



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**

Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

Kolangit hos katt

- etiologi och histopatologi

Zeinab Kassab

*Uppsala
2018*

Kolangit hos katt – etiologi och histopatologi

Feline cholangitis – aetiology and histopathology

Zeinab Kassab

Handledare: *Elina Andersson & Stina Ekman, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap (BVF)*

Examinator: *Maria Löfgren, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap (BVF)*

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: Grundnivå, G2E

Kurstitel: *Självständigt arbete i veterinärmedicin*

Kurskod: EX0700

Program/utbildning: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2018

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2018:48

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: *kolangit, kolangiohepatit, katt, etiologi, histopatologi*

Key words: *cholangitis, cholangiohepatitis, feline, aetiology, histopathology*

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt.....	4
Kattens gallgångsanatomi och fysiologi	4
Klassifikation och rasdistribution	5
Föreslagna etiologier.....	5
<i>Bakterieinfektioner</i>	5
<i>Immunmedierad reaktion</i>	6
<i>Leverflundra</i>	7
<i>Kolangit i kombination med IBD och pankreatit</i>	8
Histopatologi	8
<i>Neutrofil kolangit</i>	8
<i>Lymfocytär kolangit</i>	9
<i>Kolangit orsakad av leverflundra</i>	10
<i>Kolangit i kombination med IBD och pankreatit</i>	10
Symptombild och diagnostik.....	10
Behandling	11
Diskussion.....	11
Litteraturförteckning	15

SAMMANFATTNING

Kolangit är en av kattens vanligaste leversjukdomar. Sjukdomen karakteriseras av inflammation i gallgångarna som histopatologiskt kan klassificeras in i olika typer. Syftet med denna litteraturstudie är att redogöra för olika föreslagna etiologier som kan ligga till grund för tre vanliga former av kolangit hos katt, samt att beskriva de olika kolangitformernas histopatologi. Studien ämnar även besvara frågan huruvida det är möjligt att histopatologiskt fastställa kolangitens etiologi.

Etiologierna som ligger till grund för kolangit hos katt är idag inte helt fastställda. Forskare är dock överens om att ascenderande bakteriella infektioner troligtvis ger upphov till neutrofil kolangit. Kattens gallgångsanatomi kan ses som en predisponerande faktor för detta, där den gemensamma utförsgången *papilla major* i duodenum förmodas möjliggöra reflux av tarminnehåll in till både pankreas och gallgångssystemet. Enteriska bakterier som *Escherichia coli* förefaller vara vanligast förekommande isolat bland de katter som drabbas av neutrofil kolangit. Kolangit uppträder ofta i samband med pankreatit och inflammatorisk tarmsjukdom (IBD), och en kombination av dessa tillstånd benämns som triadit. Triadit kan föreligga både vid den neutrofila- samt den lymfocytära formen av kolangit. För neutrofil kolangit har en raspre disposition observerats för raserna brittiskt korthår, burma, långhåriga huskatter, perser och siameser. Inget sådant samband existerar för lymfocytär kolangit. Studier på senare tid indikerar att immunmedierade reaktioner är sannolik etiologi för lymfocytär kolangit. Kolangit orsakad av leverflundra innebär oftast en infektion med trematoder ur familjen *Ophistorchiidae*, men även fall av infektion med trematoden *Platynosomum fastosum* har rapporterats.

Neutrofil kolangit samt kolangit orsakad av leverflundra särskiljer sig histologiskt, varvid kolangitens etiologi därmed kan fastställas, förutsatt att samtidig närvaro av infektiöst agens föreligger. Neutrofil kolangit kännetecknas bland annat av neutrofiler i gallgångslumen samt i gallgångsepitelet. Kolangit orsakad av leverflundra kännetecknas av dilaterade gallgångar med infiltrat av neutrofiler, makrofager och eosinofiler. Det råder fortfarande oenighet inom forskningen rörande sannolik etiologi för lymfocytär kolangit. Denna form kännetecknas av infiltrat av lymfocyter i portala områden samt i gallgångar, där majoriteten av fallen är T-cellsdominerade. Även duktopeni samt lipogranulom har identifierats, vilka är histopatologiska fynd som tyder på en immunmedierad etiologi.

Kolangit hos katt är ur vissa aspekter fortfarande ett relativt outrett område. Exempelvis skulle ytterligare histopatologiska studier avseende lymfocytär kolangit behövas, i syfte att fastställa dess bakomliggande etiologi. Vidare forskning är även nödvändig för att utreda den eventuella raspre disposition som föreligger för neutrofil kolangit.

SUMMARY

Cholangitis is one of the most common liver diseases in cats. The disease is characterized by inflammation in the bile ducts and can with the use of histopathology further be classified into various forms. The aim of this literature study is to portray different proposed etiologies that can cause three common forms of cholangitis in cats, and to describe their histopathology. Furthermore, this study aims to answer the question of whether it is possible to determine the aetiology of the different forms of cholangitis through histopathology.

The etiologies causing cholangitis in cats are not yet thoroughly established. Nonetheless, researchers agree that ascending bacterial infections are the most likely cause of neutrophilic cholangitis. The anatomy of the biliary system in cats can be seen as a predisposing factor, where the conjoined common bile duct and pancreatic duct in the duodenum is assumed to enable reflux of duodenal content into both the pancreatic- and the biliary system. Enteric bacteria such as *Escherichia coli* appear to be the most common bacterial isolates among the affected cats. Cholangitis is often associated with pancreatitis and inflammatory bowel disease (IBD). All three disorders combined, form a condition termed triaditis. This combination is observed both with the neutrophilic- and the lymphocytic form of cholangitis. Regarding breed predisposition, the breeds British Shorthair, Burmese, Domestic Longhair, Persians and Siamese cats seem to be at a greater risk of developing neutrophilic cholangitis. No such association is shown to exist for lymphocytic cholangitis. Recent studies indicate that immune-mediated reactions are the most probable cause of the lymphocytic form. Cholangitis associated with the liver fluke is most often caused by trematodes from the *Ophistorchiidae*-family but cases of infestation with the trematode *Platynosomum fastosum* have also been reported.

Neutrophilic cholangitis and cholangitis associated with the liver fluke may be distinguished histologically. This enables an aetiological determination, in the concurrent presence of infectious agents. Neutrophilic cholangitis is characterized by infiltrations of neutrophils in the lumen of bile ducts and between biliary epithelial cells. Cholangitis associated with liver fluke infestation is characterized by dilated bile ducts with infiltrates of neutrophils, macrophages and eosinophils. It is not yet possible to determine the aetiology of lymphocytic cholangitis through histopathology, as disagreement among researchers still exist regarding the underlying cause. Lymphocytic cholangitis is characterized by infiltrates of lymphocytes in portal areas and bile ducts, where the majority of cases are dominated by T cells. In addition, ductopenia and portal lipogranulomas have been identified and are histopathological findings that indicate an immune-mediated aetiology.

In some aspects, feline cholangitis is still a relatively unexplored area of research. Further studies regarding lymphocytic cholangitis are needed to reveal its aetiology. Future research is also of importance to further investigate the breed predisposition for neutrophilic cholangitis.

INLEDNING

Kolangit är en av de vanligaste leversjukdomarna som drabbar katter (Bayton *et al.*, 2018). Sjukdomen karakteriseras av inflammation i gallgångarna. Ibland ses även en sekundär inflammation i närliggande leverparenkym, varvid en så kallad kolangiohepatit uppstår. Kolangit förekommer mer frekvent hos katter än hos hundar, vilket anses bero på skillnaden i gallgångssystemets anatomi mellan de två djurslagen (Neer, 2008; Center, 2009). Kolangit har även visat sig förekomma i samband med andra inflammatoriska tillstånd, där det tillsammans med pankreatit och inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) ofta refereras till så kallad triadit. Det är således särskilt viktigt att beakta denna möjliga kombination av sjukdomar vid misstanke om någon av diagnoserna. Symptomen för kolangit är oftast ospecifika och inkluderar trötthet, anorexi, kräkningar, diarréer och ikterus (Center, 2009).

För att möjliggöra effektiv behandling bör diagnos ställas snarast möjligt och skiljas från andra differentialdiagnoser. Eftersom kolangit existerar i olika former, och den definitiva diagnosen kräver en histopatologisk undersökning, är det av särskild vikt att det råder enighet i klassificeringen av de olika kolangitformerna. Olika beteckningar har använts för att benämna olika kolangitformer genom åren. I ett försök att förbättra indelningarna har World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) Liver Standardization Group föreslagit standardiserade kriterier för att diagnosticera olika kolangitformer hos katt (Cullen, 2009).

Denna litteraturstudie kommer att fokusera på formerna neutrofil kolangit, lymfocytär kolangit samt kolangit orsakad av leverflundra. Dessa former av kolangit har valts för att begränsa litteraturstudien till de mest studerade formerna. Syftet med litteraturstudien är att sammanställa de olika etiologier som anses kunna ligga bakom kolangit hos katt, samt redogöra för de olika kolangitformernas histopatologi. Studien avser även att undersöka om huruvida det är möjligt att histopatologiskt avgöra kolangitens etiologi.

MATERIAL OCH METODER

I denna studie har litteratursökningar gjorts i databaserna Scopus, Web of Science, Pubmed samt Google Scholar. De följande sökorden har använts: "cholangitis" OR "cholangiohepatitis" OR "hepatobiliary disease" OR "triaditis" AND "cat" OR "cats" OR "feline". Även tryckta texter har använts i form av facklitteratur och veterinärmedicinska tidsskrifter.

LITTERATURÖVERSIKT

Kattens gallgångsanatomi och fysiologi

Gallgångssystemet består av gallblåsan, *ductus cysticus*, *ductus choledochus*, hepatiska gånger, interlobulära gånger, intralobulära gånger, mindre gallgångar och leverns *canaliculi*. Kattens *ductus choledochus* är lång och vindlande jämfört med hundens. Hos katten förenas *ductus choledochus* med pankreas utförsgång strax innan de gemensamt löper ut i *papilla major*, öppningen ut i duodenum, vilken är belägen 3 cm kaudalt om pylorus. Hos en del katter sammankopplas inte *ductus choledochus* med pankreas utförsgång utan löper istället separat, men alldeles intill pankreas utförsgång (Center, 2009). Generellt sett dräneras pankreas av två utförsgångar hos de flesta arter men en stor individvariation existerar (Center, 2009). Ungefär 2 cm kaudalt om *papilla major* förekommer en accessorisk utförsgång från pankreas hos 20% av katter (Etue *et al.*, 2000).

De intrahepatiska gallgångarna förses med blod av det hepatiskt arteriella blodflödet och dräneras av den venösa portala cirkulationen. Detta innebär att hematogent spridda infektioner kan involvera intrahepatiska gallgångar (Center, 2009).

Gallsyror produceras av hepatocyter från kolesterol. Innan de lämnar hepatocyterna konjugeras dessa och bildar gallsalter som sedan aktivt utsöndras till små kanaler, så kallade *canaliculi*, som finns lokaliserade mellan hepatocyterna. *Canaliculi* formas av hepatocyternas cellmembran och isoleras från resten av cellmembranet genom tight junctions. Dessa tight junctions motverkar att galla läcker ut från *canaliculi* (Sjaastad *et al.*, 2016). Galla förvaras i gallblåsan när digestion uteblir i duodenum. När digestionen startar efter intag av föda kontraheras gallblåsan sakta och galla töms ut i *ductus choledochus* varpå den transporteras ut i tunntarmen. Denna process regleras i huvudsak av hormonetolecystokinin som utsöndras när fett, och i viss mån även peptider, når tunntarmen (Sjaastad *et al.*, 2016). Gallflödet sker kontinuerligt till gallblåsan i ett lågt-flöde lågt-tryck system. Trycket i systemet genereras av gallsekretion och en tonisk kontraktion av *Oddis sfinkter*, en sfinkter i *papilla major* som motverkar att tarminnehåll passerar upp i gallgången i retrograd riktning (Center, 2009).

En av gallsalternas viktigaste funktion är att emulgera fett, och på så vis minska storleken på större fett droppar från magsäcken, samt öka hastigheten på fett nedbrytningen. Detta är möjligt eftersom gallsalternas joner består av en fettlöslig del och en negativt laddad vattenlöslig del. Fusion av mindre fett droppar undviks då gallsalternas negativa delar repellerar varandra. En annan viktig funktion som gallsaltern har är att underlätta transport och absorption av fett nedbrytningsprodukter över tarmepitelet. För att absorptionen ska ske på ett effektivt sätt behöver tarmepitelets mikrovilli utnyttjas i största möjliga mån. Då de emulgerade fett dropparnas yta är för stor för att passera mikrovilli formar gallsaltern miceller. Micellerna tar upp monoglycerider och fettsyror från de emulgerade fett dropparna och löser upp dessa, för att sedan transportera dem till ytan mellan mikrovilli där micellerna kan passera igenom. Sammantaget resulterar detta i både effektiv nedbrytning och absorption av fett (Sjaastad *et al.*, 2016).

Klassifikation och rasdistribution

Kolangit är en leversjukdom hos katt som karakteriseras av inflammation i gallgångarna (Bayton *et al.*, 2018). Olika kolangitformer har benämnts med olika beteckningar inom litteraturen och genom åren. För att skapa en enighet och gemensamma benämningar har World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) Liver Standardization Group klassificerat in kolangit i olika former baserat på histopatologiska kriterier. Kolangit hos katt delas enligt WSAVAs klassifikation in i följande fem grupper (Cullen, 2009):

Neutrofil kolangit: kännetecknas av neutrofiler i gallgångslumen, mellan epitelcellerna i gallgångarna eller i stroma som omger gallgångarna (periduktalt). Dessutom ses en nekros av gallgångarnas epitel. Om inflammationen därutöver spridit sig till omkringliggande leverparenkym med hepatocytnekros, betecknas detta som kolangiohepatit.

Lymfocytär kolangit: kännetecknas av infiltrat av lymfocyter kring gallgångar, samt gallgångshyperplasi.

Destruktiv kolangit: en väldigt ovanlig form som kännetecknas av nekros i gallgångsepitelet. Portala områden saknar ofta normala gallgångar och innehåller pigmenterade makrofager och få antal inflammatoriska celler. Uppstår troligen genom en idiosynkratisk reaktion mot läkemedel.

Kronisk kolangit: kännetecknas av lymfocyter och plasmaceller, ofta i kombination med neutrofiler. Varierande mängd gallgångshyperplasi och fibros föreligger. Orsakas av persisterande inflammation.

Kronisk kolangit associerad med leverflundra: orsakas av parasiter inom trematodfamiljen *Opisthorchiidae*. Kännetecknas av dilaterade gallgångar med papillära projektioner, samt periduktal- och portal fibros. En mild inflammation kan observeras i gallgångarna med infiltration av neutrofiler och makrofager. I portala områden kan neutrofiler, lymfocyter och plasmaceller observeras. Även eosinofiler kan vara närvarande.

I fråga om rasdistribution förefaller raserna brittiskt korthår, burma, långhåriga huskatter, perser och siameser ha en ökad risk för att utveckla neutrofil kolangit. I kontrast till detta verkar korthåriga huskatter löpa en mindre risk. Vad gäller den lymfocytära formen har inga raser visat sig ha en ökad eller minskad risk för att utveckla sjukdomen (Bayton *et al.*, 2018). Sett till åldersfördelning ter sig unga till medelålders katter utveckla neutrofil kolangit oftare medan lymfocytär kolangit oftare diagnosticeras hos medelålderskatter (Bayton *et al.*, 2018).

Föreslagna etiologier

Bakterieinfektioner

Etiologierna bakom kolangit hos katt är inte helt fastställda. Trots detta verkar många forskare vara överens om att bakterieinfektioner spelar en väsentlig roll i utvecklingen av neutrofil kolangit (Day, 1995; Gagne *et al.*, 1996; Brain *et al.*, 2006; Wagner *et al.*, 2007; Twedt *et al.*, 2014). Ascenderande bakterieinfektioner är enligt flera studier den sannolika orsaken och förklaras av att tarmbakterier från tunntarmen tar sig upp till gallgångar och gallblåsan (Day,

1995; Gagne *et al.*, 1996; Cullen, 2009). Detta resulterar i en invasion av neutrofiler vilka orsakar degeneration och nekros av gallgångarnas epitel (Gagne *et al.*, 1996). De ascenderande bakterierna är oftast av gastrointestinalt ursprung och bakterieisolat som identifierats har bland annat varit *Escherichia coli*, *Enterococcus* spp., *Clostridium* spp., *Streptococcus* spp. och *Bacteroides* spp. vilka har kultiverats från antingen galla eller levervävnad (Lapointe *et al.*, 2000; Brain *et al.*, 2006; Wagner *et al.*, 2007; Twedt *et al.*, 2014). Bakterieisolaten kan förekomma var för sig eller i olika kombinationer. Enteriska bakterier som *Escherichia coli* förefaller vara vanligast (Brain *et al.*, 2006; Twedt *et al.*, 2014).

Studier har också granskat kopplingen mellan Helicobacterinfektion och lymfocytär kolangit hos katt (Boomkens *et al.*, 2004; Greiter-Wilke *et al.*, 2006). I en studie av Boomkens *et al.* (2004) testade 4 av 15 katter (26 %) med lymfocytär kolangit positivt för *Helicobacter pylori* jämfört med 8 av 51 kontrollkatter (16 %) som testade positivt för bakterien. Författarna av studien föreslår att Helicobacter spelar en etiologisk roll för felin lymfocytär kolangit.

I kontrast till detta identifierade Greiter-Wilke *et al.* (2006) Helicobacter-DNA i 2 av 32 katter med kolangit samt i 1 av 13 katter utan inflammatorisk leversjukdom. Författarna i studien resonerar kring att skillnaden mellan dessa resultat och ovanstående kan bero på olikheter i patientpopulationen samt skillnader i provtagning, där galla använts som provmaterial i studien av Boomkens *et al.* (2004), och levervävnad använts som provmaterial i studien av Greiter-Wilke *et al.* (2006).

Även infektioner med protozoer anses kunna ge upphov till kolangit. Smart *et al.* (1973) fann i sin fallstudie att infektion med toxoplasmos varit möjlig orsak till neutrofil kolangit samt pankreatit hos en katt. Katten led dock av ett samtidigt lymfom och behandlades med kortikosteroider, vilket har en immunsupprimerande effekt. Studien kunde därmed inte klargöra om det rörde sig om en primär toxoplasmainfektion eller en reaktiverad latent infektion som svar på kortikosteroidbehandlingen.

Immunmedierad reaktion

Etiologin bakom lymfocytär kolangit är än idag inte helt klarlagd. Det råder delade meningar inom litteraturen, där det å ena sidan spekuleras kring att det rör sig om en kronisk manifestation av den akuta neutrofila kolangiten, vilken härrör från en ascenderande bakteriell infektion (Day, 1995). Som nämnt ovan fann Boomkens *et al.* (2004) närvaron av *Helicobacter pylori* hos 4 av 15 katter med lymfocytär kolangit, och drog därmed slutsatsen att bakterieinfektioner har en roll i utvecklingen av lymfocytär kolangit.

Å andra sidan tyder andra studier på att utvecklingen av lymfocytär kolangit kan bero på en immunmedierad reaktion mot gallgångsepitel (Day, 1998; Warren *et al.*, 2011; Otte *et al.*, 2012). Denna föreslagna etiologi bygger till stor del på de inflammatoriska infiltratens karaktär, där de dominerande lymfocyterna förefaller rikta in sig på och destruera gallgångsepitelet (Day, 1998). Day (1998) fann i sin studie en markant infiltration av CD3-positiva T-lymfocyter i gallgångsepitelet och i det periportala leverparenkymet hos katter med lymfocytär kolangit. Dessa T-lymfocyter tros infiltrera dessa områden för att möjliggöra cytotoxisk destruktions av gallgångsepitel och hepatocyter, genom mekanismer som möjligen innefattar apoptos-signaler. Studien fann att även friska katter har en lindrig till måttlig mängd CD3-positiva

T-lymfocyter, i sinusoiderna och i leverns portaområden. Författaren spekulerar kring att dessa T-lymfocyter agerar som så kallade sentinel-celler, och därmed spelar en viktig roll i initieringen av det primära svaret vid lymfocytär kolangit. Day (1998) finner stöd för sin teori i en studie av Ueno *et al.* (1996), vilken visat att råttor som immuniserats med gallgångsepitel i adjuvans utvecklat lymfocytär kolangit, medierat genom ett cytotoxiskt T-lymfocyt svar. Day (1998) tar även upp en studie av Lohse *et al.* (1992) som ytterligare stöd, där en experimentell autoimmun hepatit medierats genom immunisering av möss med hepatocytantigen i adjuvans. Därtill fann Day (1998) även B-lymfocyt-aggregat samt uttryck av membranösa och cytoplasmiska MHC klass II-molekyler i gallgångsepitelet hos katterna med lymfocytär kolangit. Författaren spekulerar kring att B-lymfocyterna och plasmacellerna kan tänkas inneha en roll i lokal antikropsproduktion via så kallad antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC). Därtill menar författaren att dessa regionala överuttryck av MHC klass II-molekyler har betydelse för patogenesen för lymfocytär kolangit, där gallgångsepitelet kan spela en roll i den lokala antigenpresentationen samt i leverns immunövervakning.

Warren *et al.* (2011) fann inga bevis för bakterieinfektion som orsak till lymfocytär kolangit i sin studie. Hos 32 av 36 katter i studien (88,8%) kunde inget bakteriellt DNA detekteras genom metoden fluorescence in situ hybridization (FISH). Däremot anser författarna att bakterier möjligtvis kan initiera ett portalt inflammatoriskt svar, utan *in situ* bakteriekolonisation, genom förekomst av enbart bakteriekomponenter snarare än livsdugliga bakterier. Warren *et al.* (2011) fann histopatologiska fynd som istället kan tyda på en immunmedierad reaktion. Aggregat av skummakrofager, det vill säga lipidfagocyterande makrofager vilka även benämns som lipogranulom, anses vara fynd som representerar tidigare celldöd (Warren *et al.*, 2011). Warren *et al.* (2011) menar att om dessa lipogranulom observeras vid portatriader kan det tyda på en gallgångsdestruktion, särskilt om de innehåller kvarvarande cytokeratinpositivt celldebris.

I en senare studie av Otte *et al.* (2012) detekterades bakteriellt DNA i gallan hos 6 av 13 katter (46%) med lymfocytär kolangit. Isolaten som identifierades var *Escherichia Coli*, *Helicobacter* spp., *Micrococcus* sp., *Streptococcus* sp., *Jeotgallicoccus pinnipedialis*, *Citrococcus* sp., och *Brevibacterium casei*. Författarna menar att primära inflammatoriska processer orsakar dilatationer i gallgångarna vilket i sin tur resulterar i att bakterier kan migrera upp till gallgångarna från duodenum. Diversiteten av de identifierade isolaten samt närvaron av *Helicobacter* spp. hos både patienter och kontrollgrupp tyder på att bakterienärvaron är sekundär till sjukdomen snarare än orsaken till den.

Leverflundra

Infektion med trematoder ur *Opisthorchiidae*-familjen kan orsaka kolangit hos katt i endemiska områden som t.ex Nord-, Central- och Sydamerika, Sydostasien samt Sibirien. Trematoderna kräver två intermediära värdar för att kunna slutföra sin livscykel; en sötvattenssnigel, samt en sekundär värd som kan vara exempelvis en fisk, reptil eller amfibie hos vilken en metacercariae bildas. Slutvärdet, en katt eller hund, får i sig flundran genom intag av sekundärvärdet. De unga flundrorna migrerar sedan från tarmen till gallgången eller gallblåsan där de mognar under 8 till 12 veckor (Center, 2009).

Utöver de ovanstående parasiterna har kolangit orsakad av infektion med trematoden *Platynosomum fastosum* identifierats vid ett antal tillfällen runt om i världen (Vieira *et al.*, 2009; Kim *et al.*, 2010). Denna trematod kräver också två intermediära värdar, likt de ovanstående, där den primära värden utgörs av en sylsnäcka samt den sekundära värden kan utgöras av exempelvis ödlor eller salamandrar. Katten som är slutvärd även för denna parasit blir infekterad genom intag av en sekundärvärd innehållandes metacercarier. Inuti katten frisätts metacercarierna i den övre delen av digestionskanalen, varifrån de migrerar till gallgångarna där de slutför sin livscykel (Vieira *et al.*, 2009).

Kolangit i kombination med IBD och pankreatit

Termen *triadit* används ofta för att beskriva den samverkande kombinationen av inflammatorisk tarmsjukdom, kolangit samt pankreatit hos katt. Den bakomliggande etiologin till detta tillstånd är inte helt klarlagd, men studier tyder på att felaktig tarmmotorik som uppstår vid IBD kan orsaka reflux av tarminnehåll upp i gallgångarna och i pankreas. Detta resulterar i sin tur i att en sekundär bakterieinfektion uppstår, och att triadit kan observeras hos vissa katter (Weiss *et al.*, 1996; Brain *et al.*, 2006).

Weiss *et al.* (1996) fann att 39% av katterna med neutrofil kolangiohepatit i sin studie samtidigt led av IBD och pankreatit. Denna triadit-kombination var vanligare bland katter med neutrofil kolangit, jämfört med katter med den lymfocytära formen.

I en studie av Fragkou *et al.* (2016) undersöktes ett antal katter avseende förekomst av enterit, kolangit och pankreatit samt olika kombinationer av dessa. Inom denna grupp hade 34% av katterna samtidig kolangit och IBD, 6,4% samtidig pankreatit och IBD, och 17% av katterna hade triadit. Kombinationen kolangit och pankreatit utan samtidig IBD noterades inte i denna studie. Leverlipidos observerades hos 13 av 47 katter (27,7%) och associerades med kolangit, pankreatit och IBD (Fragkou *et al.*, 2016).

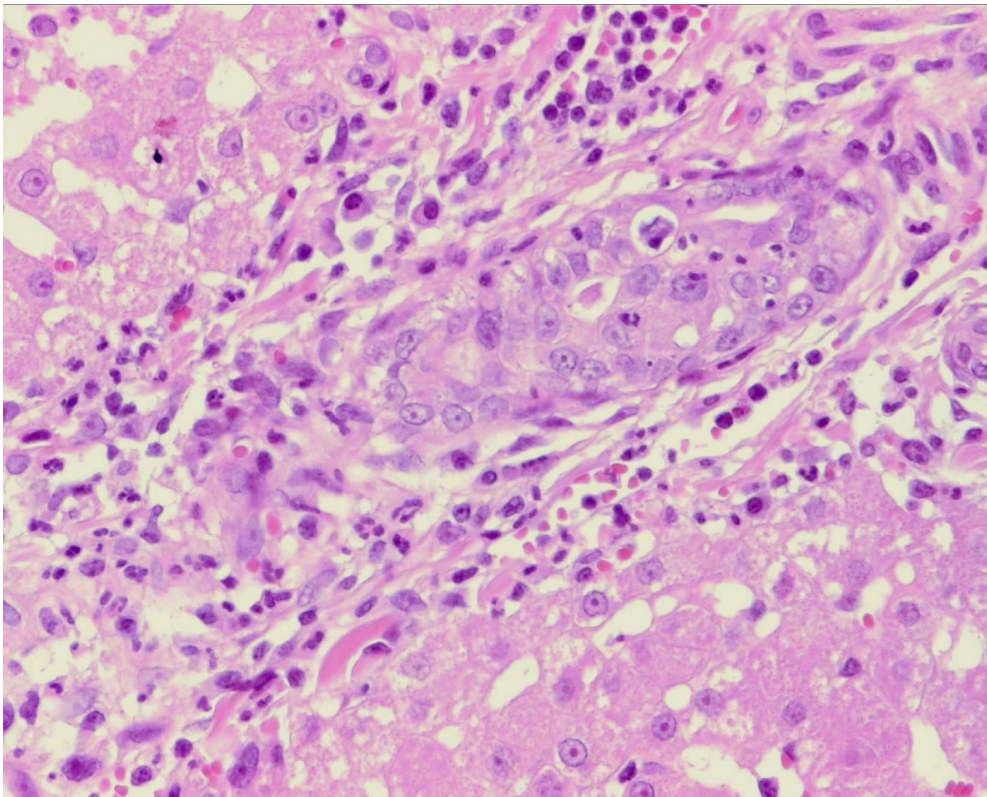
I en studie av Callahan Clark *et al.* (2011) observerades kolangit i kombination med pankreatit hos 65% av katterna. Vad gäller samtidig IBD observerades detta hos 46% av katterna, medan triadit noterades hos 32% av katterna. Samtidig hepatisk lipidos observerades i 31,8% av fallen (Callahan Clark *et al.*, 2011).

Histopatologi

Neutrofil kolangit

Histopatologiskt karakteriseras neutrofil kolangit av infiltrat av neutrofiler i gallgångslumen och i gallgångsepitelet. Neutrofilinfiltraten kan även ses i portaområden runt gallgångarna. Ibland ses också ett mindre antal lymfocyter och plasmaceller vid denna form av kolangit (Gagne *et al.*, 1996; Cullen, 2009). Gallgångsproliferation kan uppstå, liksom degeneration av gallgångsepitelet, med förekomst av vakuoler i epitelcellernas cytoplasma. Även nekros av gallgångsepitelet, med pyknotiska cellkärnor, kan observeras. Vid gramfärgning av det histologiska preparatet kan bakterier identifieras. Intra- och extracellulära gramnegativa stavar, grampositiva stavar och grampositiva kocker är exempel på bakterietyper som har observerats (Brain *et al.*, 2006).

Vid en inflammation som inkluderar leverparenkymet har en kolangiohepatit (figur 1) uppstått. Histopatologiskt ses då en periportal hepatocellulär nekros med inflammatoriska infiltrat likt de ovan beskrivna, vilka sträcker sig ut i leverparenkymet (Gagne *et al.*, 1996).



Figur 1. Kronisk neutrofil kolangiohepatit, som visar neutrofila granulocyter, plasmaceller och lymfocyter i portaområdet, gallgångsepitelet samt intilliggande hepatocyter. Dessutom ses nekros av hepatocyter och gallgångsepitel. Bild: Stina Ekman, BVF

I samband med toxoplasmainfektion som orsak till kolangiten ses utöver neutrofilinfiltrat och fibrin i gallgångarna även hyperplasi av gallgångsepitelet. Därtill kan toxoplasmaprotozoerna påvisas intracellulärt i epitelcellerna (Smart *et al.*, 1973).

Lymfocytär kolangit

Histopatologiskt karakteriseras lymfocytär kolangit av infiltrat av lymfocyter vid portaområden och gallgångar (Gagne *et al.*, 1996). Majoriteten av fallen har T-cellsdominerade infiltrat, efterföljt av fall som har jämn fördelning av T-celler och B-celler i infiltraten. En mindre andel fall har även B-cellsdominerade infiltrat (Warren *et al.*, 2011). Vad gäller kopplingen mellan graden av inflammation och immunofenotyp noterades ingen signifikant skillnad mellan de olika lymfocytödominerade infiltraten i en studie av Warren *et al.* (2011). Gallgångsproliferation och portal fibros är också vanligt förekommande vid lymfocytär kolangit där graden av fibros varierar mellan katter (Gagne *et al.*, 1996; Warren *et al.*, 2011). Vid lymfocytär kolangit kan också så kallad duktopeni uppstå, det vill säga frånvaron av formade små gallgångar. Warren *et al.* (2011) observerade att duktopenin hade oregelbunden utbredning inom individuella leverlobuli samt mellan olika leverlobber, och att duktopenin var associerad till en minskad mängd inflammatoriska infiltrat. Vid de duktopeniska portatriaderna identifierades även

aggregat av skummakrofager, så kallade lipogranulom. Lipogranulom anses vara specifika för lymfocytär kolangit (Warren *et al.*, 2011).

Kolangit orsakad av leverflundra

Histopatologiskt karakteriseras denna variant av kolangit av dilaterade gallgångar med infiltrat av neutrofiler, makrofager och eosinofiler (Cullen, 2009). Flundror kan observeras i affekterade gallgångar där tvärsnitt av adulta trematoder karakteriseras av en tunn kutikula. Därtill ses även hanliga och honliga organ samt ägg (Vieira *et al.*, 2009). Efter 4 månaders infektion ses en kraftig gallgångshyperplasi samt inflammation mellan gallgångarna. Vid 6 månader ses markant fibros runt gallgångarna. Generellt sett involveras inte leverparenkymet vid denna infektion, däremot kan en regional lymfadenopati uppstå. Fortsatt infektion resulterar i biliär cirrhos med periduktala infiltrat av lymfocyter, histiocyter, plasmaceller samt en mindre mängd neutrofiler och eosinofiler. Gallgångarna dilaterar i förhållande till att flundrorna växer (Center, 2009).

Kolangit i kombination med IBD och pankreatit

I en studie av Fragkou *et al.* (2016) karakteriserades fallen av kolangit främst av ansamlingar av inflammatoriska celler i portaområden, fibros samt hyperplasi av gallgångarna. Hos den större andelen katter (83,3%) bestod de inflammatoriska cellerna främst av lymfocyter och en mindre andel plasmaceller, därmed tillhörande kategorin lymfocytär kolangit. Inom denna grupp hade 80% av katterna en samtidig IBD eller triadit. Hos en mindre andel av katterna (16,7%) observerades påtagliga mängder neutrofiler utöver de mononukleära cellerna vilket indikerade att kronisk neutrofil kolangit förelåg. Av dessa katter hade 80% en samtidig IBD eller triadit.

Symptombild och diagnostik

De vanligaste symptomen hos katter med kolangit är ofta ospecifika och innefattar i regel letargi, anorexi, pyrexia, ikterus, abdominell smärta samt kräkningar och diarréer (Gagne *et al.*, 1996; Brain *et al.*, 2006; Center, 2009). Katter med neutrofil kolangit har visat sig få mer akuta symptom (Gagne *et al.*, 1996) medan den lymfocytära kolangiten kan ha ett mer smygande förlopp. I vissa fall har det vid denna typ av kolangit tagit flera månader innan kliniska symptom uppkommit (Center, 2009). Kliniska tecken på infektion med leverflundra är ospecifika och inkluderar ovanstående symptom. I många fall visar katten inga symptom alls, men det finns indikationer på att den kliniska manifestationen och svårighetsgraden av sjukdomen är relaterad till graden av infektionsdos (Vieira *et al.*, 2009).

Analys av blodvärden kan hjälpa till i vägledningen till rätt diagnos. Förhöjda transaminaser ALAT och ASAT är vanligt förekommande och även mindre förhöjningar i ALP och GGT samt hyperbilirubinemi kan förekomma (Brain *et al.*, 2006; Center, 2009). Katter med neutrofil kolangit tenderar att ha högre andel leukocyter, segmenterade neutrofiler och bandneutrofiler i blodet än katter med lymfocytär kolangit (Gagne *et al.*, 1996). Denna skillnad är dock inte statistiskt säkerställd.

Trots att symptomen i vissa fall kan tyckas skilja mellan olika kolangitformer kan en säker diagnos inte ställas enbart utifrån detta. Biopsi av levervävnad eller gallvävnad med

bakterieodling samt efterföljande histopatologisk undersökning har visat sig vara essentiella för att kunna särskilja de olika formerna av kolangit (Savary-Bataille *et al.*, 2003; Center, 2009). Vad gäller diagnostik är perkutan ultraljudsguidad cholecystocentes en effektiv minimalt invasiv teknik som möjliggör identifiering av bakterieisolat (Savary-Bataille *et al.*, 2003; Brain *et al.*, 2006).

Behandling

Neutrofil kolangit behandlas med lämplig antibiotika vilket innebär att vald sort ska kunna uppnå terapeutiska nivåer i galla och i lever och inte kräva hepatisk metabolism för aktivering eller exkretion (Brain *et al.*, 2005; Sveriges Veterinärförbund, 2009). Ampicillin, amoxicillin, cefalexin eller fluorokinoloner är alternativa antibiotika som rekommenderas enligt Sveriges Veterinärförbunds antibiotikapolicy för hund- och kattsjukvård (Sveriges Veterinärförbund, 2009). Antibiotikan bör justeras efter biopsiprovtagning och kultivering av bakterier.

Anthelmintika används för att behandla kolangit orsakad av leverflundra. Även kortisonpreparat används för att minska den eosinofila inflammationen som uppstår vid parasiternas död (Center, 2009).

Den klassiska behandlingen för lymfocytär kolangit består av administration av immunsupprimerande läkemedel som kortisonpreparat (Boomkens *et al.*, 2004; Center, 2009). Viss forskning tyder på att behandling med Prednisolon framför behandling med ursodeoxicholsyra resulterar i en längre överlevnadstid för drabbade katter (Otte *et al.*, 2013). Detta kan möjligen vara relaterat till Prednisolons aptitstimulerande effekt som i sin tur minskar risken för att katter drabbas av en sekundär leverlipidos (Otte *et al.*, 2013).

DISKUSSION

Trots att kolangit är en av de vanligaste leversjukdomarna hos katt råder fortfarande oklarheter kring de bakomliggande etiologierna, framförallt gällande lymfocytär kolangit. Enighet verkar dock råda kring neutrofil kolangit, där forskare är överens om att ascenderande bakterieinfektioner är den vanligast bakomliggande orsaken (Day, 1995; Gagne *et al.*, 1996; Cullen, 2009). Kattens gallgångsanatomi kan ses som en predisponerande faktor för detta, där den gemensamma utförsgången vid *papilla major* i duodenum förmodas möjliggöra reflux av tarminnehåll in till både pankreas och gallgångssystemet (Center, 2009). Den föreslagna etiologin erbjuder också en förklaring till varför neutrofil kolangit ofta uppstår i kombination med triadit (Fragkou *et al.*, 2016). Det förklarar dock inte varför den lymfocytära formen också framträder tillsammans med IBD eller vid triadit. Eftersom kolangit ofta uppträder i samband med ovan nämnda sjukdomar är det särskilt viktigt att beakta dessa kombinationer av sjukdomar vid diagnosticering och behandling av katter som misstänks lida av antingen kolangit, pankreatit eller IBD.

I fråga om genetisk predisposition förefaller vissa kattraser löpa större risk att utveckla neutrofil kolangit än andra (Bayton *et al.*, 2018). Anledningen till detta är inte klarlagd. Bayton *et al.* (2018) föreslår att det kan röra sig om en genetisk komponent eftersom raserna brittiskt korthår samt perser är överrepresenterade. Dessa två raser anses vara genetiskt besläktade med anledning av tidigare avelsarbete (Kurushima *et al.*, 2013). Denna teori är möjlig då eventuella

anatomiska och/eller fysiologiska skillnader, hos olika kattraser, skulle kunna underlätta ascenderande bakterieinfektioner eller påverka förmågan att avlägsna bakterier från gallgångssystemet. Studien visade även att korthåriga huskatter förefaller löpa mindre risk att utveckla neutrofil kolangit (Bayton *et al.*, 2018). Det kan tänkas att korthåriga huskatter oftare får gå ute än andra raser och därmed är mer fysiskt aktiva, vilket möjligtvis främjar immunsystemet generellt. Dessutom kan en större miljövariation med exponering för yttre miljöfaktorer tänkas ha en skyddande effekt mot olika bakterieinfektioner. Många frågetecken kvarstår dock och det behövs mer forskning för att klargöra frågan varför vissa katter drabbas av ascenderande bakterieinfektioner medan andra inte gör det. Möjliga frågeställningar inkluderar huruvida en verklig raspre disposition föreligger och/eller om kattens levnadssätt kan påverka sannolikheten att insjukna i neutrofil kolangit.

Med avseende på den histopatologiska bilden vid neutrofil kolangit går denna att härleda till bakteriell infektion som bakomliggande etiologi. Bakteriell infektion karakteriseras ofta av en histopatologisk bild som ses vid neutrofil kolangit där neutrofilinfiltrat, gallgångsproliferation samt varierande degeneration och nekros av gallgångsepitel kan observeras (Gagne *et al.*, 1996). För säker diagnos krävs dock även en bakteriologisk odling. I fall där toxoplasmos varit orsaken till kolangit kan även detta fastställas histologiskt. Detta då protozoerna kan observeras inom epitelcellerna, något som är unikt för denna etiologi (Smart *et al.*, 1973).

Etiologin bakom lymfocytär kolangit är ännu inte klarlagd, men flertalet teorier finns. En del studier har funnit bakterieisolat i samband med den lymfocytära formen av kolangit och ser detta som ett stöd för att bakterier spelar en väsentlig roll i uppkomsten av denna kolangitform (Day, 1995; Boomkens *et al.*, 2004). I kontrast till detta har andra studier inte funnit bevis för bakterieinfektioner som orsakande faktor till utvecklingen av lymfocytär kolangit (Warren *et al.*, 2011). Warren *et al.* (2011) spekulerar däremot kring rollen bakterier kan ha utan en *in vivo* bakteriekolonisation. Författaren menar att det är möjligt att bakteriekomponenter kan stimulera till ett portalt inflammatoriskt svar.

Något som bör tas hänsyn till i detta fall är hur de olika studierna utförts, samt vilka metoder som använts för att exempelvis detektera bakterier. I studien av Boomkens *et al.* (2004) testade 4 av 15 katter (26%) med lymfocytär kolangit positivt för *Helicobacter pylori* medan 8 av 51 katter (16%) ur kontrollgruppens katter testade positivt för samma bakterie. Metoden som användes var PCR med genus-specifika 16S rRNA, och provmaterialet var DNA från gallvätska. Även om det procentuellt sett är fler katter med lymfocytär kolangit som testat positivt för bakterien, ses ingen statistiskt signifikant skillnad mellan de olika studiegrupperna. Detta innebär dock nödvändigtvis inte att *Helicobacter pylori* inte har en betydelse vid lymfocytär kolangit, utan snarare att det krävs fler studier för att vidare förstå vilken eventuell roll denna bakterie kan ha i utvecklingen av lymfocytär kolangit.

Detta för oss vidare till studien av Otte *et al.* (2012) som detekterade bakteriellt DNA i gallvätska hos 46% av katter med lymfocytär kolangit. Även Otte *et al.* (2012) fann förekomst av *Helicobacter* spp., både hos katter med lymfocytär kolangit, 3 av 13 (23%), men även hos katter ur kontrollgruppen, 3 av 14 (21%). Otte *et al.* (2012) använde sig av 16S rDNA baserad PCR och genomförde PCR enligt det protokoll som Boomkens *et al.* (2004) beskrivit i sin studie. Att denna studie inte heller har statistiskt säkerställda skillnader mellan de två grupperna

kan ses som ett stöd för att *Helicobacter* spp. inte har en betydande roll i utvecklingen av lymfocytär kolangit hos katt. Eftersom Otte *et al.* (2012) valde att undersöka bakteriellt DNA och inte DNA specifikt för *Helicobacter* spp. erhöles flera olika bakterieisolat. Dessa resultat tyder vidare på att bakterier kan ha en relation till lymfocytär kolangit, dock som en sekundär följd snarare än en primär orsak. Otte *et al.* (2012) menar att detta är troligt då sekundära ascenderande bakterieinfektioner underlättas av dilatationer som uppkommer i gallgångarna genom inflammation (Otte *et al.*, 2012). Denna teori förefaller mest rimlig då den även förklarar varför tidigare studier associerat lymfocytär kolangit med bakterieinfektioner (Day, 1995; Boomkens *et al.*, 2004). Därtill förklarar även denna teori varför den lymfocytära formen förekommer i samband med IBD och pankreatit (Fragkou *et al.*, 2016).

Studien av Day (1998) tyder på att den lymfocytära kolangiten har en immunmedierad etiologi. Day (1998) går dock inte närmare in på vad som kan initiera detta immunsvaret men nämner exempelvis en studie av Lohse *et al.* (1992) där möss med experimentell autoimmun hepatit, som immuniserats med hepatocytantigen i adjuvans, utvecklar en T-lymfocytmedierad destruktionsreaktion av hepatocyter. Författaren drar även liknelser med andra autoimmuna tillstånd, exempelvis vissa fall av kroniskt aktiv hepatit hos människa, som visat sig ha en autoimmun bakgrund (Vento *et al.*, 1986). Dessa liknelser i kombination med att Day (1998) funnit att T-lymfocyter eventuellt kan möjliggöra cytotoxisk destruktionsreaktion genom en apoptosmekanism, kan tyda på att den immunmedierade reaktionen är av autoimmun karaktär.

Eftersom etiologin bakom lymfocytär kolangit ännu inte är helt fastställd är det inte möjligt att via histopatologi avgöra den bakomliggande orsaken. Däremot finns det karakteristiska histopatologiska förändringar som endast förefaller uppkomma vid lymfocytär kolangit och som tyder på en immunmedierad reaktion mot gallgångarnas epitel, exempelvis duktopeni. Frånvaron av gallgångar tros reflektera en immunmedierad destruktionsreaktion av gallgångar. Även lipogranulom i portala regioner anses tyda på en gallgångsdestruktionsreaktion (Warren *et al.*, 2011). Dessa histopatologiska fynd styrker teorin om en immunmedierad reaktion.

Framtida forskning bör koncentreras på att fortsätta undersöka huruvida en immunmedierad reaktion mot gallgångsepitel ligger bakom lymfocytär kolangit, samt vilka histologiska förändringar som kan associeras till denna etiologi. Det skulle även vara av intresse att fastställa ifall bakteriekomponenter spelar en aktiv roll i att initiera en immunmedierad reaktion mot gallgångsepitel och/eller om dessa bakteriekomponenter endast är sekundär följd av den primära immunmedierade reaktionen. Detta fält är inte enbart i behov av mer forskning ur veterinärmedicinsk synpunkt, utan även ur ett humanmedicinskt perspektiv. Detta eftersom många liknelser har dragits mellan lymfocytär kolangit hos katt och primär skleroserande kolangit (PSC) samt primär biliär kolangit (PBC) hos människa (Boomkens *et al.*, 2004).

Som namnet antyder har etiologin bakom kolangit orsakad av leverflundra inte varit ett större frågetecken. Infektioner förekommer även med andra trematoder än de ur familjen *Ophiorchiidae* (Vieira *et al.*, 2009). Något som förefaller vara specifikt för denna etiologi är de dilaterade gallgångarna där adulta flundror kan observeras samt infiltrat av neutrofiler, makrofager och eosinofiler (Cullen, 2009; Vieira *et al.*, 2009). Dessa histologiska förändringar möjliggör identifiering av etiologi utifrån en histopatologisk bedömning.

Sammanfattningsvis råder det fortfarande oklarhet avseende flera aspekter rörande kolangit hos katt. Genom denna litteraturstudie har många frågor aktualiserats vilka kräver vidare forskning. Fortsatta studier behövs för att fastställa om en raspre disposition förekommer vid neutrofil kolangit. För att etiologi och patogenes bakom lymfocytär kolangit hos katt ska kunna klargöras, behövs också fler studier för att fastställa om en immunmedierad reaktion mot gallgångsepitel är trolig och hur den i så fall initieras.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Bayton, W.A., Westgarth, C., Scase, T., Price, D.J. & Bexfield, N.H. (2018). Histopathological frequency of feline hepatobiliary disease in the UK. *Journal of Small Animal Practice*: 1-6. <https://doi.org/10.1111/jsap.12810>. 2018-02-12
- Boomkens, S.Y., Kusters, J.G., Hoffmann, G., Pot, R.G.J., Spee, B., Penning, L.C., Egberink, H.F., van den Ingh, T.S.G.A.M. & Rothuizen, J. (2004). Detection of *Helicobacter pylori* in bile of cats. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 42: 307-311 <https://doi.org/10.1016/j.femsim.2004.06.002>. 2018-02-01
- Brain, P.H., Barrs, V.R., Martin, P., Baral, R., White, J.D. & Beatty, J.A (2006). Feline cholecystitis and acute neutrophilic cholangitis: clinical findings, bacterial isolates and response to treatment in six cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 8: 91-103. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2005.09.001>. 2018-02-01
- Callahan Clark, J.E., Haddad, J.L, Brown, D.C, Morgan, M.J., Van Winkle, T.J. & Rondeau, M.P. (2011). Feline cholangitis: a necropsy study of 44 cats (1986-2008). *Journal of Feline Medicine and Surgery* 13: 570-576. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2011.05.002>. 2018-01-31
- Center, S. A. (2009). Diseases of the Gallbladder and Biliary Tree. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 39: 543-598. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2009.01.004>. 2018-01-26
- Cullen, J.M. (2009). Summary of the World Small Animal Veterinary Association Standardization Committee Guide to Classification of Liver Disease in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. 39: 395–418. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2009.02.003>. 2018-02-02
- Day, D.G. (1995) Feline cholangiohepatitis complex. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* vol 25 no 2: 375-383
- Day, M.J. (1998) Immunohistochemical characterization of the lesions of feline progressive lymphocytic cholangitis/cholangiohepatitis. *Journal of Comparative Pathology* 119 no 2: 135-147.
- Etue, S.M., Penninck, D.G., Labato, M.A., Pearson, S. & Tidwell, A. (2001). Ultrasonography of the normal feline pancreas and associated anatomic landmarks: a prospective study of 20 cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, vol 42, no 4: 330-336
- Fragkou, F.C., Adamama-Moraitou, K.K., Poutahidis, T., Prassinou, N.N., Kritsepi-Konstantinou, M., Xenoulis, P.G., Steiner, J.M., Lidbury, J.A., Suchodolski, J.S. & Rallis, T.S. (2016). Prevalence and Clinicopathological Features of Triaditis in a Prospective Case Series of Symptomatic and Asymptomatic Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2016;30: 1031-1045. <https://doi.org/10.1111/jvim.14356>. 2018-02-01
- Gagne, J.M, Weiss, D.J. & Armstrong, P.J. (1996). Histopathologic Evaluation of Feline Inflammatory Liver Disease. *Veterinary Pathology* 33: 521-526. <https://doi.org/10.1177/030098589603300506>. 2018-02-07
- Greiter-Wilke, A., Scanziani, E., Soldati, S., McDonough, S.P., McDonough, P.L., Center, S.A., Rishniw, M. & Simpson, K.W. (2006). Association of *Helicobacter* with Cholangiohepatitis in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2006;20: 822–827
- Kim, J.M., Che, J.H., Jeong, D.H. & Kang, B.C. (2010). *Platynosomum fastosum* infestation in a domestic cat in Korea. *Laboratory Animal Research* 26(3): 307-309. <https://doi.org/10.5625/lar.2010.26.3.307>. 2018-01-31

- Kurushima, J.D., Lipinski, M.J., Gandolfi, B., Froenicke, L., Grahn, J.C., Grahn, R.A. & Lyons, L.A. (2013). Variation of cats under domestication: genetic assignment of domestic cats to breeds and worldwide random bred populations. *Animal Genetics* 44(3): 311-324. [doi:10.1111/age.12008](https://doi.org/10.1111/age.12008). 2018-03-01
- Lapointe, J.M., Higgins, R., Barrette, N. & Milette, S. (2000). Enterococcus hiare enteropathy with ascending cholangitis and pancreatitis in a kitten. *Veterinary Pathology* 37: 282-284. <https://doi.org/10.1354/vp.37-3-282>. 2018-01-31
- Lohse, A.W., Brunner, S., Kyriatsoulis, A., Manns, M. & Zumbuschfeld, K.H.M. (1992). Autoantibodies in experimental autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology* 14: 48-53
- Neer, T.M. (1992). A review of disorders of the gallbladder and extrahepatic biliary tract in the dog and cat. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol 6, issue 3: 186-192
- Otte, C.M.A., Penning, L.C., Rothuizen, J. & Favier, R.P. (2013). Retrospective comparison of prednisolone and ursodeoxycholic acid for the treatment of feline lymphocytic cholangitis. *The Veterinary Journal* 195: 205-209
- Otte, C.M.A., Perez Gutierrez, O., Favier, R.P., Rothuizen, J. & Penning, L.C. (2012). Detection of bacterial DNA in bile of cats with lymphocytic cholangitis. *Veterinary Microbiology* 156 (2012): 217-221. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.10.023>. 2018-02-01
- Savary-Bataille, K.C.M., Bunch, S.E., Spaulding, K.A., Jackson, M.W., Mac Law, J. & Stebbins, M.E. (2003). Percutaneous ultrasound-guided cholecystocentesis in healthy cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17: 298-303
- Sjaastad, O.V., Sand, O. & Hove, K. (2016). *Physiology of domestic animals*. Third edition. Oslo. Scandinavian Veterinary Press: 693-696, 710-711
- Smart, M.E., Downey, R.S. & Stockdale, P.H.G. (1973). Toxoplasmosis in a cat associated with cholangitis and progressive pancreatitis. *Canadian Veterinary Journal* 14: 313-316
- Sveriges Veterinärförbund (2009). *Sveriges Veterinärförbunds Antibiotikapolicy för Hund- och Kattsjukvård*. http://www.svf.se/Documents/S%C3%A4llskapet/Initiativ%C3%A4renden/antibiotikapolicy_2009.pdf. 2018-02-23
- Twedt, D.C., Cullen, J., McCord, K., Janeczko, S., Dudak, J. & Simpson, K. (2014). Evaluation of fluorescence in situ hybridization for the detection of bacteria in feline inflammatory liver disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery* Vol 16(2): 109-117. <https://doi.org/10.1177%2F1098612X13498249>. 2018-02-02
- Ueno, Y., Phillips, J.O., Ludwig, J., Lichtman, S.N. & LaRusso, N.F. (1996). Development and characterization of a rodent model of immune-mediated cholangitis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 93: 216-220
- Vento, S., O'Brien, C.J., McFarlane, B.M., McFarlane, I.G., Eddleston, A.L.W. & Williams, R. (1986). Lymphocyte T sensitization to hepatocyte antigens in autoimmune chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis. Evidence for different underlying mechanisms and different antigenic determinants as targets. *Gastroenterology* 91: 810-817
- Vieira, A.L.S, Ecco, R., Lima, W.S. & Guedes, R.M.C. (2009). *Platynosomum fastosum* infection in two cats in Belo Horizonte, Minas Gerais State – Brazil. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology* 2(1): 45-48
- Wagner, K.A, Hartmann, F.A. & Trepanier, L.A. (2007). Bacterial culture results from liver,

gallbladder, or bile in 248 dogs and cats evaluated for hepatobiliary disease: 1998-2003. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21: 417-424

Warren, A., Center, S., McDonough, S., Chiotti, R., Goldstein, R., Meseck, E., Jacobsen, M., Rowland, P. & Simpson, K. (2011). Histopathologic Features, Immunophenotyping, Clonality, and Eubacterial Fluorescence In Situ Hybridization in Cats With Lymphocytic Cholangitis/Cholangiohepatitis. *Veterinary Pathology* 48(3): 627-641. <https://doi.org/10.1177/0300985810384409>. 2018-02-02.

Weiss, D.J., Gagne, J.M. & Armstrong, J. (1996). Relationship between inflammatory hepatic disease and inflammatory bowel disease, pancreatitis, and nephritis in cats. *Journal of American Veterinary Medical Association* 1996; 209: 1114-1116