	Probabilità di coinvolgimento ^a
Fattori causali	
Uropatogeni	
Batteri	+
Virus	+++
Malattie immunomediate	+
Alterazione della barriera uroteliale	++
Fuoriuscita di sostanze urinarie	+
Altro?	
Fattori precipitanti	
Stress	+
Fattori risposta/effetto	
Infiammazione	
Mediata da <i>mast cell</i>	+++
Neurogena	+++
Alterazione della barriera uroteliale	++
Fuoriuscita di sostanze urinarie	+
Fattori concomitanti non correlati	
Cristalluria	-

^a - = improbabile; + = probabile; ++ = molto probabile; +++ = estremamente probabile.

Tabella 2
Prevalenza e composizione^a della cristalluria nei gatti con affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie

Periodo	Frequenza	Tipo di minerale
1981-1985 ²	31 gatti su 62 (50%)	Struvite (96%) Struvite + ossalato di calcio (1%) Ossalato di calcio (1%) Acido urico (1%) Fosfato amorfo (1%)
1993-1995 ⁵	9 gatti su 70 (13%)	Struvite (100%)

^a Composizione minerale determinata osservando la struttura minerale al microscopio ottico.

umana.²² È possibile che antigeni autologhi (propri) o estranei (ad es. batterici o virali) presenti nelle pareti vescicali o nell'urina stimolino reazioni immunitarie anomale. Benché manchino dimostrazioni definitive, i reperti che sostengono l'eziologia immunopatologica della cistite interstiziale umana comprendono (1) riscontro di autoanticorpi sierici diretti contro urine, componenti della parete vescicale, proteina di Tamm-Horsfall e antigeni nucleari; (2) identificazione di depositi immunoglobulinici nella parete vescicale e (3) accresciuta espressività degli antigeni del complesso maggiore di istocompatibilità in alcuni pazienti colpiti.²³⁻²⁹ Inoltre, modelli di laboratorio di cistite immunomediata in porcellini d'India e ratti condividono con la cistite interstiziale umana^{30,32} e la LUTD idiopatica felina³³ numerosi aspetti morfologici macroscopici e microscopici. Tuttavia, i risultati di altri studi non sostengono l'ipotesi dell'intervento delle malattie immunomEDIATE nella genesi della cistite interstiziale dell'uomo.³⁴⁻³⁷ Il ruolo eziopatogenetico di queste forme patologiche nella LUTD idiopatica felina non è stato oggetto di ricerca.

TOSSINE URINARIE

La concentrazione dell'urina è una caratteristica clinica costante nei gatti con affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie in forma non ostruttiva.^{2,5} Nei pazienti umani con cistite interstiziale, è stato ipotizzato che la concentrazione elevata di componenti normali e/o anomale nell'urina comporti effetti tossici a carico del tessuto vescicale.^{22,38} Il meccanismo esatto delle lesioni della parete dell'organo

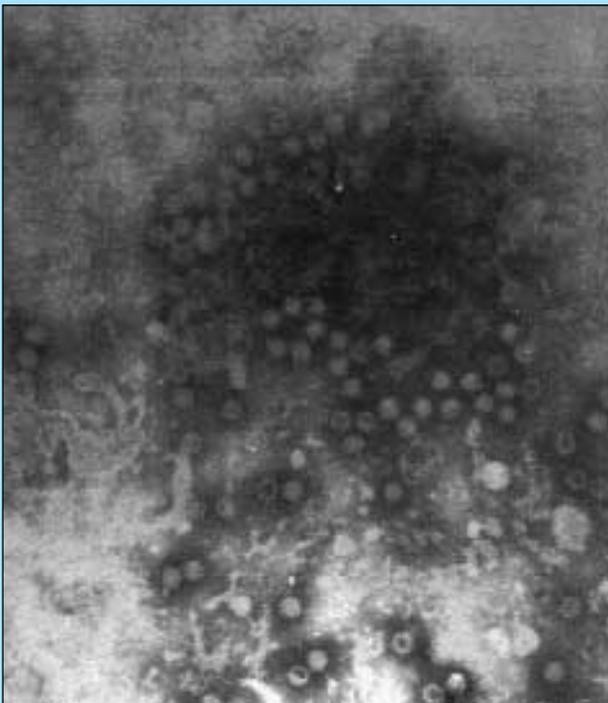


FIGURA 1 - Immagine fotografica al microscopio elettronico a trasmissione di particelle di calicivirus felini isolati inoculando in coltura cellulare (colorata in negativo con acido fosfotungstico) l'urina prelevata in una gatta ovariectomizzata di due anni di età con affezioni non idiopatiche delle basse vie urinarie di tipo non ostruttivo. (Ingrandimento originale $\times 73.000$; per cortese concessione di Dan Taylor, Animal Health Diagnostic Laboratory, Michigan State University, East Lansing, MI).

non è noto; tuttavia è possibile che siano coinvolti processi citotossici diretti, immunologici o neurogeni. Non sono stati segnalati studi destinati a valutare le sostanze urinarie quali potenziali tossine e/o agenti irritanti nei gatti con affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie.

PERMEABILITÀ UROTELIALE

L'epitelio di transizione della vescica urinaria è ricoperto da un sottile strato di muco composto da glicosaminoglicani idratati che svolgono un ruolo importante nel prevenire l'adesione di microrganismi e cristalli all'urotelio vescicale e nel limitare il movimento transepiteliale di proteine urinarie e soluti ionici.³⁹ È stato ipotizzato che la presenza di difetti quantitativi o qualitativi a carico dei glicosaminoglicani di superficie e il conseguente aumento di permeabilità uroepiteliale siano fattori causali nella patogenesi della LUTD idiopatica felina e della cistite interstiziale umana.^{39,40} L'esposizione protratta del tessuto della parete vescicale ai componenti urinari potrebbe determinare una stimolazione dei nervi sensitivi, con attivazione delle *mast cell* e/o induzione di risposte infiammatorie immunomEDIATE o infiammatorie neurogene. Rispetto ai gatti normali, in alcuni felini con patologia idiopatica delle basse vie urinarie sembra esistere maggiore permeabilità vescicale ai salicilati, minore espressività dei glicosaminoglicani di superficie e diminuita escrezione urinaria totale degli stessi.⁴⁰⁻⁴³ Nei pazienti umani affetti da cistite interstiziale sono state individuate anomalie analoghe.^{39,44,45} Tuttavia, in pazienti colpiti dalla condizione, alcuni ricercatori non sono riusciti a rilevare alterazioni nello strato uroteliale di glicosaminoglicani, né diminuita escrezione urinaria degli stessi o maggiore permeabilità uroteliale.⁴⁶⁻⁴⁹ La controversia relativa al ruolo svolto dai glicosaminoglicani nella cistite interstiziale è stata complicata dal fatto che l'aumento della permeabilità uroteliale è stato associato ad urolitiasi, cistite chimica e sovradistensione vescicale.⁵⁰⁻⁵² Benché nei gatti con affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie sia possibile osservare diminuita escrezione di glicosaminoglicani e aumento della permeabilità vescicale, non è noto se tali anomalie siano una causa specifica di malattia o se derivino da un meccanismo eziologico sottostante.

STRESS

Lo stress è stato definito come qualsiasi forza fisica, chimica o emozionale in grado di disturbare o minacciare l'omeostasi e le concomitanti risposte adattative deputate a ripristinarla.⁵³ Benché lo stress possa rivelarsi vantaggioso, le risposte adattative che ne conseguono possono a loro volta trasformarsi in eventi stressanti in grado di indurre modificazioni patologiche. Lo stress è stato considerato quale possibile fattore patogeno nelle malattie in generale e in particolare nelle condizioni autoimmuni e di natura neuroinfiammatoria. Eventi quali terremoti,⁵⁴ variazioni climatiche stagionali, cambi di residenza,⁵⁵ vacanze prolungate e modificazioni dietetiche sono stati associati a episodi di LUTD nel gatto.⁵⁶ Nei pazienti umani con cistite interstiziale, lo stress sembra svolgere un ruolo significativo nell'accelerazione o esacerbazione dei segni clinici.⁵⁷ Benché non siano noti i meccanismi esatti di influenza sul

decorso della condizione, studi recenti condotti nei roditori suggeriscono che lo stress psicologico comporta una rapida attivazione delle *mast cell* vescicali.⁵⁸ È possibile che l'attivazione di questi elementi cellulari rivesta un ruolo nella patogenesi della cistite interstiziale umana (vedi *mast cell*).^{52,59}

Il ruolo dello stress nell'eziopatogenesi delle affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie del gatto è difficile da definire. Benché sia improbabile quale causa primaria di per sé, è possibile che le risposte immunitarie, endocrine e infiammatorie che comporta accelerino o esacerbino le manifestazioni cliniche della condizione, indipendentemente dalla sua eziologia primaria. La valutazione sistematica dei fattori stressanti e l'influenza degli stessi su incidenza e patogenesi della LUTD idiopatica felina richiedono ulteriori approfondimenti.

MAST CELL

In alcuni gatti con affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie, a livello della sottomucosa vescicale è stato identificato un numero di *mast cell* superiore alla norma.^{60,61} Infiltrati mastocellulari sono stati osservati spesso anche in campioni biotici vescicali prelevati in pazienti umani affetti da cistite interstiziale.^{62,63} Le *mast cell* secernono un'ampia varietà di molecole biologicamente attive preformate (ad es. istamina, eparina, serotonina, chinine, proteasi, fosfolipasi, fattori chemiotattici, citochine, peptide intestinale vasoattivo) oltre a molecole sintetizzate ex novo (ad es. leucotrieni, fattore attivante piastrinico, prostaglandine, trombossani).^{62,64} La secrezione delle *mast cell* può essere scatenata da anafilattossine (C3a, C5a), antigeni, bradichinina, citochine/linfocine (IL-1, TNF), ormoni (ACTH, PTH, progesterone), IgE, neurotrasmettitori (ACH), neuropeptidi (neurotensina, somatostatina, sostanza P), tossine batteriche, virus, farmaci e stress.^{58,62,65} I prodotti delle *mast cell* attivate probabilmente sono responsabili dei fenomeni di infiammazione, fibrosi, dolore, vasodilatazione e contrazione delle cellule muscolari lisce che accompagnano la cistite interstiziale nell'uomo e la iLUTD del gatto.^{52,60,62} L'istamina e i relativi metaboliti sono stati riscontrati in concentrazioni elevate nell'urina di pazienti umani con cistite interstiziale⁶⁶⁻⁶⁸ e nella raccolta cistoscopica di gatti con LUTD idiopatica.⁶⁰

Nonostante queste osservazioni, il ruolo svolto dalle *mast cell* nella condizione umana e in quella felina rimane controverso. La presenza di questi elementi in quantità molto elevata è stata rilevata in campioni biotici di vescica prelevati in pazienti umani con patologie vescicali diverse dalla cistite interstiziale, fra cui infezioni batteriche del tratto urinario, neoplasie, ostruzioni del deflusso e incontinenza da stress.^{62,63,69-71} Queste osservazioni suggeriscono che la mastocitosi vescicale possa non essere una caratteristica peculiare della cistite interstiziale. Tuttavia, recenti studi di microscopia elettronica indicano che nei pazienti umani affetti da cistite interstiziale, a differenza di quelli colpiti da disordini diversi, la maggior parte delle *mast cell* vescicali è attivata e spesso situata in prossimità dei nervi sensoriali dotati di neuropeptidi.^{59,68,71,72} La stretta relazione biochimica e anatomica esistente fra *mast cell* vescicali e neuroni contenenti neuropeptidi ha indotto a ipotizzare che la stimolazione neuro-

monale all'attivazione mastcellulare e il conseguente rilascio di mediatori da tali elementi svolga un ruolo centrale nella patogenesi multifattoriale della cistite interstiziale.^{52,71,72} Nei gatti con affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie non sono stati condotti analoghi studi ultrastrutturali a carico delle *mast cell* e delle loro relazioni spaziali con i nervi sensitivi.

INFIAMMAZIONE NEUROGENA

L'infiammazione neurogena è un processo innescato dall'eccitazione delle sottili fibre-c dei neuroni afferenti sensoriali e mediato da neuropeptidi (sostanza P, neurochinina e peptide correlato geneticamente alla calcitonina) rilasciati dai nervi stimolati.⁵² L'infiammazione neurogena può anche essere stimolata dall'istamina e da altri mediatori rilasciati da *mast cell* attivate indipendentemente in prossimità di neuroni sensitivi contenenti neuropeptidi.⁵² L'interazione fra questi ultimi e i recettori tissutali provoca vasodilatazione, aumento della permeabilità vascolare ed epiteliale, accresciuta migrazione leucocitaria e attivazione delle *mast cell*.⁷³⁻⁷⁶ Di conseguenza, la somma degli effetti indotti dai neuropeptidi e dai mediatori mast-cellulari può indurre un'ampia gamma di manifestazioni biologiche culminanti in dolore, infiammazione, lesioni tissutali e fibrosi.^{52,77} Il riscontro di un maggior numero di fibre nervose contenenti la sostanza P e la stretta relazione anatomica esistente fra queste ultime e le *mast cell* presenti nella vescica di pazienti umani con cistite interstiziale ha portato ad ipotizzare che l'infiammazione neurogena e la conseguente attivazione mastcellulare rappresentino la via comune centrale nella patogenesi multifattoriale della condizione.^{52,59,68,71,72}

Nella sottomucosa vescicale di alcuni gatti affetti da patologia idiopatica delle basse vie urinarie sono state osservate maggiori quantità di fibre afferenti sensitive contenenti la sostanza P e degli specifici recettori ad elevata affinità.⁵⁶ Queste osservazioni suggeriscono che, nel gatto, maggiori quantitativi di neuroni contenenti neuropeptidi e accresciuta espressività dei recettori ad elevata affinità per la sostanza P siano associati a fenomeni infiammatori a carico della vescica urinaria.⁵⁶ Tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche per stabilire se questi fenomeni siano causa o effetto di infiammazione e se svolgono un ruolo nell'eziopatogenesi della LUTD idiopatica felina.

Bibliografia

1. Lewis LD, Morris ML: Feline urologic syndrome: Causes and clinical management. *Vet Med* 79:323, 1984.
2. Kruger JM, Osborne CA, Goyal SM, et al: Clinical evaluation of cats with lower urinary tract disease. *JAVMA* 199:211-216, 1991.
3. Schechter RD: The significance of bacteria in feline cystitis and urolithiasis. *JAVMA* 156:1567-1573, 1970.
4. Rich LJ, Kirk RW: The relationship of struvite crystals to urethral obstruction in cats. *JAVMA* 154:153-157, 1969.
5. Buffington CAT, Chew DJ, Kendall MS, et al: Clinical evaluation of cats with nonobstructive urinary tract diseases. *JAVMA* 210:46-50, 1997.
6. Osborne CA, Kruger JM, Lulich JP, et al: Feline lower urinary tract disease: The Minnesota experience. *Proc 15th ACVIM Forum*:338-339, 1997.
7. Barsanti JA, Finco DR, Shotts EB, et al: Feline urologic syndrome: Further investigations into etiology. *JAAHA* 18:391-395, 1982.
8. Senior DF, Brown MB: The role of *Mycoplasma* species and *Ureaplasma* species in feline lower urinary tract disease. *Vet Clin North Am* 26(2):305-308, 1996.
9. Domingue GJ, Ghoniem GM, Bost KL, et al: Dormant microbes in interstitial cystitis. *J Urol* 153:1321-1326, 1995.

10. Ruggieri MR, Chelsky MJ, Rosen SI, et al: Current findings and future research avenues in the study of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 21:163-176, 1994.
11. Warren JW: Interstitial cystitis as an infectious disease. *Urol Clin North Am* 21:31-39, 1994.
12. Domingue GJ, Human LG, Ghoniem G, et al: PCR detection of bacterial DNA in bladder biopsies of interstitial cystitis patients. *J Urol* 157:130, 1997.
13. Fabricant CG, Gillespie JH, Krook L: Intracellular and extracellular mineral crystal formation induced by viral infection of cell cultures. *Infect Immunol* 3:416, 1971.
14. Fabricant CG, King JM, Gaskin JM, et al: Isolation of a virus from a female cat with urolithiasis. *JAVMA* 158:200-201, 1971.
15. Gaskell RM, Gaskell CJ, Page W, et al: Studies on a possible etiology for the feline urological syndrome. *Vet Rec* 105: 243-247, 1979.
16. Martens JG, McConnell S, Swanson CL: The role of infectious agents in naturally occurring feline urologic syndrome. *Vet Clin North Am* 14:503-511, 1984.
17. Rich LJ, Fabricant CG: Urethral obstruction in male cats: Transmission studies. *Can J Comp Med* 33:164-165, 1969.
18. Kruger JM, Osborne CA, Lulich JP: Management of nonobstructive idiopathic feline lower urinary tract disease. *Vet Clin North Am* 26(3):571-588, 1996.
19. Fabricant CG: The feline urological syndrome induced by infection with a cell-associated herpesvirus. *Vet Clin North Am* 14:493-502, 1984.
20. Kruger JM, Osborne CA: The role of viruses in feline lower urinary tract disease. *J Vet Intern Med* 4:71-78, 1990.
21. Osborne CA, Kruger JM, Lulich JP, et al: Feline matrixcrystalline plugs: A unifying hypothesis of causes. *J Sm Anim Pract* 33:172-177, 1992.
22. Ratliffe TL, Klutke CG, McDougall EM: The etiology of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 21:21-30, 1994.
23. Keay S, Zhang C-O, Trifillis AL, et al: Urine autoantibodies in interstitial cystitis. *J Urol* 157:1083-1087, 1997.
24. Neal DE, Dilworth JP, Kaack MB: Tamm-Horsfall autoantibodies in interstitial cystitis. *J Urol* 145:37-39, 1991.
25. Ochs RL, Stein TW, Peebles CL, et al: Autoantibodies in interstitial cystitis. *J Urol* 151:587-592, 1994.
26. Helin H, Mattila J, Rantala I, et al: In vivo binding of immunoglobulin and complement to elastic structures in urinary bladder vascular walls in interstitial cystitis: Demonstration by immunoelectron microscopy. *Clin Immunol Immunopathol* 43:88-96, 1987.
27. Ratliff TL, Klutke CG, Hofmeister M, et al: Role of the immune response in interstitial cystitis. *Clin Immunol Immunopathol* 74:209-216, 1995.
28. Liebert M, Wedemeyer G, Stein JA, et al: Evidence for urothelial cell activation in interstitial cystitis. *J Urol* 149:470-475, 1993.
29. Christmas TJ, Bottazzo GF: Abnormal urothelial HLA-DR expression in interstitial cystitis. *Clin Exp Immunol* 87:450-454, 1992.
30. Bullock A, Becich M, Klutke CG, et al: Experimental autoimmune cystitis: A potential murine model for ulcerative interstitial cystitis. *J Urol* 148:1951-1956, 1992.
31. Luber NJ, Austin-Ritchie T, Banner B, et al: Experimental autoimmune cystitis in the Lewis rat: A potential animal model for interstitial cystitis. *Urol Res* 24:367-373, 1996.
32. Saban R, Christensen M, Keith I, et al: Experimental model for the study of bladder mast cell degranulation and smooth muscle contraction. *Semin Urol* 9:88-101, 1991.
33. Kruger JM, Fitzgerald S: Light microscopic evaluation of urinary bladder biopsy specimens from 70 cats with chronic idiopathic lower urinary tract disease. Michigan State University, 1996. Unpublished data.
34. Stone A, Vogelsang P, Miller C, et al: Tamm-Horsfall protein as a marker in interstitial cystitis. *J Urol* 148:1406-1408, 1992.
35. Harrington D, Fall M, Johansson S: Interstitial cystitis: Bladder mucosa lymphocyte immunophenotyping and peripheral blood flow cytometry analysis. *J Urol* 144:868-871, 1990.
36. MacDermott J, Miller C, Levy N, et al: Cellular immunity in interstitial cystitis. *J Urol* 145:274-275, 1991.
37. Miller C, MacDermott J, Quattrocchi K, et al: Lymphocyte function in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 147:592-595, 1992.
38. Messing EM: Interstitial cystitis and related syndromes, in Campbell's Urology, ed 3. Philadelphia, WB Saunders Co, 1992, pp 982-1005.
39. Parsons CL, Boychuk D, Jones S, et al: Bladder surface glycosaminoglycans: An epithelial permeability barrier. *J Urol* 143:139-142, 1990.
40. Buffington CAT, Blaisdell JL, Binns SP, et al: Decreased urine glycosaminoglycan excretion in cats with interstitial cystitis. *J Urol* 155:1801-1804, 1996.
41. Gao X, Buffington CAT, Au JLS: Effect of interstitial cystitis on drug absorption from urinary bladder. *J Pharmacol Exp Ther* 271:818-823, 1994.
42. Lavelle JP, Buffington CAT, Zeidel ML: Permeability properties of the urinary epithelium in cats with interstitial cystitis. *J Urol* 157:129S, 1997.
43. Press SM, Moldwin R, Kushner L, et al: Decreased expression of GP-51 glycosaminoglycan in cats afflicted with feline interstitial cystitis. *J Urol* 153:288A, 1995.
44. Hurst RE, Parsons CL, Roy JB, et al: Urinary glycosaminoglycan as a laboratory marker in the diagnosis of interstitial cystitis. *J Urol* 149:31-35, 1993.
45. Parsons CL, Lilly JD, Stein P: Epithelial dysfunction in nonbacterial cystitis (interstitial cystitis). *J Urol* 145(4):732-735, 1991.
46. Chelsky MJ, Rosen SI, Knight LC, et al: Bladder permeability in interstitial cystitis is similar to that of normal volunteers: Direct measurement by transvesical absorption of 99mtechnetium-diethylenetriaminopentaacetic acid. *J Urol* 151:346-349, 1994.
47. Erickson DR, Ordille S, Martin A, et al: Urinary chondroitin sulfates, heparan sulfate and total sulfated glycosaminoglycans in interstitial cystitis. *J Urol* 157:61-64, 1997.
48. Nickel JC, Emerson C, Cornish J: The bladder mucus (glycosaminoglycan) layer in interstitial cystitis. *J Urol* 149:716-718, 1993.
49. Dixon JS, Holm-Bentzen M, Gilpin CJ, et al: Electron microscopic investigation of the bladder urothelium and glycocalyx in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 135:621-625, 1986.
50. Nikkila MT: Urinary glycosaminoglycan excretion in normal and stone-forming subjects: Significant disturbance in recurrent stone formers. *Urol Int* 44:147-159, 1989.
51. Ryall RL, Marshall VR: The value of the 24-hour urine analysis in the assessment of stone-formers attending a general hospital outpatient clinic. *Br J Urol* 55:1-5, 1983.
52. Elbadawi A: Interstitial cystitis: A critique of current concepts with a new proposal for pathologic diagnosis and pathogenesis. *Urology* 49(Suppl 5A):14-40, 1997.
53. Caston HT: Stress and the feline urological syndrome. *Feline Pract* 4:14-22, 1973.
54. Sternberg EM, Chrousos GP, Wilder RL, et al: The stress response and the regulation of inflammatory disease. *Ann Intern Med* 117:854-866, 1992.
55. Jones BR, Sanson RL, Morris RS: Elucidating the risk factors of feline urologic syndrome. Presented at World Small Animal Veterinary Association, Durban, South Africa, 1994. Unpublished data.
56. Buffington CAT, Chew DJ, DiBartola SP: Interstitial cystitis in cats. *Vet Clin North Am* 26:317-326, 1996.
57. Whitmore KE: Self-care regimens for patients with interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 21:121-130, 1994.
58. Spanos C, Pang X, Ligris K, et al: Stress-induced bladder mast cell activation: Implications for interstitial cystitis. *J Urol* 157:669-672, 1997.
59. Elbadawi AE, Light JK: Distinctive ultrastructural pathology of nonulcerative interstitial cystitis: New observations and their potential significance in pathogenesis. *Urol Int* 56:137-162, 1996.
60. Buffington CAT, Chew DJ: Does interstitial cystitis occur in cats? in Kirk RW, Bonagura JD (eds): Current Veterinary Therapy XII. Philadelphia, WB Saunders Co, 1995, pp 1009-1011.
61. Buffington CAT, Chew DJ: Presence of mast cells in submucosa and detrusor of cats with idiopathic lower urinary tract disease. *J Vet Intern Med* 7:126, 1993.
62. Sant GR, Theoharides TC: The role of mast cells in interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 21:41-53, 1994.
63. Hofmeister MA, Fang H, Ratliff TL, et al: Mast cells and nerve fibers in interstitial cystitis (IC): An algorithm for histologic diagnosis via quantitative image analysis and morphometry (QIAM). *Urology* 49(Suppl 5A):41-47, 1997.
64. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS: Cellular and Molecular Immunology. Philadelphia, WB Saunders Co, 1991, pp 283-298.
65. Lagunoff D, Martin TW, Read G: Agents that release histamine from mast cells. *Ann Res Pharmacol Toxicol* 23:331-351, 1983.
66. El-Mansoury M, Boucher W, Sant GR, et al: Increased urine histamine and methylhistamine in interstitial cystitis. *J Urol* 152:350-353, 1994.
67. Holm-Bentzen M, Sondergaard I, Haid T: Urinary excretion of a metabolite of histamine (1,4-methyl-imidazole-acetic acid) in painful bladder disease. *Br J Urol* 59:230-233, 1987.
68. Pang X, Boucher W, Triadafilopoulos G, et al: Mast cell and substance P-positive nerve involvement in a patient with both irritable bowel syndrome and interstitial cystitis. *Urology* 47:436-438, 1995.
69. Christmas TJ, Rode J: Characteristics of mast cells in normal bladder, bacterial cystitis and interstitial cystitis. *Br J Urol* 68:473-478, 1991.
70. Hanno P, Levin RM, Monson FC, et al: Diagnosis of interstitial cystitis. *J Urol* 143:278-281, 1990.
71. Theoharides TC, Sant GR, El-Mansoury M, et al: Activation of bladder mast cells in interstitial cystitis: A light and electron microscopic study. *J Urol* 153:629-636, 1995.
72. LeTourneau R, Pang X, Sant GR, et al: Intragranular activation of bladder mast cells and their association with nerve processes in interstitial cystitis. *Br J Urol* 77:41-54, 1996.
73. Foreman JC: Peptides and neurogenic inflammation. *Br Med Bull* 43:386-400, 1987.
74. McDonald DM: Neurogenic inflammation in the respiratory tracts: Actions of sensory nerve mediators on blood vessels and epithelium of the airway mucosa. *Am Rev Respir Dis* 136:565-572, 1987.
75. Payan DG, Levine JD, Goetzl EJ: Modulation of immunity and hypersensitivity by sensory neuropeptides. *J Immunol* 132:1601-1604, 1984.
76. Church MK, Lowman MA, Rees PH, et al: Mast cells, neuropeptides and inflammation. *Agents Actions* 27:8-16, 1989.
77. Galli SJ: New concepts about the mast cell. *N Eng J Med* 328:257-265, 1993.