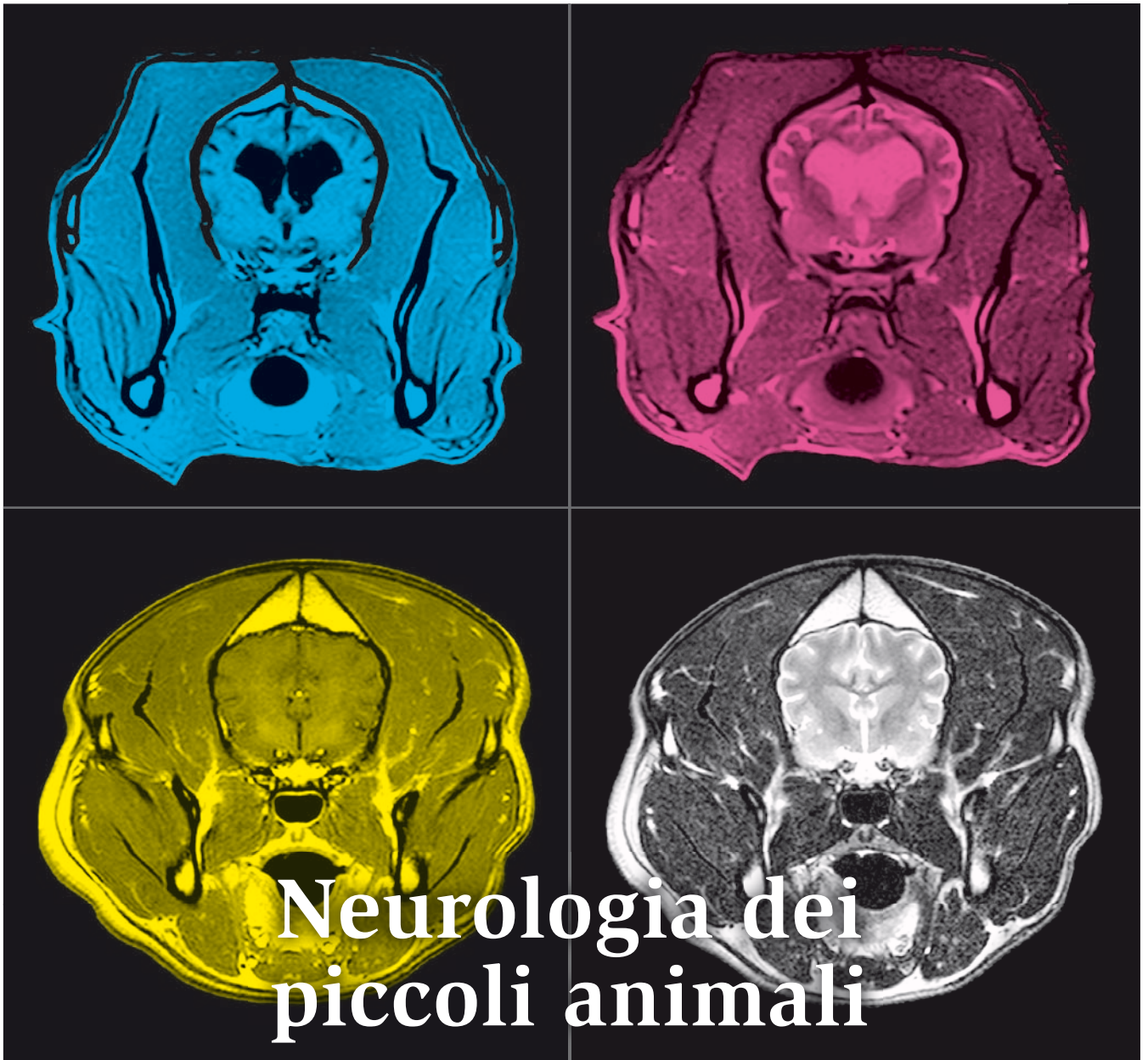


f VETERINARY focus

#24.2
2014 - \$10/10€

La rivista mondiale del veterinario per animali da compagnia



I tumori intracranici nel cane • Quale approccio... Il movimento di maneggio nel gatto • La sindrome vestibolare nel cane • Epidemiologia descrittiva delle crisi epilettiche idiopatiche nel cane • Encefalopatie metaboliche canine acquisite • Malattie da accumulo lisosomiale del cane • La sindrome della disfunzione cognitiva felina • La guida da ritagliare e conservare... Neuropatia e dolore neurogeno



© Tourismus Salzburg



27th ANNUAL CONGRESS OF THE ESVD-ECVD



11-13 SEPTEMBER 2014
SALZBURG-AUSTRIA

Scientific and Continuing Education Programme
Free communications and Posters

Conference topics:

- Otitis and middle ear disease
- Aetiology of food allergy and food trials
- What to do when it's not a cat or a dog
- MRSP
- Cytology in practice
- Practical pharmacology and drug interactions
- Compliance with treatment, and communicating effectively with clients
- Alopecia and hair cycle disorders
- Update on ectoparasite control
- Scaling
- Pathology - basic and advanced
- Journal clubs, and clinical updates
- How to get the most from a paper and how to spot cheating in clinical trials

President ESVD: Susan Paterson, UK
 President ECVD: Richard Harvey, UK
 President Scientific Organizing Committee: Tim Nuttall, UK
 President Local Organizing Committee: Otto Fischer, Austria



THE LONG-TERM PARTNERS OF ESVD/ECVD

WWW.ESVD-ECVDCONGRESS.COM

Salzburg Congress www.salzburgcongress.at

Saranno accolte con interesse tutte le offerte di collaborazione, le idee per i lavori e i suggerimenti su argomenti ed autori indirizzati alla redazione. *Veterinary Focus* è interamente protetto da copyright. Nessuna parte di esso può essere riprodotta, copiata o trasmessa in alcun modo o con qualsiasi mezzo (anche grafico, elettronico o meccanico) senza l'autorizzazione scritta dell'editore © Royal Canin 2014. I nomi depositati (marchi commerciali) non sono stati identificati in modo specifico. Dall'omissione di tali informazioni non si può concludere, tuttavia, che questi non siano depositati e che, come tali, possano essere usati da chiunque. L'editore non si assume alcuna responsabilità per le informazioni riguardanti i dosaggi e metodi di somministrazione. L'esattezza di tali dettagli deve essere controllata dal singolo utente nella letteratura appropriata. Nonostante i traduttori abbiano fatto tutto il possibile per assicurare l'accuratezza delle proprie traduzioni, in relazione a ciò non si accetta alcuna responsabilità per la correttezza degli articoli originali e non si accettano quindi eventuali rivendicazioni per negligenza professionale. Le opinioni espresse dagli autori o da coloro che inviano il proprio contributo non riflettono necessariamente le opinioni dell'editore, dei redattori o dei consulenti redazionali.

02 I tumori intracranici nel cane

Peter Dickinson

11 Quale approccio...
Il movimento di maneggio nel gatto

Alberto Cauduro e Paolo Favole

18 La sindrome vestibolare nel cane

Thomas Flegel

25 Epidemiologia descrittiva delle crisi epilettiche idiopatiche nel cane

Sharon Grayzel e Sandi Lefebvre

28 Encefalopatie metaboliche canine acquisite

John Rossmesl Jr.

36 Malattie da accumulo lisosomiale del cane

Sofía Cerda-Gonzalez

42 La sindrome della disfunzione cognitiva felina

Christos Karagiannis e Daniel Mills

48 La guida da ritagliare e conservare... Neuropatia e dolore neurogeno

Mark Epstein



“Penso, dunque sono”. Così scriveva René Descartes nel 1637 e sebbene il filosofo francese lo ritenesse un argomento decisivo per dimostrare che occorre prima di tutto esistere per avere la capacità di pensare, si può anche sostenere che pensare richieda un sistema nervoso funzionante (in effetti un sistema molto sofisticato), cosa che per Descartes

sembrava data per scontata. Non c'è dubbio che il sistema nervoso sia l'organo più complesso del corpo. Il cervello umano contiene circa cento miliardi di neuroni e cento trilioni di sinapsi, numeri difficili anche solo da concepire, eppure questa rivista è stata letta senza soffermarsi a pensare quanto sia incredibile il fatto di riuscirci. Poiché quindi il sistema nervoso è senza dubbio il controllore assoluto, dal momento che coordina tutte le attività volontarie e involontarie, nessun animale può funzionare efficacemente se il sistema non lavora correttamente. Ora, sebbene non si possa capire se gli animali da compagnia siano capaci di riflessioni filosofiche, sono sicuramente capaci di pensieri, comportamenti e azioni razionali e i clinici sono tutti ben consapevoli dei problemi che possono svilupparsi quando qualcosa non va per il verso giusto.

Eppure, la neurologia può soffrire di un paradosso: siamo solitamente inconsapevoli o incapaci di apprezzare le complessità a livello cellulare e molecolare richieste da un'attività “semplice”, come ad esempio camminare in linea retta, eppure tendiamo a considerare il sistema nervoso come la più difficile tra le varie discipline veterinarie. Troppo spesso abbiamo forse tutti un blocco mentale di fronte alla malattia neurologica e finiamo per concludere intuitivamente che dev'essere difficile da diagnosticare e trattare. Così la sfida di dare un senso a tutta questa complessità è molto impegnativa ma tra la miriade di argomenti disponibili, è stato deciso con questo numero di presentare ai lettori una scelta di alcuni problemi neurologici, al fine di formarli, mettere alla prova i loro preconcetti e, ovviamente, di farli pensare.

Ewan McNeill - Caporedattore

Comitato di redazione

- Franziska Conrad, DVM, Scientific Communications, Royal Canin, Germania
- Craig Datz, DVM, Dipl. ACVN, Nutrition and Scientific Affairs Manager, Royal Canin, Stati Uniti
- Pauline Devlin, BSc, PhD, Scientific Communications and External Affairs, Royal Canin, UK
- Maria Elena Fernández, DVM, Costa Rica
- Joanna Gale, BVetMed, CertLAS, MRCVS, Science and Technical Communications Manager, WALTHAM Centre for Pet Nutrition, UK
- Giulio Giannotti, BSc, Product Manager, Royal Canin, Italia
- Hervé Marc, Global Corporate Affairs Manager, Royal Canin, Francia
- Philippe Marniquet, DVM, Dipl. ESSEC, Veterinary Communication Manager, Royal Canin, Francia

- Claudia Palmeiro, DVM, Scientific Communication Manager, Royal Canin, Portogallo
- Yann Quéau, DVM, Dipl. ACVN, Research Nutritionist, Royal Canin, Francia

Revisione traduzioni

- Elisabeth Landes, DVM (tedesco)
- Noemi Del Castillo, PhD (spagnolo)
- Giulio Giannotti, BSc (italiano)
- Matthias Ma, DVM (cinese)
- Yoshiko Nakamura, DVM (giapponese)
- Boris Shulyak, PhD (russo)

Vice editore: Buena Media Plus
CEO: Bernardo Gallitelli

Indirizzo: 85, avenue Pierre Grenier
92100 Boulogne-Billancourt, Francia
Telefono: +33 (0) 1 72 44 62 00

Caporedattore

- Ewan McNeill, BVMS, Cert VR, MRCVS

Segreteria editoriale

- Laurent Cathalan
lcathalan@buena-media.fr

Grafica

- Pierre Ménard

Stampato nell'Unione Europea

ISSN 0965-4569

Circolazione: 70 000 copie

Deposito legale: Giugno 2014

Copertina: immagini John Rossmesl Jr.
Figura 4 pagina 33

Veterinary Focus è pubblicato anche in francese, tedesco, cinese, italiano, polacco, spagnolo, giapponese e russo.

Gli accordi di licenza per gli agenti terapeutici destinati ai piccoli animali variano notevolmente in tutto il mondo. In assenza di una specifica licenza, occorre istituire un'appropriata avvertenza cautelativa prima della somministrazione di qualsiasi farmaco.



I tumori intracranici nel cane



■ Peter Dickinson, BVSc, PhD, Dipl. ACVIM (Neurologia)

University of California, Davis (UCD), Facoltà di Medicina Veterinaria, Stati Uniti d'America

Il professor Dickinson si è laureato presso l'Università di Liverpool nel 1989, quindi ha trascorso un anno in una struttura non specializzata mista, prima di trasferirsi all'Università di Glasgow per un internato di chirurgia/anestesia della durata di due anni. Ha quindi conseguito il dottorato di ricerca in neuroscienze dello sviluppo a Glasgow prima di intraprendere una residenza in neurologia e neurochirurgia alla UCD. Nel 2000 ha conseguito il diploma ACVIM in neurologia ed è attualmente docente di neurologia/neurochirurgia e Direttore del Petersen Brain Tumor Laboratory alla UCD. I suoi principali interessi di ricerca sono nel campo della neuro-oncologia, dove indaga la caratterizzazione genetica molecolare dei tumori cerebrali primari del cane e lo sviluppo di nuove terapie traslazionali per i tumori cerebrali.

■ Introduzione

La neoplasia intracranica è una delle principali cause di morbilità e mortalità negli animali da compagnia, soprattutto nei cani. La maggiore disponibilità di modalità avanzate di diagnostica per immagini e di attrezzature chirurgiche specializzate, insieme alla crescente comprensione della biologia di base di questi tumori, hanno permesso di migliorare significativamente la cura del paziente. Questa rassegna riassume gli aspetti clinici, diagnostici

e terapeutici dei tumori intracranici del cane, e descrive brevemente nuovi settori di ricerca e terapia attualmente sotto sperimentazione clinica.

■ Incidenza dei tumori intracranici

Dati accurati sulla reale incidenza dei tumori cerebrali nei cani sono limitati a uno studio condotto negli anni '60 e '70 nella California del Nord, secondo cui l'incidenza di tutti i tumori del sistema nervoso era di 14,5 cani su 100 000 (1). Questo valore è simile ai dati nell'uomo dove l'incidenza dei tumori primari del SNC negli Stati Uniti d'America è di 20,59 soggetti su 100 000 (2). Un confronto più accurato può basarsi sui dati dell'autopsia, dove sono state segnalate neoplasie intracraniche/del sistema nervoso in circa il 2-4,5% dei cani (rispetto a circa il 2% dei pazienti umani) (3,4). I tumori intracranici sono generalmente classificati come primari (**Figura 1**), cioè che originano all'interno della volta cranica, o secondari, ovvero che invadono la volta cranica o metastatizzano da sedi remote. Le neoplasie secondarie rappresentano circa il 50% di tutti i tumori intracranici, dove i tipi più comuni sono emangiosarcoma, tumori ipofisari, linfoma, carcinoma metastatico, estensione di neoplasie nasali, e sarcoma istiocitario (5). La frequenza dei vari tipi di tumore primario varia leggermente tra gli studi, ma generalmente i meningiomi includono circa il 50% dei tumori primari, con i tumori successivi più comuni rappresentati dai gliomi e dai tumori del plesso coroideo (6). La maggior parte dei tumori intracranici colpisce cani adulti anziani (> 5 anni d'età), con l'età mediana segnalata per meningiomi, gliomi e tumori del plesso coroideo di 10-11 anni, 8 anni, e 5-6 anni, rispettivamente (3,6-8), anche se talvolta si possono osservare tumori primari, in particolare gliomi, nei cani più giovani. Sebbene non sia stata segnalata una predisposizione di sesso significativa,

PUNTI CHIAVE

- I tumori intracranici primari sono sovrarappresentati in alcune razze come Boxer, Bulldog, Boston Terrier e Golden Retriever.
- Quando si sospetta una neoplasia intracranica è importante attuare un piano diagnostico completo, data la frequenza dei tumori intracranici secondari e di altre neoplasie non correlate.
- La diagnostica per immagini avanzata è fondamentale per la diagnosi, ma non può sostituire l'istopatologia per ottimizzare il programma terapeutico.
- La terapia palliativa può fornire una qualità di vita accettabile a breve termine (settimane o parecchi mesi).
- Sebbene la diagnostica per immagini, la biopsia e le terapie definitive siano costose, possono determinare tempi di sopravvivenza prolungati di uno o più anni, in particolare per i tumori rostrotentoriali.
- È verosimile che le indagini genetiche molecolari possano migliorare l'incidenza e gli esiti attraverso l'allevamento selettivo e le terapie mirate.

è stato suggerito che i tumori cerebrali siano generalmente sovrarappresentati nelle razze di taglia maggiore, e che i meningiomi siano sovrarappresentati in Golden Retriever, Boxer e Schnauzer Nano, mentre i gliomi sono fortemente sovrarappresentati nelle razze brachicefale (Boxer, Boston Terrier e Bulldog) e i tumori del plesso coroideo sono sovrarappresentati nel Golden Retriever (3,6-8). Non sono ancora stati identificati con certezza fattori genetici specifici associati alla predisposizione di razza, ma la brachicefalia è stata provvisoriamente associata ai geni SMOC-2 e trombospondina 2 sul cromosoma canino 1, e una componente della suscettibilità al glioma è stata provvisoriamente mappata in una regione del cromosoma canino 26 (9).

■ Segni clinici

I segni clinici alla presentazione dipendono dalla posizione neuro-anatomica del tumore, e dalle sequele secondarie come ad esempio idrocefalo (causato dall'ostruzione dell'efflusso ventricolare), edema peritumorale, emorragia, ostruzione vascolare, e aumento della pressione intracranica. Una pressione intracranica elevata può causare segni più generalizzati di disfunzione cerebrale o del tronco cerebrale, oppure segni secondari di ernia di tessuto dell'SNC. Non esistono segni neurologici di per sé specifici per i tumori piuttosto che per qualsiasi altra malattia neurologica.

Dato che la maggior parte di tutti i tumori intracranici sono sopratentoriali, cioè colpiscono il prosencefalo (cervello e talamo), i segni clinici riscontrati più spesso includono quelli associati a queste aree, e soprattutto crisi epilettiche, alterazioni dello stato mentale, movimento di maneggio, comportamento compulsivo, pressione della testa contro oggetti, deficit posturali, e deficit visivi. I tumori che colpiscono le strutture infratentoriali (cervelletto e tronco cerebrale caudale) causano più facilmente atassia, paresi, e segni vestibolari specifici (ad es., inclinazione della testa e nistagmo [5,6,10]). Il dolore cervicale conclamato è un ulteriore segno clinico segnalato in associazione alla malattia intracranica, che non dovrebbe sfuggire all'osservazione (5).

■ Diagnosi

La diagnosi definitiva della neoplasia intracranica si basa sulla valutazione istopatologica del tessuto chirurgico o biotico. In una minoranza di casi, le cellule neoplastiche possono essere identificate durante l'analisi del liquido cerebrospinale (LCS), più spesso nel caso di specifiche neoplasie come ad esempio tumori del plesso coroideo, linfoma e sarcoma istiocitario (6,8). Le varie procedure

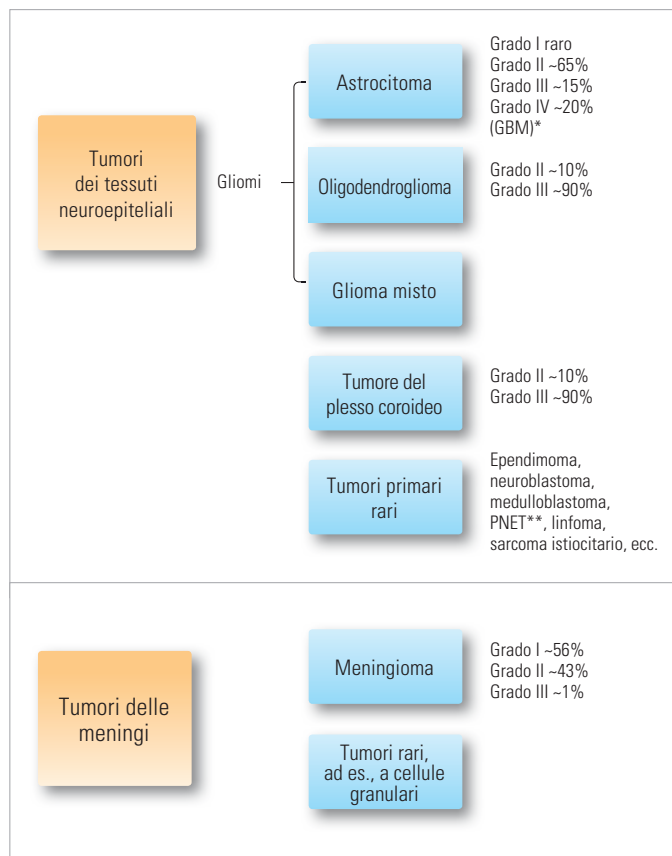
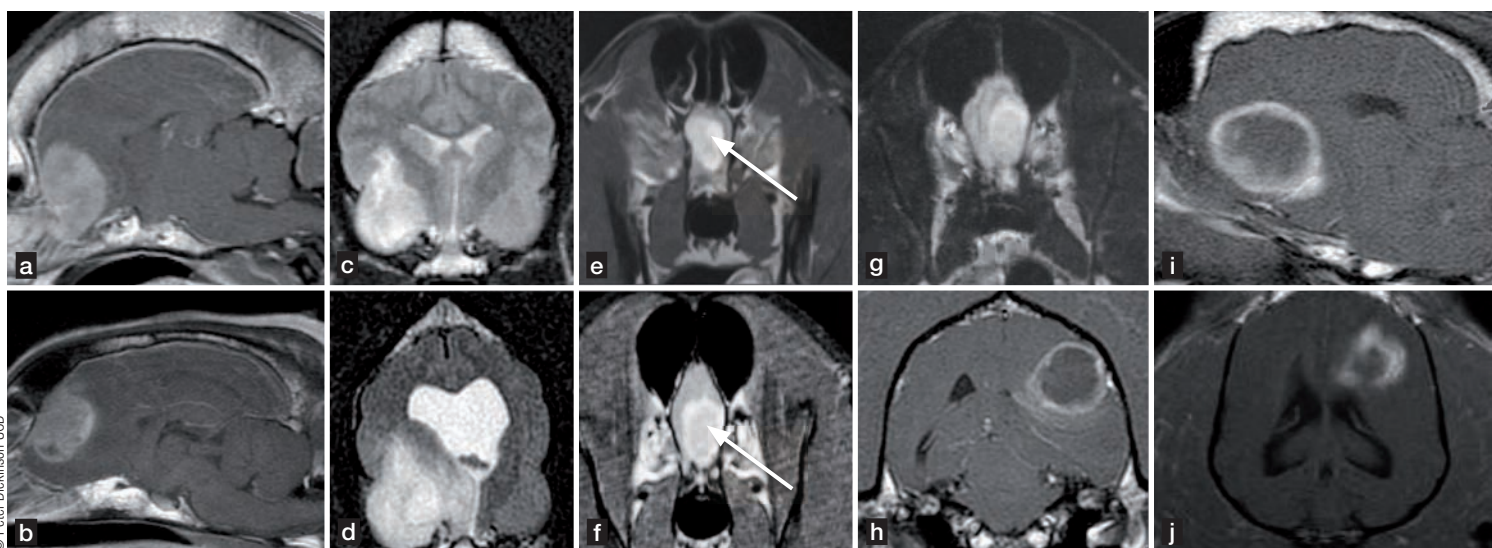


Figura 1. Classificazione dei principali tumori intracranici primari canini. L'incidenza approssimativa di specifici tumori e gradi tumorali si basano sui dati provenienti dalla clinica dell'autore.

* GBM = glioblastoma multiforme ** PNET = tumore neuroectodermico primitivo

coinvolte nella diagnosi e nel trattamento della neoplasia intracranica sono costose, e molti clinici forniscono una diagnosi temporanea per determinati tipi di neoplasia intracranica, in base alle caratteristiche della tomografia computerizzata (TC) o della diagnostica per immagini a risonanza magnetica (RM), e usano questi dati per pianificare il trattamento. È comunque fondamentale che i proprietari siano consapevoli delle possibili insidie maggiori associate a questo approccio. Sebbene molti studi retrospettivi di diagnostica per immagini abbiano mostrato un grado elevato di sensibilità, e anche di specificità, nella classificazione dei tipi tumorali, l'applicazione ai singoli animali in modo prospettico nell'ambito clinico è più impegnativo: tipi diversi di tumore e persino processi di malattia non neoplastici, possono avere caratteristiche della diagnostica per immagini molto simili e l'ottimizzazione dei programmi terapeutici dipende da una precisa conoscenza, sia del tipo di tumore, sia del suo grado (**Figura 2**). È fondamentale discutere a fondo con i proprietari tutti gli aspetti del problema, in termini di



© Peter Dickinson LCD

Figura 2. Limitazioni della diagnostica per immagini. Sono mostrati alcuni esempi di masse con diagnosi istologiche molto diverse ma caratteristiche RM tipiche simili.

(a,b) Le immagini sagittali post-contrasto T1-pesate mostrano masse extra-assiali con incremento del contrasto uniforme che coinvolgono il bulbo olfattivo/lobo frontale. **(a)** Sarcoma istiocitario primario del SNC, **(b)** meningioma meningoteliale di Grado I. I sarcomi istiocitari hanno una prognosi molto più sfavorevole e a differenza dei meningiomi sono spesso poco sensibili alla citoreduzione chirurgica e/o alla radioterapia.

(c,d) Immagini trasversali T2-pesate di lesioni intra-assiali senza incremento del contrasto che coinvolgono il lobo piriforme o il lobo temporale. **(c)** Malattia infiammatoria focale, non infettiva, **(d)** astrocitoma di Grado II. Il lobo temporale/piriforme è una sede di predisposizione per gli astrocitomi diffusi di basso grado.

(e,f,g) Immagini trasversali post-contrasto T1-pesate di masse del bulbo olfattivo con forte incremento del contrasto.

(e) Meningioma di Grado I, **(f)** granuloma causato da un corpo estraneo (materiale vegetale), **(g)** carcinoma metastatico.

(h,i,j) Immagini post-contrasto T1-pesate di lesioni con incremento del contrasto ad anello intra-assiale. **(h)** Emangiosarcoma metastatico solitario, **(i)** oligodendroglioma di Grado III, **(j)** malattia infiammatoria focale non infettiva.

Sebbene le caratteristiche della diagnostica per immagini vengano usate praticamente per la diagnosi presuntiva e la pianificazione terapeutica, i suoi limiti devono essere riconosciuti e discussi con i proprietari. Le raccomandazioni terapeutiche derivate dagli studi basati sulla sola diagnostica per immagini hanno generalmente valore limitato.

terapie potenzialmente inappropriate o inefficaci per le lesioni erroneamente diagnosticate, soppesare i costi, i rischi e la disponibilità delle procedure per ottenere diagnosi definitive.

Ogni qual volta la neoplasia intracranica è una diagnosi differenziale maggiore, in base a segnalamento, anamnesi e localizzazione neuroanatomica, è fondamentale che il piano diagnostico coinvolga un database minimo globale, tra cui esame emocromocitometrico completo, profilo biochimico sierico, analisi delle urine, radiografie toraciche ed ecografia addominale. Circa il 50% dei casi di neoplasia intracranica può essere secondario, e circa il 25% di tutti i cani con neoplasia intracranica primaria avrà altre neoplasie non correlate al tumore primario (5,6).

■ Biopsia cerebrale

Idealmente, tutte le lesioni intracraniche dovrebbero ricevere una diagnosi istologica prima di programmare la terapia, ma il costo, la disponibilità e i possibili eventi

avversi sono considerazioni realistiche nell'ambito clinico. Le indicazioni specifiche per la biopsia cerebrale includono:

- Lesioni con caratteristiche atipiche alla diagnostica per immagini.
- Lesioni dove la diagnosi presuntiva ricavata dalla diagnostica per immagini non è coerente con il segnalamento e l'anamnesi.
- Lesioni dove le principali diagnosi differenziali ottenute dalla diagnostica per immagini possono essere associate a prognosi o raccomandazioni terapeutiche marcatamente differenti.
- Casi in cui è necessaria una classificazione istologica e/o molecolare/genetica definitiva, a causa di possibili terapie mirate.

La biopsia cerebrale stereotassica è il metodo preferito, salvo nei casi in cui sia stato stabilito che la citoreduzione chirurgica della lesione è l'alternativa terapeutica primaria in base alla diagnostica per immagini. È stata descritta

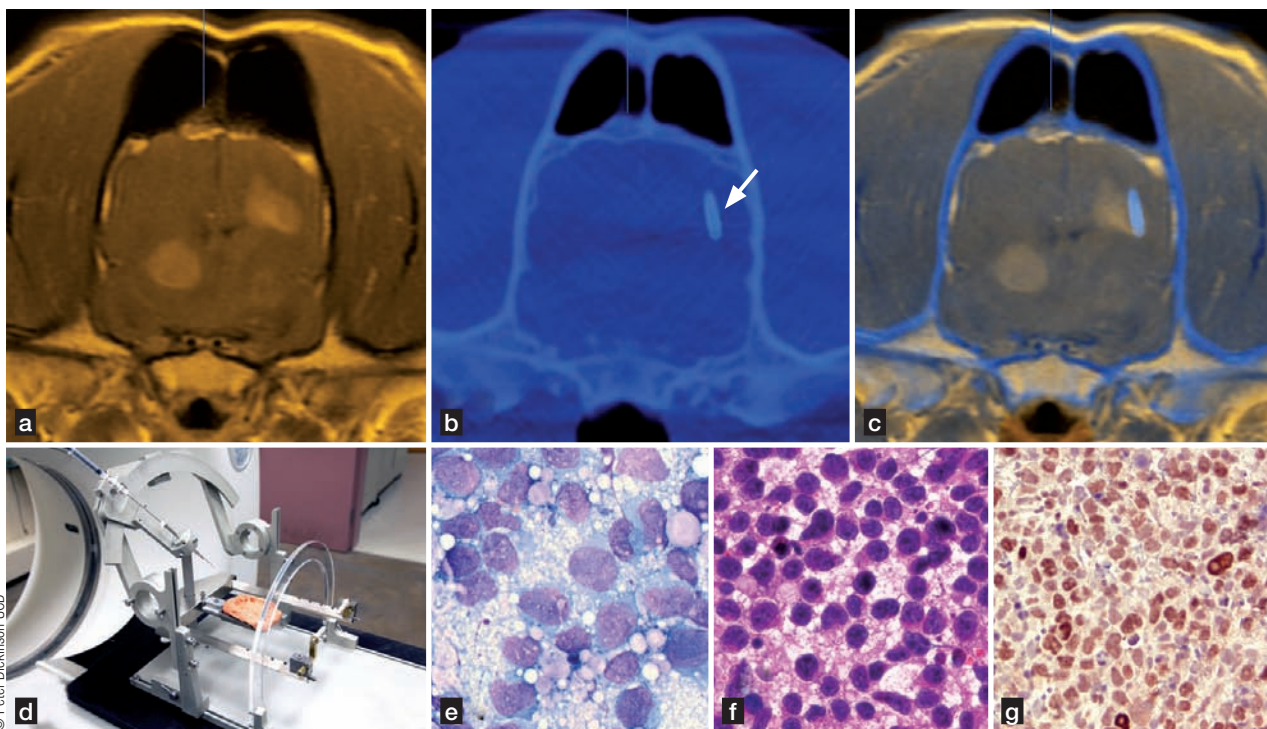


Figura 3. Varie componenti della biopsia cerebrale stereotassica.

(a) Immagine RM post-contrasto T1-pesata che mostra due lesioni con incremento del contrasto intra-assiale.

(b) Immagine TC intra-biopsica che mostra l'ago usato per la biopsia (freccia). Si noti che le lesioni non sono evidenti su questa immagine.

(c) Le immagini di fusione RM/TC consentono di stabilire in modo accurato la traiettoria della biopsia e confermare il posizionamento dell'ago in tempo reale.

(d) Centro dell'apparecchiatura per la biopsia basata su TC ad arco.

(e,f) La preparazione di strisci intra-biopsici essiccati all'aria (colorazione di Wright-Giemsa) e con fissaggio rapido in alcool (ematossilina-eosina) permettono di confermare l'acquisizione di tessuto patologico. Gli strisci essiccati all'aria danno generalmente più informazioni in termini di dettaglio cellulare nella malattia infettiva e infiammatoria. Il tessuto fissato in alcool fornisce ulteriori dettagli sulla morfologia vascolare e cellulare.

(g) Il tessuto incluso in paraffina immunocolorato con l'anticorpo CD79 conferma che la lesione è un linfoma a cellule B primario del SNC.

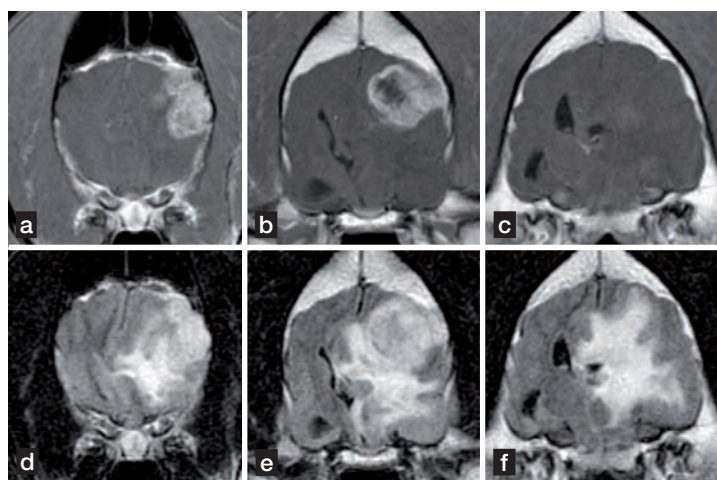
una varietà di sistemi TC appositamente realizzati (11, 12), ma oggi è commercialmente disponibile un solo sistema RM (13). I metodi TC consentono generalmente una diagnostica per immagini più rapida e la valutazione intraoperatoria in tempo reale, mentre i sistemi RM hanno una risoluzione superiore delle lesioni parenchimali, soprattutto in assenza del mezzo di contrasto. L'accoppiamento delle immagini TC e RM fornisce i vantaggi di entrambe le modalità (**Figura 3**).

La morbilità e la mortalità associate con la biopsia sono generalmente inferiori al 5% nella clinica dell'autore, mentre la resa diagnostica è superiore al 90%, ma molti aspetti possono influenzare questi parametri. I fattori che aumentano la morbilità includono stato neurologico scadente, edema peritumorale non trattato, biopsia del tronco cerebrale o delle strutture infratentoriali, compromissione

delle strutture ventricolari, emorragia, e inesperienza dell'operatore. La resa diagnostica è maggiore per le lesioni neoplastiche, ma la diagnosi definitiva delle malattie infettive/infiammatorie può essere più problematica perché il tessuto biopsico ottenuto è relativamente limitato. La valutazione intraoperatoria della biopsia (**Figura 3 e f**), aiuta fortemente a determinare se è necessario prelevare altro tessuto o cambiare la sede di prelievo, o ancora se sono indicate altre procedure specifiche (ad es., una coltura microbica). La diagnostica per immagini postoperatoria per verificare l'eventuale presenza di un'emorragia è importante e si ottiene rapidamente ed efficacemente con i sistemi TC.

■ **Trattamento**

Le terapie standard per la neoplasia intracranica primaria si dividono in 5 categorie generali:



© Peter Dickinson UCD

Figura 4. Edema da vasodilatazione peritumorale. Serie superiore, immagini RM post-contrasto T1-pesate trasversali consecutive di un meningioma frontale/parietale di Grado I. Serie inferiore, immagini RM FLAIR* trasversali corrispondenti consecutive che dimostrano una marcata iperintensità (edema) oltre i margini del tumore con incremento del contrasto. La sede con prevalenza di materia bianca è suggestiva di un edema da vasodilatazione. L'effetto massa dell'edema, evidenziato dall'obliterazione del ventricolo laterale e dalla deviazione della linea mediana della falce cerebrale, è maggiore rispetto a quello del tumore stesso. In questo caso è prevedibile un marcato miglioramento dei segni clinici dopo la somministrazione di corticosteroidi, poiché questi determinano generalmente la risoluzione quasi totale dell'edema da vasodilatazione.

* FLAIR = FLuid-Attenuated Inversion Recovery

- Terapia palliativa
- Citoriduzione chirurgica
- Chemioterapia
- Radioterapia
- Nuove terapie sperimentali

In generale, i dati basati sulle evidenze relativi alla neoplasia intracranica nel cane, sono limitati per la maggior parte delle terapie e per molti tipi di tumore. Questo è un riflesso delle sfide tecniche, dei costi coinvolti, e dell'accettazione generale da parte dei veterinari che questi tumori comportano una prognosi sfavorevole. Spesso non si ottengono diagnosi definitive, e il monitoraggio della progressione e dell'esito può essere una sfida. Tuttavia, per particolari tipi e sedi tumorali, la prognosi può essere buona, soprattutto nel medio termine, e i progressi sia nelle terapie standard, sia in quelle innovative stanno migliorando significativamente gli esiti.

Terapia palliativa

Gli obiettivi primari sono ridurre la massa tumorale reale e controllare i segni clinici secondari associati alla sede del tumore. L'edema peritumorale e intratumorale secondario

al rilascio di sostanze vasoattive, come ad esempio il fattore di crescita vascolare endoteliale (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), e la presenza di una vascolarizzazione tumorale aberrante, possono aumentare di parecchio il volume reale dei tumori intracranici, con conseguente aumento della pressione intracranica e possibile ernia di strutture del SNC (**Figura 4**). Dosi antinfiammatorie di corticosteroidi possono migliorare notevolmente i segni clinici, in particolare quando la diagnostica per immagini avanzata ha permesso di osservare un edema pronunciato. L'aumento della pressione intracranica può essere anche dovuto a ostruzione dell'efflusso ventricolare e idrocefalo secondario. In questo caso, i corticosteroidi possono risolvere l'ostruzione primaria e ridurre la produzione di LCS. Nei casi gravi, l'inserimento di uno shunt intraventricolare può risolvere temporaneamente i segni clinici o fornire una finestra terapeutica per una terapia più definitiva.

Le lesioni che coinvolgono la corteccia cerebrale hanno spesso le crisi epilettiche come segno clinico primario o unico, e i farmaci antiepilettici per controllare le crisi possono fornire periodi prolungati con qualità di vita accettabile, in particolare nelle lesioni rostrotentoriali ad accrescimento più lento (14). Sono disponibili dati limitati che descrivono la progressione naturale per specifici tipi e gradi tumorali nei cani, e l'esito delle cure palliative è spesso influenzato da problemi secondari, come il controllo delle crisi epilettiche e un atteggiamento generalmente negativo nei confronti della prognosi. La sopravvivenza mediana segnalata è generalmente breve (1-10 settimane dopo la presentazione [14]), ma per molti animali con tumori ad accrescimento lento, in particolare quelli che coinvolgono il cervello, i tempi di sopravvivenza possono essere di parecchi mesi o addirittura anni.

Chirurgia

La maggior parte dei dati per i tumori primari del cane si riferisce alla citoriduzione dei meningiomi, riflettendo la loro maggiore frequenza e la sede generalmente più superficiale. I dati per i tumori intra-assiali come i gliomi, o per le neoplasie intraventricolari come i tumori del plesso coroideo o gli ependimomi, sono per lo più aneddotici e i rapporti pubblicati difettano di appropriati gruppi di controllo "non trattati". Tuttavia, sembra essere presente un beneficio in termini di sopravvivenza (con o senza terapie adiuvanti), con alcuni animali che sopravvivono a oltre un anno dalla chirurgia (15). La citoriduzione chirurgica sembra fornire un beneficio in termini di sopravvivenza per i meningiomi, e di conseguenza sono aumentate nel tempo le competenze ed è migliorato l'accesso a attrezzature

chirurgiche avanzate (**Figura 5**). La sopravvivenza mediana segnalata per la sola citoriduzione nei meningiomi è di circa 4,5-7 mesi (16), sebbene l'applicazione della resezione corticale, degli aspiratori a ultrasuoni, e delle tecniche endoscopiche intraoperatorie abbia fatto segnalare tempi di sopravvivenza mediana ampiamente variabili, rispettivamente di 16, 41, e 70 mesi per i meningiomi rostrotentoriali.

I tumori secondari più comuni trattati con la chirurgia sono i microadenomi ipofisari, i tumori nasali in estensione alla volta cranica, e le neoplasie calvariali come i tumori ossei multilobulari (Multi-Lobular Tumors of Bone, MLTB). Spesso, mancano dati specifici sui tumori a coinvolgimento intracranico, ma l'ipofisectomia microchirurgica ha mostrato esiti simili al trattamento medico dei tumori ipofisari, anche se esistono limiti per quanto riguarda le dimensioni. Attualmente non è chiaro se l'asportazione del sottoinsieme dei tumori nasali con estensione intracranica che determinano segni neurologici possa migliorare la sopravvivenza globale rispetto ai trattamenti non chirurgici. La citoriduzione chirurgica dei MLTB (che spesso nascono dalle ossa frontali od occipitali) può essere curativa (anche per tumori molto grandi) se si riescono a ottenere margini chirurgici adeguati.

Chemioterapia

I dati per il trattamento chemioterapico della neoplasia intracranica primaria o secondaria sono per lo più aneddotici e inadeguatamente controllati. Gli agenti usati più spesso sono quelli che hanno mostrato capacità superiori di attraversare le barriere ematoencefalica e sangue-LCS, tra cui gli agenti alchilanti CCNU/lomustina e temozolomide, l'agente antimetabolico citosina arabinoside, e l'inibitore della riduttasi ribonucleotidica idrossiurea. I corticosteroidi possono essere considerati agenti chemioterapici. Essi raggiungono concentrazioni elevate nel SNC e possono avere effetti sorprendenti, seppure di breve durata, nei tumori di origine linfoide (**Figura 6**). La risposta alla terapia per il linfoma del SNC è scarsamente documentata e può variare da una risposta minima, fino alla remissione prolungata per diversi mesi. Il metotressato è la base nella terapia del linfoma del SNC umano, ma le limitazioni pratiche ne hanno finora precluso una valutazione approfondita nei pazienti canini. È generalmente accettato che la sola chemioterapia abbia efficacia limitata nella maggior parte dei tumori primari del SNC, e uno studio su 71 masse intracraniche non diagnosticate sembra confermare questa ipotesi (17). È tuttavia probabile che, dopo la classificazione diagnostica appropriata e l'analisi di studi prospettici controllati,

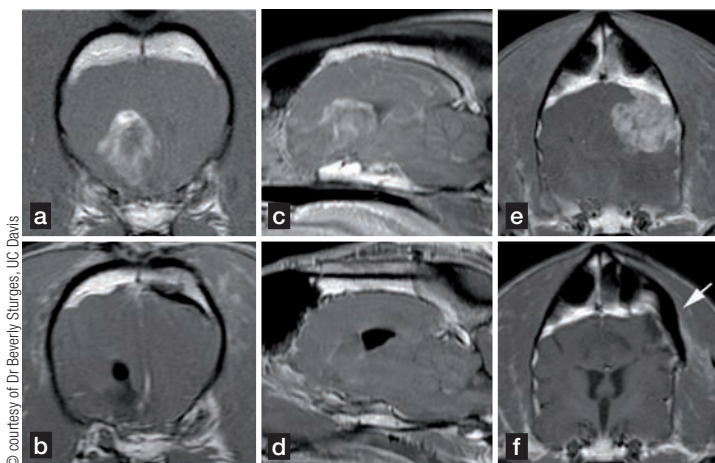
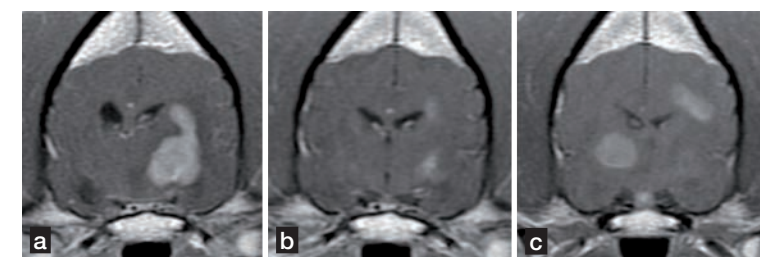
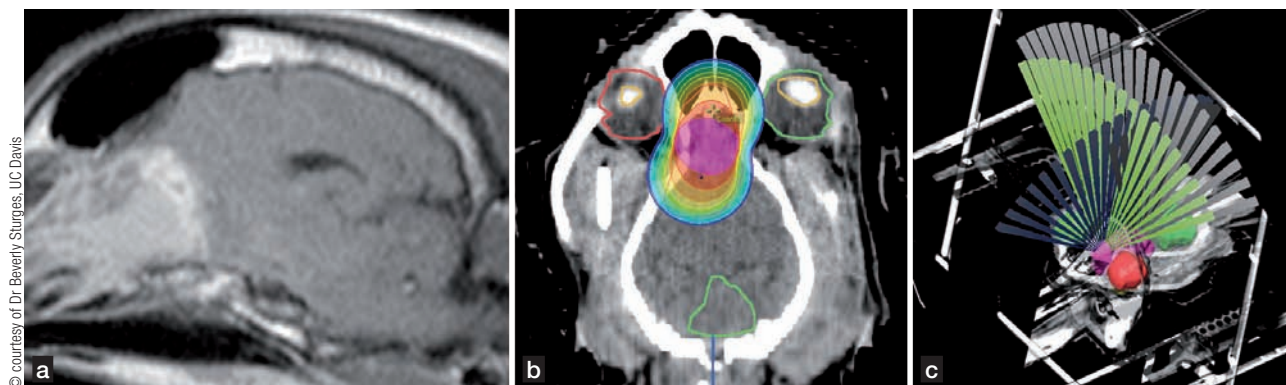


Figura 5. Citoriduzione chirurgica di tumori intracranici. **(a,b,c,d)** Immagini RM post-contrasto T1-pesate trasversali e sagittali prima della chirurgia (**a,c**) e subito dopo la chirurgia (**b,d**), in seguito alla citoriduzione di un oligodendroglioma di Grado III mediante approccio chirurgico transfrontale. Con attrezzature chirurgiche ed esperienze adeguate, la resezione radicale dei gliomi intra-assiali è fattibile, e la sola chirurgia consente tempi di sopravvivenza di un anno o più. Data la natura invasiva di questi tumori, dopo la citoriduzione si raccomanda generalmente la radioterapia adiuvante. **(e,f)** Immagini RM post-contrasto T1-pesate trasversali prima della chirurgia (**e**) e subito dopo la chirurgia (**f**), in seguito alla citoriduzione di un meningioma transizionale di Grado I, attraverso una craniotomia rostrotentoriale. La dura asportata viene sostituita con la fascia temporale, mentre il difetto della craniectomia viene ricostruito usando cemento osseo di metilmetacrilato (freccia). La resezione radicale dei meningiomi in questa sede permette di ottenere tempi di sopravvivenza di diversi anni. In caso di ricrescita del tumore si può usare la radioterapia adiuvante o ripetere la resezione.

Figura 6. Immagini RM post-contrasto T1-pesate trasversali del linfoma a cellule B mostrato nella **Figura 3**.

(a) Immagine precedente la biopsia. **(b)** Immagine ottenuta 14 giorni dopo la terapia con prednisone (0,5 mg/kg 2x/die) per risolvere l'edema peritumorale prima della biopsia. Si osserva una risoluzione marcata, sia dell'edema, sia della lesione con incremento del contrasto, che è compatibile con un miglioramento clinico sensazionale. **(c)** Ricontrollare l'immagine acquisita 37 giorni dopo l'avvio dei corticosteroidi, dopo il deterioramento clinico, dimostra la comparsa di nuove lesioni, successivamente sottoposte a biopsia e diagnosticate come linfoma a cellule B primario del SNC. È evidente l'efficacia potenziale a breve termine dei corticosteroidi nel linfoma del SNC.





© courtesy of Dr. Beverly Sturges, UC Davis

Figura 7. Radioterapia stereotassica (RST).

(a) Immagine RM post-contrasto T1-pesata sagittale di una massa del lobo olfattivo/frontale.

(b,c) Pianificazione della RST per fornire alla lesione un singolo trattamento ad alto dosaggio (15 Gy) (come mostrato dalla colorazione magenta) usando archi multipli, così da minimizzare l'esposizione alle strutture critiche come gli occhi (rosso, verde).

alcuni sottoinsiemi di tipi tumorali possano rivelarsi obiettivi adeguati per protocolli chemioterapici specifici.

Radioterapia

Sebbene i dati pubblicati possano essere difficili da confrontare a causa dei vari protocolli di trattamento e della mancanza di adeguate popolazioni di controllo, sembra esistere un chiaro beneficio della radioterapia per molti tumori intracranici. La radioterapia standard frazionata ha mostrato di migliorare la sopravvivenza negli animali con tumori asportati chirurgicamente (15,16). Sebbene sia stato segnalato che la radioterapia adiuvante aumenta la sopravvivenza mediana nei cani con meningiomi chirurgicamente asportati da 4,5-7 mesi a 16,5-30 mesi (16,18), come si è detto, i miglioramenti nella tecnica possono comportare tempi di sopravvivenza di 16-70 mesi con la sola chirurgia in casi selezionati. Nei casi in cui si ottiene una resezione adeguata della massa tumorale, il rapporto costi/benefici potenziale della radioterapia adiuvante, negli animali tipicamente più anziani, deve essere bilanciato con tempi di sopravvivenza verosimili, nonché con il rischio di dover eseguire un'altra resezione chirurgica. Per i tumori con approcci chirurgici impegnativi (che spesso coinvolgono la base del cranio, i ventricoli o sedi intra-assiali), le indicazioni per la radioterapia sono logicamente più evidenti, anche se esistono dati specifici limitati. I tempi di sopravvivenza mediana segnalati, per una varietà di protocolli e coinvolgenti la maggioranza dei tumori non diagnosticati, sono ~33-99 settimane per tutte le masse, ~40 settimane per le masse intra-assiali, e ~40-49 settimane per le masse extra-assiali (15,16).

Un importante sviluppo nella radioterapia è la comparsa di protocolli più precisi che coinvolgono sia la radioterapia a

intensità modulata che usa la collimazione multilamellare, sia la radioterapia stereotassica (RST). Quest'ultimo metodo fornisce radiazioni per volumi tumorali definiti usando una pianificazione diretta RM e TC (**Figura 7**). In questo modo, viene risparmiato il tessuto cerebrale circostante, e le dosi di radiazione totali sono fornite entro circa 1-5 trattamenti (rispetto ai 15-20 trattamenti spesso usati con i protocolli frazionati standard), il che ha notevoli implicazioni pratiche per i pazienti sottoposti a episodi anestetici multipli. Le dimensioni delle lesioni curabili con la RST sono limitate rispetto ai protocolli standard, e non sono generalmente appropriate per il trattamento della malattia residua postoperatoria. I dati sugli esiti sono attualmente limitati ma incoraggianti, suggerendo la possibilità di esiti simili a quelli dei protocolli standard per i tumori non chirurgicamente resecabili (19).

Singoli trattamenti con dosi elevate di radiazioni frazionate (~15 Gy) prendono il nome di radiochirurgia stereotassica (RCS). Anche se esistono evidenti vantaggi per i singoli trattamenti, è probabile che i futuri protocolli possano basarsi sui vantaggi sommati che derivano dall'erogazione stereotassica altamente conformazionale combinata con un approccio frazionato più limitato rispetto ai protocolli standard. I protocolli di RST frazionata per i tessuti del SNC coinvolgono generalmente due o tre frazioni da 7-8 Gy, rispetto ai protocolli frazionati standard che includono forse quindici frazioni da 2-2,5 Gy.

Terapie sperimentali/innovative

I progressi nel trattamento della neoplasia intracranica nel cane sono avvenuti su molti fronti: la maggiore accessibilità e applicazione delle tecniche di diagnostica per immagini avanzate, unitamente a procedure chirurgiche

e radioterapiche che sono lo standard di cura nella neuro-oncologia umana, hanno avuto un impatto significativo. Le tecniche di diagnostica per immagini avanzate forniscono non solo maggiori capacità diagnostiche presuntive, ma anche informazioni quali le caratteristiche funzionali e vascolari dei tumori che possono essere utili nella pianificazione chirurgica e nel monitoraggio terapeutico. Gli aspiratori chirurgici a ultrasuoni (20), e la disponibilità di tecniche di neuro-navigazione intraoperatoria (**Figura 8**) promettono di far progredire il trattamento chirurgico dei tumori intra-assiali più difficili (12). Altre tecniche chirurgiche innovative, come ad esempio l'elettroporazione irreversibile intratumorale (21) e i sistemi automatizzati di escissione tissutale, sono in fase di sperimentazione clinica nel cane.

La neoplasia intracranica primaria del cane è stata riconosciuta per molti anni come un modello potenzialmente prezioso dello sviluppo terapeutico traslazionale. Questo è stato particolarmente vero per lo sviluppo di approcci mirati ai tumori intracranici. Tali metodi possono comportare un approccio macroscopico ai tumori usando tecniche che bypassano la barriera ematoencefalica, che puntano alle vie molecolari aberranti o all'intossicazione/suicidio delle cellule tumorali, e impiegando terapie immunologiche mirate agli antigeni tumorali. L'uso di tecniche avanzate per fornire terapie specifiche (tra cui chemioterapia liposomiale, terapia dei geni suicidi di origine virale, e nanoparticelle mirate [22]) direttamente ai tumori ha mostrato di essere efficace in casi selezionati (**Figura 9**).

A parte le sensazionali riduzioni dei carcinomi umani dovute ai miglioramenti nello screening e alla riduzione dei fattori ambientali come ad esempio il fumo, alcuni dei successi più sensazionali nel campo dell'oncologia umana

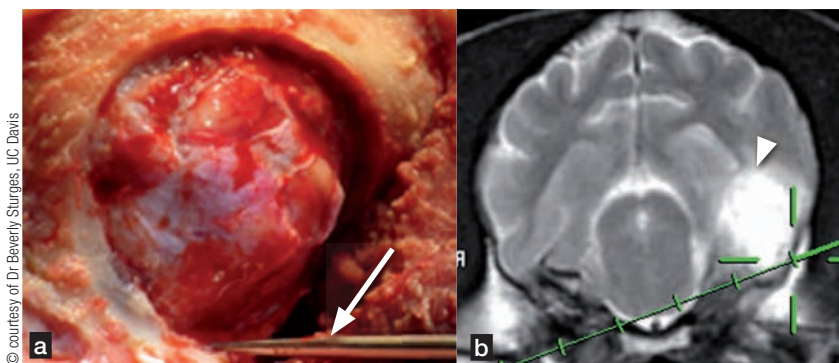


Figura 8. La maggiore disponibilità di attrezzature quali gli apparati di neuro-navigazione stereotassica ha permesso di identificare più facilmente il tessuto tumorale in fase intraoperatoria. In questo caso, è in corso una craniotomia rostrorotazionale per rimuovere un oligodendroglioma anaplastico del lobo temporale. La registrazione contemporanea delle immagini RM/TC grazie a un sistema di telecamere commerciale permette la valutazione intraoperatoria simultanea degli strumenti chirurgici. L'immagine intraoperatoria (**a**) mostra un puntatore chirurgico (freccia) all'aspetto ventrale della craniotomia. La posizione dell'estremità del puntatore può essere osservata in tempo reale sull'immagine RM T2-pesata (**b**) rappresentata dal reticolo verde. In questo modo il chirurgo può determinare che la craniotomia è stata eseguita nella sede corretta per arrivare in prossimità del tumore (freccia), cosa che normalmente non può essere accertata prima di incidere le meningi e il parenchima cerebrale.

sono stati conseguiti con gli agenti che puntano alle vie aberranti come nel caso dei carcinomi della mammella che sovraesprimono HER2/Neu, e nella leucemia mieloide cronica positiva per BCR-ABL. È in corso un grande sforzo per definire le anomalie cromosomiche, genetiche ed epigenetiche molecolari nei tumori intracranici canini, al fine di determinare candidati tumorali adeguati per le terapie mirate attualmente disponibili, nonché per lo sviluppo di nuovi approcci mirati. Due inibitori micromolecolari del recettore della tirosina chinasi (Tyrosine Kinase Receptor, TKR) (toceranib fosfato e masitinib) sono approvati

Figura 9. Modalità di rilascio innovative come la CED (Convection-Enhanced Delivery, rilascio a convezione potenziata) consentono l'infusione diretta di agenti terapeutici (in questo caso CPT-11 liposomiale) direttamente nel tessuto tumorale, così da massimizzare la dose e minimizzare allo stesso tempo la tossicità sistemica. L'infusione concomitante di traccianti con gadolinio permette la valutazione in tempo reale delle infusioni, in modo da garantire un rilascio adeguato. Immagini trasversali T1-pesate sequenziali (**a,b,c**) che mostrano l'infusione di CPT-11 tramite un catetere RM-compatibile in un astrocitoma anaplastico (Grado III) nel giro di circa 1,5 ore. Il catetere è indicato da una linea scura (segnalato da una freccia bianca, nell'immagine **a**). Immagini RM T2-pesate trasversali (**d,e**), prima e 6 settimane dopo l'infusione, che mostrano marcata diminuzione del volume tumorale, con riduzione dell'effetto massa e riapparizione del ventricolo laterale precedentemente obliterato (V).



in alcuni paesi per l'uso veterinario, e molti altri potrebbero entrare presto negli studi clinici veterinari per i tumori con anomalie definite delle vie della TKR. Analogamente, sono in corso studi clinici che usano determinati marcatori di superficie tumore-specifici come il recettore alfa per IL-13 ed EGFR (23).

Le terapie immunologiche hanno mostrato un grande potenziale per alcuni tipi di tumori umani, ed è stata esplorata una varietà di approcci per i tumori intracranici canini. Questi includono terapie geniche che coinvolgono la somministrazione di geni immunostimolanti codificanti per le citochine come IL-2, IL-4 e IL-12, TNF-alfa, interferone, e fattori di crescita delle cellule dendritiche come Flt3L, nonché strategie vaccinali con cellule dendritiche. La fattibilità di questi approcci è stata dimostrata nel glioma e nei meningiomi del cane (24) con risultati preliminari incoraggianti per lo sviluppo di questo campo.

■ Progressi futuri

L'applicazione di tecniche e terapie avanzate comprovate

dal campo della neuro-oncologia umana, insieme a un focus sulla ricerca traslazionale "monoterapica", promette di consentire un continuo miglioramento nel trattamento dei tumori intracranici canini. Mentre è meno probabile che lo screening e l'eliminazione dei fattori ambientali determini progressi maggiori, come si è visto nell'oncologia umana, la possibilità di ridurre l'incidenza tumorale delle neoplasie associate alla razza è significativa, non appena vengano chiarite le associazioni tra suscettibilità e geni oncogeni.

La classificazione molecolare/genetica continua dei tumori canini sarà essenziale per consentire un adeguato sviluppo delle terapie mirate, e mentre esisteranno sempre limitazioni pratiche legate ai costi diagnostici e terapeutici intrinseci della neuro-oncologia, è necessario uno sforzo concertato per promuovere una migliore comprensione della biologia naturale di questi tumori, e sviluppare trattamenti *ex-adiuvantibus* basati sull'istologia che sono ormai la pratica standard in altre aree dell'oncologia veterinaria.

Riferimenti

- Schneider, R. General considerations. *In: Tumors in Domestic Animals* (2nd Ed). Moulton JE (ed). University of California Press, Berkeley CA. 1978;1-15.
- Dolecek, TA, Propp JM, Stroup NE, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol* 2012;14 Supp 5:v1-49.
- Song RB, Vite CH, Bradley CW, et al. *Postmortem* evaluation of 435 cases of intracranial neoplasia in dogs and relationship of neoplasm with breed, age, and body weight. *J Vet Intern Med* 2013;27(5):1143-1152.
- Klotz, M. Incidence of brain tumors in patients hospitalized for chronic mental disorders. *Psychiatric Quart* 1957;31(4):669-680.
- Snyder JM, Lipitz L, Skorupski KA, et al. Secondary intracranial neoplasia in the dog: 177 cases (1986-2003). *J Vet Intern Med* 2008;22(1):172-177.
- Snyder JM, Shofer FS, Van Winkle TJ, et al. Canine intracranial primary neoplasia: 173 cases (1986-2003). *J Vet Intern Med* 2006;20(3):669-675.
- Sturges, BK, Dickinson PI, Bollen AW, et al. Magnetic resonance imaging and histological classification of intracranial meningiomas in 112 dogs. *J Vet Intern Med* 2008;22(3):586-595.
- Westworth DR, Dickinson PI, Vernau W, et al. Choroid plexus tumors in 56 dogs (1985-2007). *J Vet Intern Med* 2008;22(5):1157-1165.
- Truvé K, Dickinson P, York D, et al. Evaluation of selective sweeps for brachycephaly in dogs and associated susceptibility loci for glioma. In *Proceedings 6th International Conference on Advances in Canine and Feline Genomics and Inherited Diseases*, Visby, Sweden, 2012.
- Bagley RS, Gavin PR, Moore MP, et al. Clinical signs associated with brain tumors in dogs: 97 cases (1992-1997). *J Am Vet Med Assoc* 1999;215(6):818-819.
- Koblik PD, LeCouteur RA, Higgins RJ, et al. Modification and application of a Pelorus Mark III stereotactic system for CT-guided brain biopsy in 50 dogs. *Vet Rad Ultra* 1999;40(5):424-433.
- Taylor AR, Cohen ND, Fletcher SR, et al. Application and machine accuracy of a new frameless computed tomography-guided stereotactic brain biopsy system in dogs. *Vet Rad Ultra* 2013;54(4):332-342.
- Chen AV, Winger FA, Frey S, et al. Description and validation of a magnetic resonance imaging-guided stereotactic brain biopsy device in the dog. *Vet Rad Ultra* 2012;53(2):150-160.
- Rossmeis JH Jr., Jones JC, Zimmerman KL, et al. Survival time following hospital discharge in dogs with palliatively treated primary brain tumors. *J Am Vet Med Assoc* 2013;242(2):193-198.
- Brearley MJ, Jeffery ND, Phillips SM, et al. Hypofractionated radiation therapy of brain masses in dogs: A retrospective analysis of survival of 83 cases (1991-1996). *J Vet Intern Med* 1999;13(5):408-412.
- Axlund TW, McGlasson ML, Smith AN. Surgery alone or in combination with radiation therapy for treatment of intracranial meningiomas in dogs: 31 cases (1989-2002). *J Am Vet Med Assoc* 2002;221(11):1597-1600.
- Van Meervenne S, Verhoeven PS, de Vos J, et al. Comparison between symptomatic treatment and lomustine supplementation in 71 dogs with intracranial, space-occupying lesions. *Vet Comp Oncol* 2012;12(1):67-77.
- Theon AP, Lecouteur RA, Carr EA, et al. Influence of tumor cell proliferation and sex-hormone receptors on effectiveness of radiation therapy for dogs with incompletely resected meningiomas. *J Am Vet Med Assoc* 2000;216(5):701-707.
- Mariani CL, Schubert TA, House RA, et al. Frameless stereotactic radiosurgery for the treatment of primary intracranial tumours in dogs. *Vet Comp Oncol* 2013;Sep 6. doi:10.1111/vco.12056. [Epub ahead of print]
- Greco JJ, Aiken SA, Berg JM, et al. Evaluation of intracranial meningioma resection with a surgical aspirator in dogs: 17 cases (1996-2004). *J Am Vet Med Assoc* 2006;229(3):394-400.
- Garcia PA, Pancotto T, Rossmeis JH Jr., et al. Non-thermal irreversible electroporation (N-TIRE) and adjuvant fractionated radiotherapeutic multimodal therapy for intracranial malignant glioma in a canine patient. *Tech Cancer Res Treat* 2011;10(1):73-83.
- Dickinson PJ, Lecouteur RA, Higgins RJ, et al. Canine spontaneous glioma: A translational model system for convection-enhanced delivery. *Neuro Oncology* 2010;12(9):928-940.
- Debinski W, Dickinson P, Rossmeis JH Jr., et al. New agents for targeting of IL-13RA2 expressed in primary human and canine brain tumors. *PLoS One* 2013;8(10):e77719.
- Pluhar GE, Grogan PT, Seiler C, et al. Anti-tumor immune response correlates with neurological symptoms in a dog with spontaneous astrocytoma treated by gene and vaccine therapy. *Vaccine* 2010;28(19):3371-3378.

QUALE APPROCCIO...

Il movimento di maneggio nel gatto



■ Alberto Cauduro, DMV

Associazione Professionale Neurovet, Legnano, Milano, Italia

Si è laureato presso la Facoltà di Medicina Veterinaria dell'Università degli Studi di Milano nel 2003. Ha frequentato e partecipa tuttora a giornate dedicate alla neurologia veterinaria e a corsi di aggiornamento, sia nazionali che internazionali, anche in qualità di relatore. È autore e co-autore di pubblicazioni internazionali. Dal 2008 è socio fondatore della clinica veterinaria Neurovet, struttura di riferimento dedicata alla neurologia veterinaria, in cui sono disponibili esami elettrodiagnostici, diagnostica d'immagine avanzata e neurochirurgia spinale e intracranica. Sta svolgendo un Non-Conforming Residency Training Programme [ECVN].



■ Paolo Favole, DMV

Associazione Professionale Neurovet, Legnano, Milano, Italia

Si è laureato con lode presso l'Università Statale di Milano nel 1993. Si è sempre occupato di ortopedia, traumatologia, neurologia e neurochirurgia effettuando stage formativi in Italia e all'estero. Dal 2008 è Direttore Sanitario del centro Neurovet a Legnano (MI). Il suo attuale campo di interesse riguarda soprattutto la chirurgia intracranica e la neurochirurgia oncologica.

PUNTI CHIAVE

- Per movimento di maneggio si intende un'alterazione dell'andatura per cui il paziente appare incapace di procedere lungo una linea dritta e percorre invece traiettorie circolari.
- Il movimento di maneggio rappresenta un segno clinico molto importante per effettuare la neurolocalizzazione della lesione; in particolare suggerisce un coinvolgimento dell'encefalo anteriore.
- La neurolocalizzazione è un passaggio di fondamentale importanza nell'approccio al paziente neurologico e permette al clinico di formulare una serie di diagnosi differenziali sulla base del distretto neuroanatomico coinvolto.
- La visita neurologica in medicina felina talvolta si riduce solo a poche manualità consentite dal paziente; sia per il suo temperamento, sia per fattori di altra natura come stati di dolore o stress.

■ Introduzione

Lo scopo della visita neurologica in medicina veterinaria è quello di rispondere a quattro domande ben precise:

- Il paziente che sto visitando ha un problema neurologico?
- Dove lo ha?
- Quali sono le mie diagnosi differenziali?
- Quali accertamenti diagnostici devo eseguire per confermare le mie supposizioni?

Il primo obiettivo della nostra visita è quello di stabilire se ci troviamo effettivamente di fronte a un disturbo di natura neurologica. Una volta stabilito ciò, il secondo passo è quello di individuare la sede neuroanatomica coinvolta dal processo patologico sulla base dei segni clinici riscontrati; questa importante valutazione clinica prende il nome di neurolocalizzazione (1).

■ Patologia

Un problema neurologico può coinvolgere il sistema nervoso centrale (SNC) composto da encefalo e midollo spinale e/o il sistema nervoso periferico (SNP) costituito da muscoli e nervi. A sua volta il SNC viene suddiviso in:

- Encefalo anteriore e posteriore
- Midollo spinale diviso nei distretti cervicale (C1-C5),

cervico-toracico (C6-T2), toraco-lombare (T3-L3) ed infine lombo-sacrale (L3-S3) (2).

La neurolocalizzazione è un passaggio di fondamentale importanza nell'approccio al paziente neurologico e permette al clinico di formulare una serie di diagnosi differenziali sulla base del distretto neuroanatomico coinvolto, sui segni clinici e sulla loro eventuale progressione. Alcune patologie neurologiche possono colpire più distretti contemporaneamente e in questo caso si parla di sindromi multifocali. Per effettuare una corretta neurolocalizzazione occorre valutare i segni clinici nel loro insieme e in particolare valutare stato del sensorio, andatura, esame dei nervi cranici, reazioni posturali ed esame dei riflessi spinali. Nonostante vengano effettuate routinariamente, si tratta spesso di procedure di difficile interpretazione che possono nascondere insidie e trappole diagnostiche. Inoltre, soprattutto in medicina felina, abbiamo spesso a che fare con soggetti poco collaborativi e la visita neurologica talvolta si riduce solo a poche manualità consentite dal paziente sia per il suo temperamento sia per fattori di altra natura come stati di dolore o stress. La neurolocalizzazione rappresenta tuttavia un concetto di tale importanza da richiedere una trattazione molto più approfondita che esula dallo scopo di questo lavoro. Qui di seguito ci concentreremo sul fenomeno del movimento di maneggio e sull'approccio corretto per un gatto che presenta segni clinici.

Per movimento di maneggio si intende un'alterazione dell'andatura per cui il paziente appare incapace di procedere lungo una linea dritta e percorre invece traiettorie circolari, generalmente ad ampio raggio. Tale condizione patologica potrebbe essere accompagnata da altri sintomi neurologici come per esempio premere la testa contro gli oggetti. Questo atteggiamento si riconosce quando il paziente incontrando un ostacolo invece di aggirarlo tende a fermarsi spingendovi la testa contro finché tale ostacolo non viene rimosso lasciandolo libero di procedere. Quest'ultimo atteggiamento è più frequente nel cane mentre è difficilmente riconoscibile nel gatto. Il movimento di maneggio rappresenta un segno clinico molto importante per effettuare la neurolocalizzazione della lesione; in particolare suggerisce un coinvolgimento del prosencefalo. Quando si parla di encefalo anteriore (prosencefalo) ci si riferisce a ciò che è posto rostralmente al tentorio: emisferi cerebrali e diencefalo. In particolare il nucleo caudato che è coinvolto nel controllo dei movimenti volontari, è spesso interessato negli animali con movimento di maneggio. Questa localizzazione non è solo prettamente anatomica ma anche e

soprattutto funzionale; infatti dal momento che, specialmente nel gatto, diventa difficile distinguere il coinvolgimento di una struttura anatomica ben precisa dell'encefalo anteriore, è preferibile interpretare il segno clinico da un punto di vista neurofunzionale. In tal senso il movimento di maneggio è un segno molto utile dal momento che di frequente è ipsilaterale alla lesione; tuttavia, dal momento che talvolta può essere associato a una lesione controlaterale non può essere considerato come un segno univoco.

Oltre al movimento di maneggio e alla pressione della testa contro gli oggetti, fenomeni già descritti, altri segni clinici tipicamente riconducibili all'encefalo anteriore sono di seguito descritti (in ordine di probabilità di comparsa):

- Deficit di visione, che richiede però in prima battuta di escludere la presenza di eventuali patologie prettamente a carico dell'occhio. Tali deficit possono essere difficilmente riconoscibili e possono variare da ipovisione fino a completa cecità.
- Le alterazioni dello stato mentale, a differenza di quanto succede in medicina umana, sono spesso secondarie ad alterazioni patologiche diffuse dell'encefalo anteriore. Tali cambiamenti possono manifestarsi in modo acuto o talvolta insorgere con un andamento subdolo e graduale non facilmente riconoscibile. Gli atteggiamenti più comunemente riconosciuti sono apatia, depressione del sensorio, stato stuporoso fino allo stato comatoso.
- Altri sintomi riferibili all'encefalo anteriore sono le crisi epilettiche, i tremori a riposo, alterazioni delle reazioni posturali in particolare al bipede controlaterale alla lesione.

Ovviamente risulta impossibile, a differenza di ciò che accade in medicina umana, riconoscere alterazioni funzionali della corteccia cerebrale come difficoltà di linguaggio, udito, pensiero, scrittura che possono aiutare nella localizzazione topografica della patologia in corso.

■ Esami diagnostici e diagnosi differenziali

L'approccio al movimento di maneggio nel gatto deve avere l'obiettivo di riconoscere la patologia sottostante, impostando un adeguato iter diagnostico. Il primo passo è quello di escludere patologie secondarie a carico di altri organi mediante l'esecuzione di approfondimenti diagnostici quali esami ematobiochimici ematologici, radiografie

del torace, eventuale ecografia addominale e valutazione cardiologica, anche in previsione di eventuali accertamenti specifici in anestesia generale come la risonanza magnetica (RM), l'esame del liquido cefalorachidiano (CSF) e l'esecuzione di un esame elettroencefalografico.

In neurologia le possibili diagnosi differenziali sono suddivise in diverse categorie identificate dall'acronimo VITAMIND:

- Vascolare
- Infettivo-Infiammatorio
- Traumatico
- Anomalie
- Metabolico
- Idiopatico
- Neoplastico
- Degenerativo.

Di seguito verranno trattate le principali patologie che possono coinvolgere l'encefalo anteriore nel gatto in modo sintetico e riassuntivo, mentre per una trattazione più approfondita si rimanda a testi specifici.

Patologie vascolari

I metodi diagnostici più all'avanguardia ed in particolare la risonanza magnetica permettono di riconoscere patologie vascolari cerebrali che non venivano diagnosticate fino a qualche anno fa (3). Tali patologie possono essere secondarie ad eventi di tipo ischemico, infartuale od emorragico.

Un evento ischemico può avere carattere focale o diffuso. Le cause di ischemia cerebrale focale sono secondarie a un restringimento od all'ostruzione di un vaso arterioso e conseguente ipoperfusione del parenchima da esso vascolarizzato. Tali eventi ischemici vengono riconosciuti mediante l'esecuzione di sequenze appropriate durante l'esame RM in grado di individuare la localizzazione della lesione. Un problema cerebrale diffuso invece può essere secondario ad un'ipoperfusione generalizzata e può essere più difficile da riconoscere in quanto non ha un quadro patognomonico tipico in RM e spesso è diagnosticato mediante una valutazione clinica indiretta. Nel descrivere i problemi vascolari che possano causare movimento di maneggio non verrà in questa sede preso in considerazione il grosso capitolo delle neuromiopatie ischemiche del gatto, secondarie ad ostruzioni vascolari periferiche come nel caso per esempio di trombosi delle vene iliache. Per tale trattamento si rimanda a testi più specifici.

Patologie infettivo-infiammatorie

Le affezioni infiammatorie a carico del sistema nervoso centrale nel gatto ed in particolare a carico dell'encefalo possono essere secondarie a diversi agenti eziologici di origine virale, protozoria, batterica e prionica (4). Per tali patologie viene spesso descritta una neurolocalizzazione multifocale, con coinvolgimento di più regioni encefaliche e con segni clinici riferibili sia all'encefalo anteriore che posteriore. Seppur questo sia generalmente vero, tuttavia, localizzazioni focali per esempio a carattere granulomatoso possono dare origine a segni clinici più specifici.

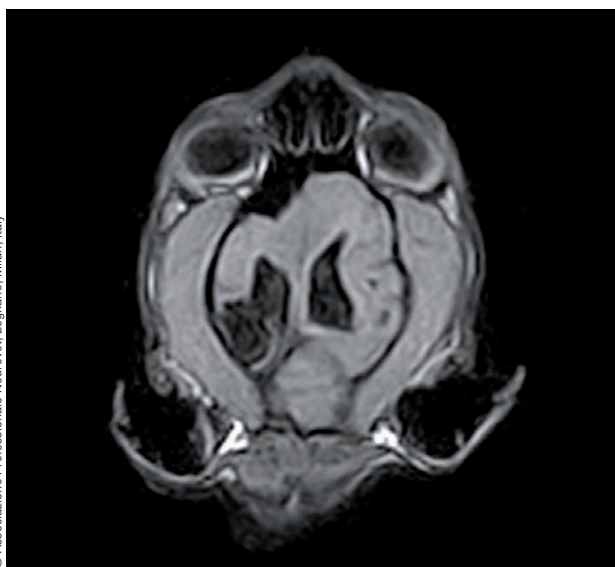
Le principali patologie infettive di origine virale nel gatto con localizzazione al SNC sono: la peritonite infettiva (FIP), la leucemia felina (FeLv), l'encefalite da immunodeficienza virale felina (FIV). Rimangono poi svariate possibilità di contagio con agenti virali di vario tipo dove di frequente non si arriva ad una diagnosi eziologica corretta in vita e talvolta anche dopo l'esame autoptico (5, 6).

Il principale agente protozario è *Toxoplasma gondii* ma è spesso sovradiagnosticato mediante l'utilizzo di esami sierologici in assenza di correlazione clinica o senza condurre altre indagini diagnostiche.

Le patologie di origine batterica sono invece sottovalutate e talvolta sottodiagnosticate; tuttavia frequenti report hanno descritto casi clinici in cui infezioni a carico del sistema nervoso centrale (encefalo) determinano la formazione di ascessi per esempio per contaminazione diretta post traumatica o da morso (7). Sono descritti inoltre casi di meningo-encefalite di origine otogenica, ovvero in partenza da gravi infezioni batteriche a carico dell'orecchio medio ed interno (8).

Trauma cranico

Il trauma cranico è una patologia piuttosto frequente nei nostri animali d'affezione, ed in particolare nei gatti che hanno accesso frequentemente all'ambiente esterno. Le cause di trauma cranico sono molteplici come incidenti automobilistici, cadute, morsi, calci e ferite penetranti. La diagnosi si esegue in base all'anamnesi ed eventualmente tramite il riconoscimento di ferite esterne del cranio, e va confermata con indagini diagnostiche più approfondite. In particolare in fase acuta l'esame tomografico computerizzato (TC) può essere preferibile rispetto alla risonanza magnetica. La TC infatti permette di riconoscere precocemente e con maggior dettaglio fratture della scatola cranica ed emorragie (in fase acuta) con tempi di esecuzione ed anestesiológicos ridotti rispetto ad un esame RM (**Figure 1 e 2**).



© Associazione Professionale Neurovet. Legnano, Milan, Italy

Figura 1. Immagine T3D T1 pesata, nel piano dorsale dell'encefalo di un gatto maschio di 9 mesi di cui è riportato in anamnesi un trauma cranico. Si presentano fratture multiple del calvario a destra (ossa frontale, temporale, parietale) con conseguente asimmetria delle strutture pari. Si associa un difetto di sostanza cerebrale a tutto spessore a livello del lobo temporo-occipitale destro che permette una comunicazione diretta dei due distretti liquorali sub-aracnoideo e ventricolare (porencefalia secondaria post-traumatica).

Tuttavia, anche se l'esecuzione delle indagini diagnostiche ha un ruolo estremamente importante in caso di trauma cranico, bisogna ricordare l'importanza della gestione del paziente traumatizzato, per evitare o ridurre al minimo l'isorgenza di un danno secondario come avviene anche nei traumi spinali. Il danno secondario è infatti caratterizzato da una cascata di eventi concatenati che possono portare ad una prognosi infausta e riservata se non correttamente trattati precocemente. In particolare riveste un ruolo fondamentale tenere sotto controllo la pressione intracranica e garantire un'adeguata perfusione cerebrale. Vista la complessità dell'argomento, per una trattazione più approfondita si rimanda a testi più specifici (9-11).

Anomalie

In questo ampio capitolo sono prese in considerazione patologie malformative o disordini dell'accrescimento su base congenita o ereditaria. Le principali malformazioni a carico dell'encefalo, esclusa l'assenza di regioni neuroanatomiche per agenesia o disordini nell'embriogenesi, sono a carico del sistema ventricolare. L'idrocefalo (dilatazione del sistema ventricolare) può essere la causa di sintomi riconducibili all'encefalo anteriore che possono

manifestarsi con un andamento variabile ed altalenante a seconda che alla base ci sia una causa primaria (malformazione) o una causa secondaria che ne determina un'evoluzione clinica e prognostica differente. In particolare occlusioni del sistema ventricolare per patologie infiammatorie, neoplastiche o malformative possono essere alla base di un idrocefalo cosiddetto "iperteso" che può avere anche un'evoluzione progressiva a differenza di quanto viene spesso immaginato.

Disordini metabolici

I disordini metabolici nei piccoli animali ed in particolare in medicina felina, rappresentano una parte importante delle patologie a carico del sistema nervoso centrale, comprendendo una moltitudine di condizioni che possono essere secondarie a disordini elettrolitici, disordini endocrini o patologie d'organo. Tali disordini possono presentarsi con un'estrema variabilità di sintomi tra cui anche il movimento di maneggio. In questo senso le patologie di maggior interesse e probabilmente di maggior riscontro nella pratica clinica sono l'encefalopatia epatica (HE) e l'encefalopatia uremica (UE). Da non sottovalutare in medicina felina in pazienti con movimento di maneggio anche l'ipertiroidismo. A seguito di una disfunzione epatica, con alterazioni nel ciclo dell'urea, si viene a determinare la presenza di sostanze "tossiche" endogene di varia natura come lo ione ammonio, aminoacidi (tirosina, triptofano), acidi grassi a catena corta, mercaptani e varie amine biogene che sono responsabili di una sofferenza cerebrale principalmente a carico delle cellule gliali astrocitarie che svolgono un ruolo patogenetico determinate (12). A questa condizione si associano spesso alterazioni dell'osmolarità, che possono condurre secondariamente a un aumento repentino della pressione intracranica (ICP) ed essere quindi la causa di un rapido deterioramento clinico.

In modo simile si comporta l'organismo in caso di sindrome uremica in cui svolgono un ruolo patogenetico importante diversi fattori come aumento dei livelli di calcio nel parenchima cerebrale, aumento dei livelli dell'ormone paratideo, alterazioni elettrolitiche, osmolari e dell'equilibrio acido-basico, ipossia cerebrale. L'ipertiroidismo nel gatto può manifestarsi con sintomi clinici differenti come anteropulsione, movimento di maneggio, crisi epilettiche (13).

Di più recente acquisizione nel gatto invece è un gruppo di disordini metabolici (organici acidurias) che causano encefalopatia (12). Questi disordini possono essere secondari a diverse condizioni patologiche, ma in particolare

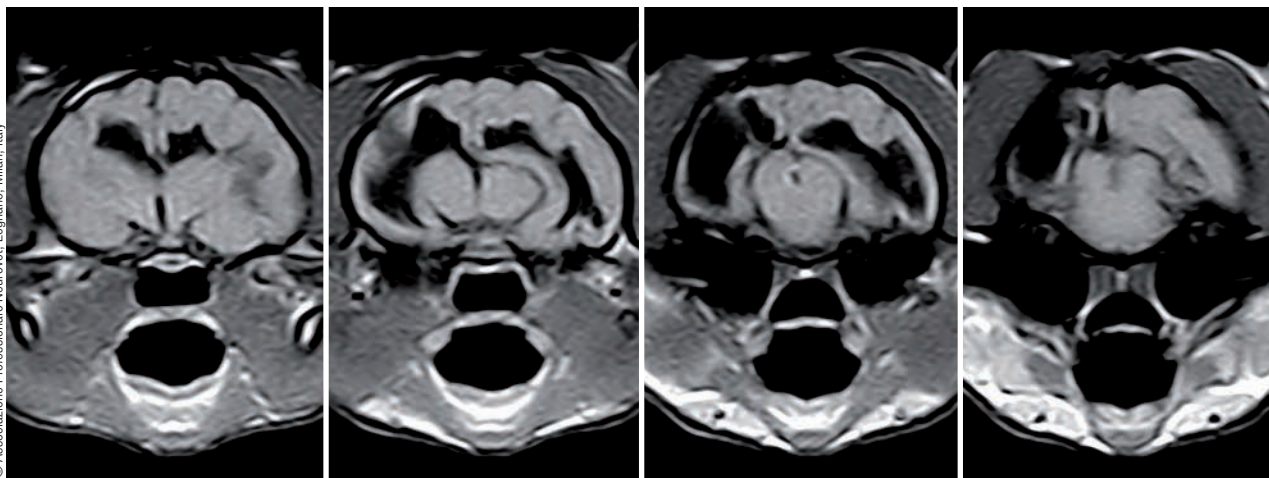


Figura 2. Immagini T3D T1 pesate, nel piano trasversale (4 slices consecutive) dello stesso paziente di cui in *Figura 1*. Perdita di sostanza cerebrale e confermata assenza di soluzione di continuità tra spazio ventricolare e spazio sub-aracnoideo (regione temporo-occipitale).

sono imputabili ad alterazioni nel metabolismo delle vitamine del gruppo B che svolgono un ruolo importante soprattutto nel ciclo di Krebs. E' bene ricordare che le patologie metaboliche, in particolare in medicina felina, presentano sintomi spesso aspecifici ed imprevedibili e pertanto si suggerisce di eseguire sempre un profilo biochimico il più esteso possibile al fine di avere il maggior numero di informazioni disponibili

Patologie ad eziologia idiopatica

I recenti progressi dei mezzi diagnostici ed in particolare l'utilizzo della risonanza magnetica, stanno riducendo notevolmente la percentuale di patologie ad eziologia sconosciuta e stanno offrendo la possibilità di migliorare il fattore prognostico nei nostri pazienti. Nonostante ciò, in medicina felina ed in particolare in neurologia purtroppo ancora diverse condizioni patologiche non hanno un'adeguata spiegazione eziopatogenetica.

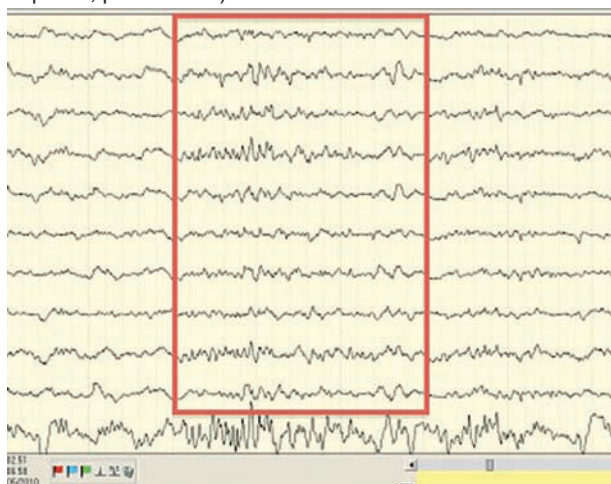
Tra queste quelle che coinvolgono l'encefalo anteriore nel gatto sono la necrosi dell'ippocampo e l'epilessia primaria (14-15). Questi disordini patologici tuttavia difficilmente sono la causa di segni clinici come il movimento di maneggio, ma è decisamente più probabile che determinino l'insorgenza di crisi epilettiche (seizure). Nella nostra pratica clinica questi pazienti hanno la possibilità di eseguire un tracciato elettroencefalografico (EEG) (*Figura 3*), metodica da tempo utilizzata in medicina umana che presenta ancora qualche difficoltà di esecuzione e di interpretazione in medicina felina, ma che può essere utilizzata in modo complementare nel caratterizzare disordini dell'encefalo anteriore.

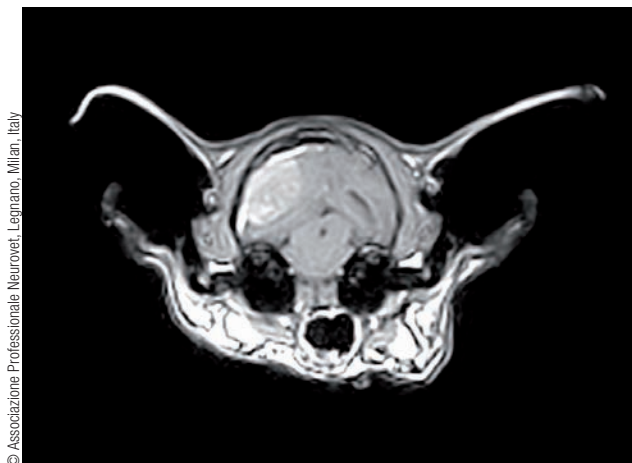
Patologie neoplastiche con coinvolgimento encefalico

Le neoplasie a carico del SNC rappresentano un'importante diagnosi differenziale nelle patologie con coinvolgimento cerebrale (16). I progressi nella diagnostica e il miglioramento dell'aspettativa di vita media dei nostri pazienti hanno incrementato la frequenza di report e articoli in bibliografia, da cui si può trarre la seguente classificazione:

- Neoplasie primarie che coinvolgono ed originano direttamente nel SNC.
- Neoplasie secondarie che originano in altre sedi e metastatizzano successivamente al SNC.

Figura 3. Elettroencefalogramma (EEG) in paziente in crisi convulsiva. Si riconosce attività parossistica continua (treni di punte, punte-onda) diffusa ai due emisferi cerebrali.



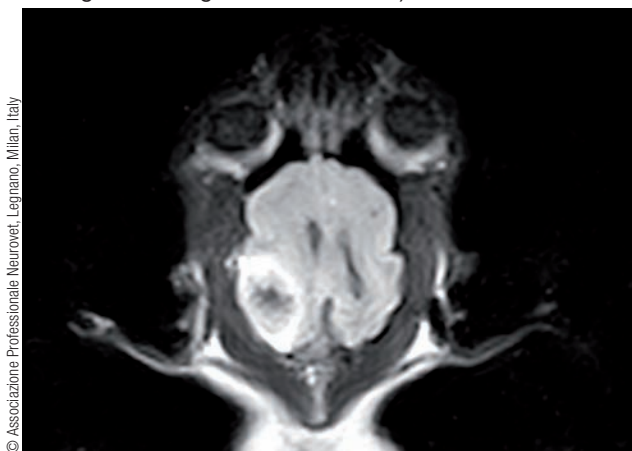


© Associazione Professionale Neurovet. Legnano, Milano, Italy

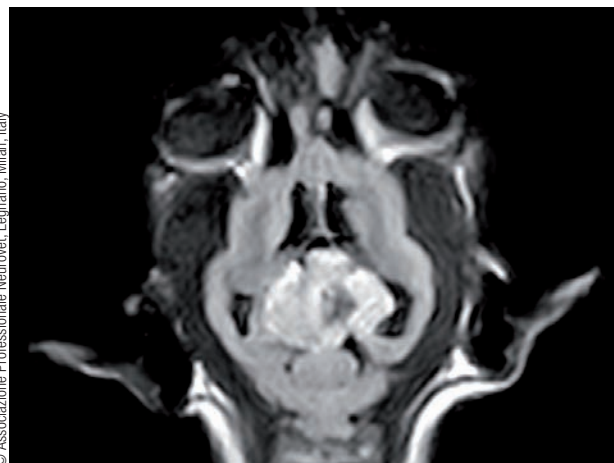
Figura 4. Immagini T3D T1 pesate, nel piano trasversale di un gatto maschio di 13 anni. Si nota una neoformazione extrassiale, di forma ovalare, posta in regione temporo-occipitale destra, con ampia base di appoggio sul rivestimento meningeo (dural tail), che capta contrasto in modo marcato. Si notano iperostosi della teca cranica soprastante la lesione, deviazione paramediana sinistra della falce cerebrale e compressione del ventricolo laterale destro.

Un'ulteriore classificazione, da un punto di vista più prettamente diagnostico, suddivide le lesioni in extrassiali (con origine da strutture esterne al parenchima cerebrale, **Figura 4 e 5**), oppure intrassiali (che originano all'interno del parenchima cerebrale) (**Figura 6**). I tumori extra-assiali tipici includono neoplasie a carico della scatola cranica (esempio osteosarcoma), in origine dalle cavità nasali (esempio carcinomi o neuroblastomi) o che originano dalla meningi come i meningiomi che sono rappresentati in maniera significativa rispetto ad altre neoplasie. Le neoplasie intrassiali più frequenti sono il linfoma, che può

Figura 5. Immagine T3D T1 pesata, nel piano dorsale del paziente, di cui alla **Figura 4**. Si nota un aspetto eterogeneo e marcato, con avanzamento prevalentemente periferico a carico della neoformazione che presenta un core non captante (esame istopatologico dopo escissione chirurgica: meningioma transizionale).



© Associazione Professionale Neurovet. Legnano, Milano, Italy



© Associazione Professionale Neurovet. Legnano, Milano, Italy

Figura 6. Immagine HR-Flair nel piano dorsale dell'encefalo di un gatto maschio di 5 anni. Si evidenzia una neoformazione occupante spazio di forma rotondeggiante, a livello della regione talamica, caratterizzata da eterogenea captazione di contrasto e invasione della cavità ventricolare. Si rileva infine l'accumulo di materiale fluido nelle cavità nasali a sinistra, in prossimità della lamina cribrosa etmoidale.

essere anche l'espressione di una variabile della FeLv. Altre sono le neoplasie intrassiali descritte come gli astrocitomi, gli oligodendrogliomi, ecc. (17). La classificazione può anche supportare la prognosi, ad esempio alcuni meningiomi possono essere rimossi chirurgicamente ed avere prognosi positiva.

Patologie degenerative

La classificazione delle patologie degenerative non è di facile esecuzione così come talvolta la loro diagnosi. Spesso tali patologie si manifestano su base ereditaria e mostrano familiarità e specificità di razza. Alla luce di tali caratteristiche, spesso colpiscono pazienti giovani (anche sotto l'anno di età) ed hanno un andamento progressivo scarsamente rispondente o non rispondente a nessun trattamento medico. Recentemente sono state descritte diverse patologie riconducibili a disordini enzimatici "da accumulo" (storage disease) alle quali sono state ricondotte particolari caratteristiche anatomiche.

Le principali patologie degenerative intracraniche possono essere molto selettive e colpire distintamente la sostanza bianca o la sostanza grigia dell'encefalo o del cervelletto. Questo comunque non permette il riconoscimento di segni clinici sempre molto specifici ma un buon esame neurologico può aiutare nel localizzare le strutture neuroanatomiche principalmente coinvolte. Il movimento di maneggio in questi pazienti può essere anche l'unico segno riscontrabile. Le variabilità e la sporadicità di tali patologie ci obbliga a rimandare la loro discussione a

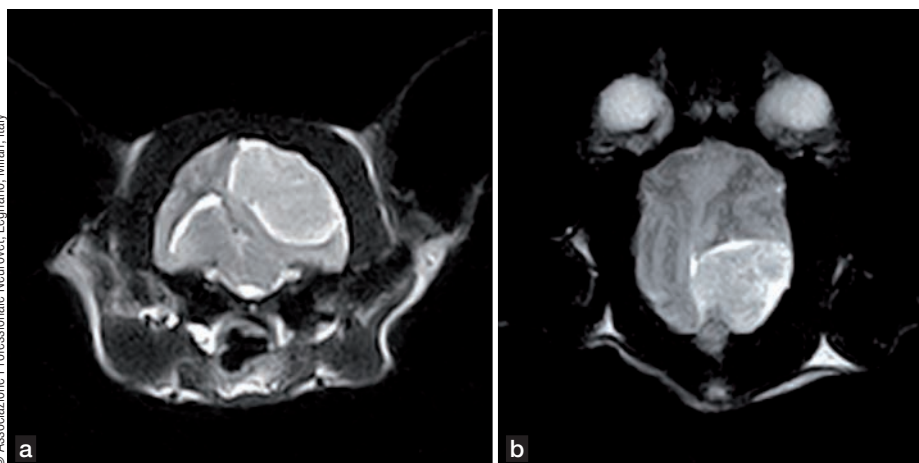


Figura 7. La risonanza magnetica è fondamentale quando si tratta di movimento di maneggio nel gatto. Essa non soltanto facilita diagnosi e prognosi ma consente considerazioni sulle diverse opzioni per il trattamento. Nella foto è visibile la sequenza T2 pesata, in sezione trasversa (a) e in sezione dorsale (b); si evidenzia una neoformazione iperintensa extrassiale a margini ben definiti che determina compressione del parenchima cerebrale e marcato effetto massa.

testi più specifici. La loro diagnosi può essere eseguita prendendo in considerazione tutti i fattori, dal segnalamento, all'anamnesi, visita clinica, esami di laboratorio, risonanza magnetica ed esame del liquido cefalorachidiano. La prognosi per questi pazienti, purtroppo ad oggi è solitamente infausta. Tuttavia nella stragrande maggioranza di questi casi la diagnosi resta di sospetto e solo l'esame necroscopico (tranne in rare eccezioni) permetterà una diagnosi definitiva.

■ Conclusioni

Ora proviamo a rispondere alla domanda iniziale: Come si deve approcciare il movimento di maneggio nel gatto? Semplicemente come bisognerebbe approcciare qualsiasi patologia con coinvolgimento cerebrale dal momento che il movimento di maneggio, come descritto, è un sintomo

aspecifico, non patognomonico ne tantomeno prognostico, ma solo indicativo per localizzare un disordine a carico dell'encefalo anteriore. Pertanto è consigliabile, dopo un'attenta valutazione clinica, proporre un adeguato iter diagnostico che preveda in prima istanza l'esecuzione di una serie di accertamenti di base (esami ematobiochimici ed emocromocitometrico, esame delle urine, radiografie del torace e dell'addome ed eventuali accertamenti sierologici di rapida acquisizione ambulatoriale delle principali e più probabili patologie infettive come la FIV e FeLV). A questo punto è lecito proporre una valutazione clinica neurologica ed eventualmente accertamenti diagnostici più approfonditi in anestesia generale come per esempio la risonanza magnetica e l'esame del liquido cefalorachidiano allo scopo di stabilire il protocollo terapeutico più indicato e favorire il quadro prognostico (**Figura 7**).

Riferimenti

- DeLahunta A. Neurological examination. In: K.G. Braund. Clinical Neurology in Small Animals – Localization, Diagnosis and Treatment. International Veterinary Information Science (www.ivis.org), Ithaca, New York, USA, 2001. A3201.1001.
- DeLahunta A, Glass E. Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology. 3rd Ed. St Louis Missouri, Saunders Elsevier 2009. Ch. 20:487-501.
- Benigni L, Lamb C. Comparison of fluid-attenuated inversion recovery and T2-weighted magnetic resonance images in dogs and cats with suspected brain disease. *Vet Rad & Ultr* 2005;4:287-292.
- Pfohl JC, Dewey CW. Intracranial *Toxoplasma gondii* granuloma in a cat. *J Feline Med Surg* 2005;7:368-374.
- Iulini B, Cantile C, Mandara T, et al. Neuropathology of Italian cats in feline spongiform encephalopathy surveillance. *Vet Pathol* 2008;45:626-633.
- Karnik K, Reichle JK, Fischetti AJ, et al. Computed tomographic findings of fungal rhinitis and sinusitis in cats. *Vet Rad & Ultr* 2009;50:65-68.
- Costanzo C, Garosi LS, Glass EN, et al. Brain abscess in seven cats due to a bite wound: MRI findings, surgical management and outcome. *J Feline Med Surg* 2011;13(9):672-680.
- Sturges BK, Dickinson PJ, Kortz GD, et al. Clinical signs, magnetic resonance imaging features, and outcome after surgical and medical treatment of otogenic intracranial infection in 11 cats and 4 dogs. *J Vet Intern Med* 2006;20(3):648-656.
- Dewey CW. Emergency management of the head trauma patient. Principles and practice. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2000;30(1):207-225.
- Sande A, West C. Traumatic brain injury: A review of pathophysiology and management. *J Vet Emerg Crit Care* 2010;20(2):177-190.
- Harrington MLI, Bagley RS, Moore MP, et al. Effect of craniectomy, durotomy, and wound closure on intracranial pressure in healthy cats. *Am J Vet Res* 1996;57(11):1659-1661.
- O'Brien DP, Packer RA. Metabolic encephalopathy: organic acidurias. In: August JR (ed). Consultations in Feline Internal Medicine. 1st Ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2010;595-601.
- Tyson R, Graham JP, Bermingham E, et al. Dynamic computed tomography of the normal feline hypophysis (glandula pituitaria). *Vet Rad & Ultr* 2005;46:33-38.
- Brini E, Gandini G, Crescio I, et al. Necrosis of hippocampus and piriform lobe: clinical and neuropathological findings in two Italian cats. *J Feline Med Surg* 2004;6:377-381.
- Schmied O, Scharf G, Hilbe M, et al. Magnetic resonance imaging of feline hippocampal necrosis. *Vet Rad & Ultr* 2008;4:343-349.
- Tomek A, Cizinauskas S, Doherr M, et al. Intracranial neoplasia in 61 cats: localization, tumor types and seizure patterns. *J Feline Med Surg* 2006;8:243-253.
- Forterre F, Tomek A, Konar M, et al. Multiple meningiomas: clinical, radiological, surgical, and pathological findings with outcome in four cats. *J Feline Med Surg* 2007;9:36-43.

La sindrome vestibolare nel cane



■ **Thomas Flegel**, PD, Dr. vet. med., MVSci, Dipl. ECVN, Dipl. ACVIM (Neurologia)
Dipartimento di Medicina dei Piccoli Animali, Università di Lipsia, Germania

Il Dr. Flegel ha studiato alla Humboldt Universität di Berlino dove si è laureato nel 1992. Ha lavorato come clinico nei Dipartimenti di Medicina Interna Veterinaria e Chirurgia Veterinaria della stessa università per sei anni, prima di intraprendere un internato in neurologia veterinaria presso la North Carolina State University. In seguito ha seguito una residenza in neurologia e neurochirurgia presso la Ohio State University. Dal 2002 è stato direttore di Neurologia e neurochirurgia presso il Dipartimento di Medicina dei Piccoli Animali dell'Università di Lipsia.

■ Introduzione

Le insufficienze del sistema vestibolare sono tra le presentazioni neurologiche più frequenti nella pratica dei piccoli animali. Esse possono essere considerate clinicamente gratificanti, perché la perdita della funzione neurologica produce segni clinici classici, e il riconoscimento iniziale della maggior parte dei disturbi vestibolari non pone di solito grosse difficoltà. Il passo successivo, e forse il più importante, è localizzare con precisione la malattia nel sistema vestibolare e valutare se la lesione sia periferica (nell'orecchio interno) o centrale (nel cervello) può essere una sfida. Tuttavia, la localizzazione precisa è fondamentale perché influisce su tutte le successive decisioni in materia di diagnosi, prognosi e terapia, e la questione chiave nella

“neurologia vestibolare” resta quindi sempre la stessa: orecchio o cervello? La risposta è di fondamentale importanza per il paziente, e questo articolo si propone di consentire al lettore di riconoscere la malattia vestibolare, per distinguere le sindromi periferiche da quelle centrali nell'ambito clinico, e considerare le diagnosi differenziali per i disturbi del sistema vestibolare periferico. La malattia vestibolare centrale non sarà discussa in profondità, poiché una volta riconosciuto questo disturbo è solitamente necessario inviare il paziente a un centro specializzato per la diagnostica per immagini RM e l'analisi del liquido cerebrospinale.

■ Struttura e funzione

Il sistema vestibolare include componenti periferiche e centrali. La sezione periferica è costituita da un organo recettore nell'orecchio interno e dal nervo vestibolare. La sezione centrale, che elabora le informazioni provenienti dall'orecchio interno, è formata dai nuclei vestibolari nel tronco cerebrale e da alcune regioni all'interno del cervelletto (lobo flocculonodulare e nucleo fastigiale). Parte del cervelletto (il cervelletto vestibolare) tende ad avere un'influenza inibitoria sul sistema vestibolare, un punto importante quando si considerano le alterazioni patologiche implicate nella malattia vestibolare.

Queste aree cerebrali sono collegate attraverso varie vie destinate ai loro organi effettori, ovvero i muscoli estrinseci dell'occhio e la muscolatura del collo e degli arti e consentono al sistema vestibolare di adempiere alle seguenti funzioni:

- Rispondere agli effetti della gravità
- Mantenere l'equilibrio durante il movimento o il trasferimento del carico
- Coordinare i movimenti della testa e degli occhi

Due scenari permettono di considerare la fisiologia del sistema vestibolare e facilitano la comprensione del processo fisiopatologico:

PUNTI CHIAVE

- I segni tipici di un disturbo del sistema vestibolare sono atassia generalizzata, nistagmo, inclinazione della testa e movimenti di maneggio.
- Il clinico deve determinare se sia coinvolta la sezione periferica (orecchio) o quella centrale (cervello) del sistema vestibolare, poiché questo aspetto è fondamentale per tutte le successive decisioni diagnostiche e terapeutiche.
- Una combinazione di sintomi vestibolari e paralisi unilaterale del nervo facciale e/o sindrome di Horner, senza altri deficit neurologici, indica sempre una malattia dell'orecchio medio o di quello interno.
- Il nistagmo verticale indica quasi sempre un disturbo vestibolare centrale.
- La malattia vestibolare periferica può essere diagnosticata e trattata da un veterinario non specializzato. I pazienti richiedono il consulto presso uno specialista per ulteriori procedure di diagnostica per immagini solo in caso d'insuccesso della terapia iniziale.

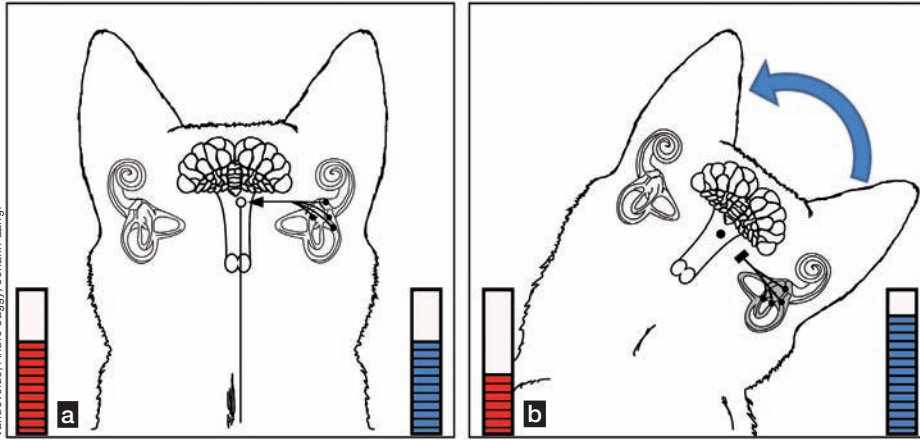


Figura 1. Diagramma schematico della reazione del sistema vestibolare ai mutamenti di posizione della testa in un animale normale. **(a)** Quando la testa è dritta, il sistema vestibolare riceve una quantità pari di segnali d'ingresso da entrambi gli orecchi interni. **(b)** Quando l'animale inclina la testa, il sistema vestibolare riceve relativamente più segnali d'ingresso dal lato più declive. Il cervello percepisce questa situazione e risponde ruotando di conseguenza la testa.

- Mantenimento dell'equilibrio: i sistemi vestibolari destro e sinistro mandano continuamente impulsi al cervello. Se l'animale è in piedi con la testa dritta e le zampe tutte sullo stesso piano, la frequenza degli impulsi da entrambi i lati è uguale. Tuttavia, se la testa (o l'intero corpo) è inclinata su di un lato, allora la frequenza degli impulsi provenienti dal lato più declive aumenta, per cui il cervello riceve più segnali d'ingresso da questo lato. In base alla differenza nei segnali d'ingresso, il cervello riconosce l'inclinazione e risponde raddrizzando il corpo, cioè verso il lato da cui arrivano meno segnali d'ingresso (**Figura 1**).

- Coordinamento del movimento della testa e degli occhi: per garantire che l'animale percepisca tutti i dettagli dell'ambiente circostante durante i movimenti della testa, è necessario che i movimenti dei muscoli estrinseci dell'occhio siano coordinati. Se gli occhi seguissero ogni movimento della testa, il cervello non riuscirebbe a elaborare l'enorme numero di immagini generate, e questo produrrebbe un'immagine visiva sfocata (simile a quella osservata dal finestrino di un treno in corsa). La soluzione del corpo per questo problema è la seguente: se la testa si muove da un lato, gli occhi non la seguono immediatamente, ma piuttosto fissano brevemente un'immagine che viene "registrata" ed elaborata, dopo di che gli occhi compiono un movimento rapido per "recuperare" la testa. Questo fenomeno si ripete, se necessario, e gli occhi si fermano spesso per riprendere singole "immagini" prima di scattare per seguire la testa. In questo modo si formano "singole impressioni", che possono essere elaborate dal cervello. Questi movimenti oculari discreti, a scatto, sono noti come nistagmo fisiologico, e possono essere analizzati muovendo la testa del paziente mentre l'animale è fermo. Gli animali di taglia inferiore possono essere sollevati e fatti ruotare rapidamente a destra e sinistra di fronte l'esaminatore, al fine di osservare la risposta. Quindi, i termini della questione sono:

come fa il cervello a sapere che l'animale ha spostato la testa di lato? Anche in questo caso vale il principio della differenza nei segnali d'ingresso provenienti dall'orecchio interno sinistro e destro. Se l'animale sposta la testa a sinistra, l'orecchio interno sinistro viene stimolato e aumenta la frequenza degli impulsi rispetto al lato destro. Questo permette al cervello di riconoscere che la testa si sta muovendo verso sinistra, e questo avvia il movimento ritmico degli occhi nella stessa direzione, con la fase di scatto rapido verso il lato con maggiore quantità di segnali d'ingresso e lontano dal lato con quantità inferiore.

■ Insufficienza del sistema vestibolare

I sintomi clinici di una lesione del sistema vestibolare, a prescindere dal fatto che abbia origine periferica o centrale, sono i seguenti:

- Atassia generalizzata
- Nistagmo
- Inclinazione della testa
- Movimento di maneggio
- Caduta di lato ± rotolamento

L'atassia vestibolare, a differenza dell'atassia causata da una malattia spinale, è caratterizzata da un'andatura con base ampia. Questo tipo di atassia è spesso accentuato su un lato, nel qual caso l'animale può fare dei balzi laterali per stabilizzarsi. Talvolta, l'atassia diventa così pronunciata che l'animale è incapace di deambulare e cade lateralmente non appena cerca di fare un passo. In casi estremi può anche rotolare sul pavimento. Poiché la maggior parte delle perdite della funzione vestibolare è unilaterale, spesso l'animale cammina compiendo cerchi stretti. Inoltre, l'animale mostra un'inclinazione della testa, con il lato colpito più basso rispetto a quello sano. I sintomi ovvi della perdita funzionale sono semplicemente reazioni fisiologiche ai segnali d'ingresso patologici ricevuti dal cervello. Come detto prima, una quantità ridotta di segnali d'ingresso da

un lato viene interpretata dal cervello come uno spostamento del peso corporeo verso il lato che riceve più segnali d'ingresso. Di conseguenza, il cervello corregge lo spostamento e fa inclinare la testa verso il lato da cui riceve meno segnali d'ingresso in modo da ristabilire l'equilibrio. Nei casi patologici, ciò significa che la testa viene inclinata erroneamente verso il lato malato, perché questo fornisce meno segnali d'ingresso al cervello (**Figura 2**).

Un altro segno importante di tutti i disturbi vestibolari è il nistagmo patologico, che può essere osservato con il paziente fermo e la testa immobile. Per definizione, il nistagmo è un movimento ritmico involontario dei bulbi oculari, caratterizzato da fasi lente e veloci, ed è classificato in base alla direzione della fase rapida. La fase lenta è generalmente in direzione dell'evento "patologico", mentre la fase veloce rappresenta la nuova compensazione correttiva. Il nistagmo viene inoltre classificato in base alla direzione del movimento oculare (orizzontale, rotatorio o verticale), per cui se un cane mostra un movimento rapido degli occhi verso sinistra, questo viene definito come nistagmo orizzontale sinistro.

Il nistagmo orizzontale può essere spiegato in modo simile all'inclinazione della testa, ed è anche la reazione "normale" del cervello nei confronti dei segnali d'ingresso erronei. La mancanza di segnali d'ingresso dal sistema vestibolare su un lato causa un aumento relativo dei segnali d'ingresso dal lato sano, e ciò viene interpretato dal cervello come un "movimento della testa" verso il lato con maggiore quantità di segnali d'ingresso. La conseguenza è l'avvio di un "nistagmo fisiologico" anche in caso di testa perfettamente ferma. Si noti che la fase rapida del nistagmo orizzontale avviene lontano dalla lesione e in direzione del movimento ipotetico della testa (cioè verso il lato con più segnali d'ingresso). Un ausilio mnemonico consiste nel considerare il meccanismo di difesa normale come "scappare rapidamente di fronte al problema".

Se un animale mostra un nistagmo che non cambia mutando la posizione della testa, questo è noto come nistagmo patologico statico. Si parla di nistagmo posizionale quando questo appare cambiando la postura (ad es., quando l'animale viene fatto rotolare sulla schiena) o quando la modifica della postura cambia il tipo di nistagmo. Se il clinico estende il collo del cane, è inoltre possibile osservare uno strabismo posizionale ventrale o ventrolaterale (**Figura 3**). Nei casi di lievi perdite della funzione vestibolare, questo strabismo può essere l'unico riscontro evidente all'esame neurologico (1).

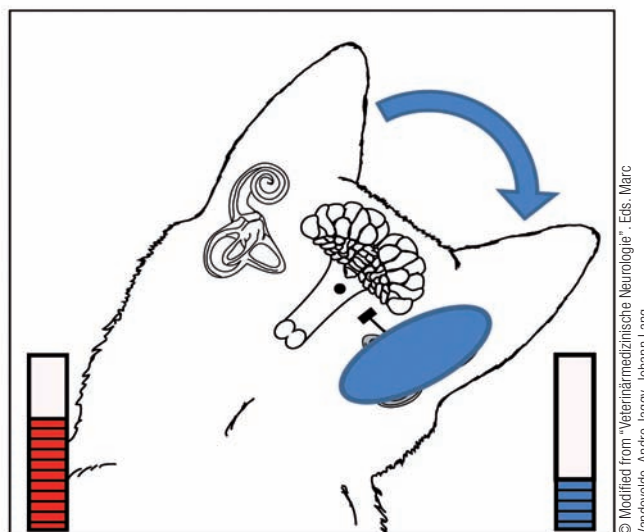


Figura 2. Diagramma schematico della fisiopatologia dell'inclinazione della testa. Nelle malattie dell'orecchio interno, il cervello riceve più segnali d'ingresso dal lato sano, che interpreta erroneamente come un'inclinazione della testa verso il lato sano. Il cervello reagisce a questa inclinazione apparente correggendo la posizione della testa in modo che questa sia riposizionata verso l'altro lato, cioè quello malato. Pertanto, l'inclinazione della testa è sempre verso il lato malato.

Va sottolineato che il nistagmo verticale indica sempre una disfunzione vestibolare centrale (mentre il nistagmo posizionale la indica spesso).

In caso di coinvolgimento bilaterale del sistema vestibolare, si osservano anomalie funzionali da un solo lato, come movimenti di maneggio e inclinazione della testa. Gli animali colpiti mostrano movimenti della testa indagatori, ondeggianti, ed è assente il nistagmo fisiologico, nel senso che manca il movimento ritmico degli occhi quando la testa si muove. Al contrario, gli occhi si muovono contemporaneamente alla testa. La sindrome vestibolare bilaterale, nei pazienti che mantengono livelli normali di consapevolezza e mantengono la capacità di deambulare, ha generalmente origine periferica.

■ Malattia centrale o periferica? Cervello od orecchio?

Nelle malattie del sistema vestibolare periferico, il cervello non viene interessato per cui la visita clinica non rivela altri deficit neurologici che ne indicherebbero il coinvolgimento. I pazienti mostrano un livello normale di consapevolezza, nessuna compromissione della visione, funzione dei nervi cranici normale, posizionamento propriocettivo normale delle zampe e nessuna paresi degli arti. Esistono tuttavia due eccezioni, poiché nel disturbo vestibolare periferico possono essere coinvolti due nervi (il nervo facciale e il nervo simpatico). Parti di entrambi i nervi corrono attraverso

l'orecchio medio o giacciono contro la parete di quest'ultimo, per cui possono essere implicate nelle malattie dell'orecchio interno e medio. Il coinvolgimento del nervo facciale, che corre attraverso un canale nella parete dell'orecchio medio (2) e che è solo parzialmente separato dal lume dell'orecchio medio da una sottile membrana, provoca la paralisi della muscolatura facciale, che si esplica con afflosciamento dell'orecchio e del labbro (**Figura 4**), allargamento della fessura palpebrale, restringimento delle narici, perdita del riflesso palpebrale e della risposta alla minaccia. Il coinvolgimento delle fibre simpatiche (che corrono attraverso l'orecchio medio fino all'occhio) provoca la sindrome di Horner, caratterizzata da ptosi (apertura palpebrale ridotta), miosi (pupilla rimpicciolita), prollasso della membrana nittitante ed enoftalmo. A parte i segni correlati a questi due nervi, nella sindrome vestibolare periferica non si osservano generalmente altri deficit dei nervi cranici. È valida anche la situazione contraria: una sindrome vestibolare con simultanea paralisi facciale e/o sindrome di Horner, senza altri deficit neurologici, indica quasi sempre una lesione periferica. Se si sviluppano altri segni dei nervi cranici, o sono presenti altri deficit neurologici che possono essere localizzati al cervello (limitata consapevolezza, paresi degli arti, compromissione del posizionamento propriocettivo delle zampe, tremori, altri deficit dei nervi cranici, ecc.), questo indica una lesione centrale.

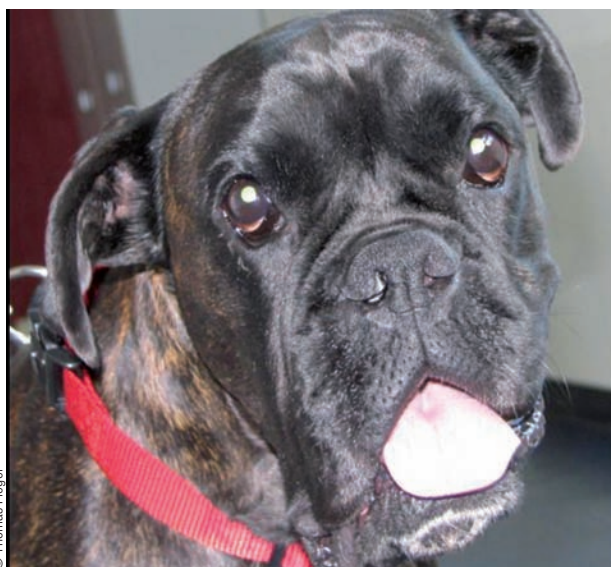
Come notato sopra, un nistagmo verticale indica sempre una lesione centrale, mentre un nistagmo posizionale la indica spesso, mentre il nistagmo orizzontale o rotatorio non consente di differenziare la lesione periferica da quella centrale. Tuttavia, la frequenza del nistagmo può facilitare la localizzazione della lesione, con le frequenze elevate (≥ 66 battiti/minuto) più comuni con le lesioni del sistema vestibolare periferico (3). Si ricordi che (come detto sopra), un animale con malattia vestibolare periferica bilaterale può deambulare senza movimento di maneggio e non avrà alcun nistagmo fisiologico o inclinazione della testa, ma solo atassia e movimenti indagatori della testa.

Si conosce anche una sindrome vestibolare paradossa, che può essere associata a lesioni del sistema vestibolare centrale. In questo caso, i sintomi classici di inclinazione della testa, movimento di maneggio e nistagmo non sono correlati, per cui è possibile che un animale mostri movimento di maneggio, inclinazione della testa verso destra, e nistagmo orizzontale sinistro (che suggeriscono tutti insieme l'interessamento del lato destro), mentre il posizionamento propriocettivo delle zampe sia anteriori che posteriori è ridotto o assente, suggerendo una lesione del lato sinistro. Questo paradosso può essere



© Thomas Flegel

Figura 3. Un Beagle con strabismo ventrale dell'occhio destro causata dalla sindrome vestibolare. Lo strabismo si osserva meglio estendendo il collo.



© Thomas Flegel

Figura 4. Cane Boxer con sindrome vestibolare periferica destra. Si notino l'inclinazione della testa a destra, segni di paresi del nervo facciale destro (afflosciamento del labbro e dell'orecchio), e l'allargamento della fessura palpebrale.

spiegato dal punto di vista fisiopatologico dal fatto che gli animali affetti hanno una lesione all'angolo tra cervelletto caudale e tronco cerebrale, così da compromettere la funzione del tronco cerebrale (responsabile del posizionamento propriocettivo delle zampe), cioè quella parte del cervelletto che influenza il sistema vestibolare (il lobo flocculonodulare), e/o le sue connessioni con il tronco cerebrale (il peduncolo cerebellare caudale). Si ricordi che il segnale d'uscita del cervelletto, che influenza il sistema vestibolare, è quasi sempre inibitorio, quindi se questa influenza

Tabella 1. Differenziazione della sindrome vestibolare tra la forma centrale (tronco cerebrale, cervelletto) e quella periferica (orecchio interno).

Segno	Periferica	Centrale
Comportamento	Normale	Anormale
Consapevolezza	Normale	Anormale
Nistagmo	Orizzontale o rotatorio	Orizzontale, rotatorio o verticale
Frequenza del nistagmo	Maggiore	Minore
Deficit dei nervi cranici	Deficit del nervo facciale sindrome di Horner	Deficit multipli dei nervi cranici
Riflessi propriocettivi	Normali	Ridotti
Funzione motoria	Normale	Paresi, plegia
Segni paradossi	Non osservati	Possibili
Strabismo ventrale/ventrolaterale	Possibile	Possibile

Tabella 2. Eziologie comuni delle sindromi vestibolari periferiche e centrali, in ordine di frequenza.

Sindrome vestibolare periferica
<ul style="list-style-type: none"> • Otite interna • Sindrome vestibolare idiopatica • Ipotiroidismo • Perforazione traumatica del timpano con otite media/interna secondaria • Tossine, ad es. <ul style="list-style-type: none"> - Disinfettanti: clorexidina - Antibiotici: aminoglicosidi, fluorochinoloni - Metalli pesanti • Neoplasia • Trauma cranico con frattura dell'osso petroso • Sindrome vestibolare congenita (Akita Inu, Beagle, Cocker spaniel, Pastore tedesco, Dobermann, Tibetan terrier) • Neurite del nervo vestibolococleare
Sindrome vestibolare centrale
<ul style="list-style-type: none"> • Encefalite (non infettiva, infettiva, espansione dell'otite media/interna al cervello) • Infarto • Neoplasia • Intossicazione (ad es., metronidazolo) • Trauma cranio-cerebrale (emorragia, contusione) • Malattia da accumulo per mancanza di enzimi

inibitoria non interessa il lato malato, quest'ultimo fornisce paradossalmente una quantità maggiore di segnali d'ingresso al cervello, che viene interpretata erroneamente come una minore quantità di segnali d'ingresso dalla parte sana. Nel caso del disturbo vestibolare paradossale, l'inclinazione della testa e il nistagmo sono fuorvianti, ed è l'assenza dei riflessi propriocettivi a indicare con precisione il lato malato. L'importanza diagnostica della sindrome vestibolare paradossale è che è sempre causata da una lesione cerebrale. I segni differenziali sono riassunti nella **Tabella 1**.

■ Diagnosi differenziali della malattia vestibolare periferica

La sezione precedente dovrebbe consentire al veterinario di distinguere una lesione periferica del sistema vestibolare da una centrale. La **Tabella 2** elenca le diagnosi differenziali più frequenti per le cause periferiche e centrali della sindrome vestibolare. Tutti i clinici non specialisti dovrebbero essere in grado di diagnosticare la malattia vestibolare periferica, ed è pertanto utile una breve discussione sulle tre eziologie più comuni della sindrome vestibolare periferica. È opinione dell'autore che gli animali con una lesione centrale dovrebbero sempre essere inviati a uno specialista.

Otite interna

L'otite media/interna è l'eziologia sottostante in circa il 50% dei pazienti con malattia vestibolare periferica (4). L'otite media non causa di per sé alcuna perdita della funzione vestibolare, ma la vicinanza anatomica dell'orecchio medio e interno fa sì che l'otite media sia spesso associata all'otite interna. In confronto, è raro avere un'otite

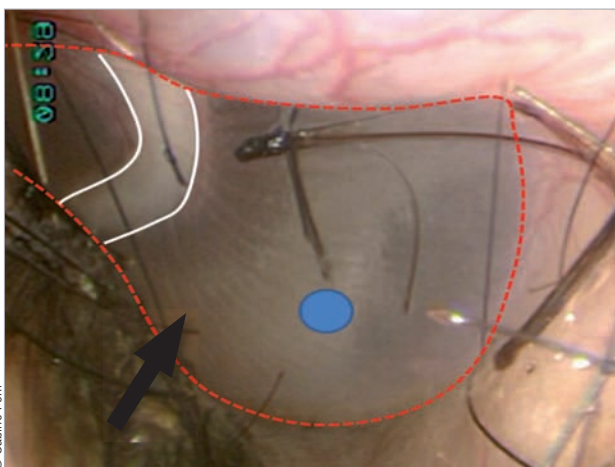


Figura 5. Vista del timpano con il puntino blu che indica la sede per la miringotomia. Per evitare danni agli ossicini dell'udito, la puntura deve sempre essere effettuata sotto l'aspetto caudale del timpano. La freccia indica la posizione del martello.

interna senza il coinvolgimento dell'orecchio medio. Quindi la presenza contemporanea di otite media e insufficienza vestibolare periferica, indica che nel processo infiammatorio è coinvolto l'orecchio interno. Si noti che non è inevitabile che vi sia anche un'otite esterna, poiché l'infezione può raggiungere l'orecchio medio e interno per diffusione ematogena, oppure salendo dalla faringe all'orecchio medio attraverso la tuba di Eustachio.

A parte le insufficienze vestibolari periferiche, l'otite interna/media può, come già detto, coinvolgere altri due nervi: il nervo facciale, che giace all'interno della parete della bolla timpanica, e fibre del nervo simpatico che corrono attraverso l'orecchio medio fino all'occhio. Quindi, un'otite media/interna può causare paralisi facciale e sindrome di Horner, mentre non sono normalmente interessati altri nervi cranici.

In base alla frequente relazione causale tra infiammazione dell'orecchio medio e interno, così come dell'otite esterna, la diagnosi della sindrome vestibolare periferica richiede sempre un esame otoscopico. Questo consente generalmente di verificare l'integrità e il colore del timpano. Se il timpano non è visibile a causa di secrezioni o cerume, si deve irrigare l'orecchio con soluzione fisiologica tiepida fino a poter visualizzare il timpano, ma non si devono mai usare detergenti. Se c'è il sospetto di un'infezione dell'orecchio medio (ad es., il timpano può apparire giallastro se dietro c'è del pus), si deve eseguire una miringotomia (puntura del timpano) (**Figura 5**) usando un ago spinale (0,7 x 75 mm) e una siringa sotto monitoraggio otoscopico. La puntura deve essere effettuata all'aspetto caudale del timpano per evitare danni agli ossicini dell'udito. Se questa procedura non consente di estrarre le secrezioni, è possibile irrigare l'orecchio medio con 0,5 ml di soluzione fisiologica sterile e aspirare il liquido risultante. Le secrezioni e il fluido estratti per aspirazione devono essere sottoposti a esame citologico e coltura batterica.

La diagnostica per immagini è uno strumento diagnostico utile, ed è spesso possibile identificare l'otite media/interna con la radiografia convenzionale, sebbene questa richieda un accurato posizionamento sotto anestesia generale (**Figura 6**). Le secrezioni infiammatorie possono oscurare la bolla timpanica, e le alterazioni proliferative o distruttive della sua parete possono essere visualizzate (sotto forma di ispessimento o lisi parietale) (**Figura 7**). L'otite esterna cronica può causare la mineralizzazione del condotto uditivo esterno. Un aspetto radiologico normale non esclude l'otite media/interna, e in tali casi possono essere necessarie tecniche di diagnostica per immagini in sezione trasversale (tomografia computerizzata, risonanza magnetica).

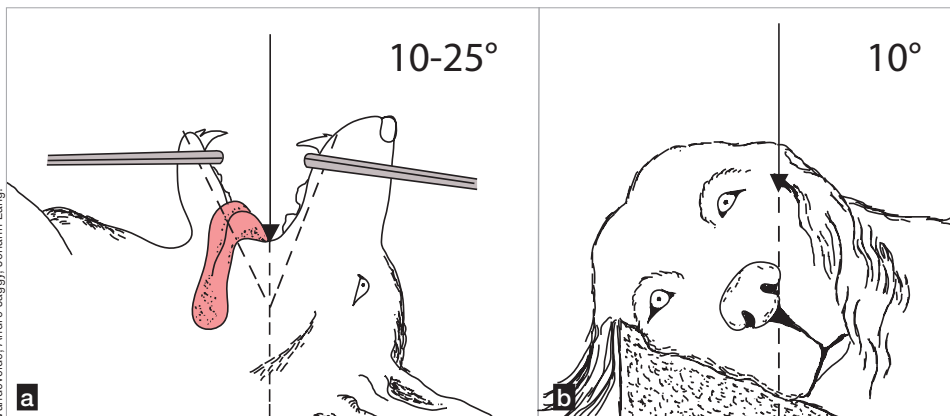


Figura 6. Posizionamento della testa per la radiografia della bolla timpanica: **(a)** Proiezione a bocca aperta per visualizzare le bolle timpaniche (il palato duro è inclinato di 10-25° rispetto al fascio verticale). **(b)** Proiezione obliqua laterale per visualizzare la bolla timpanica (la testa è inclinata di 10° rispetto al piano orizzontale).

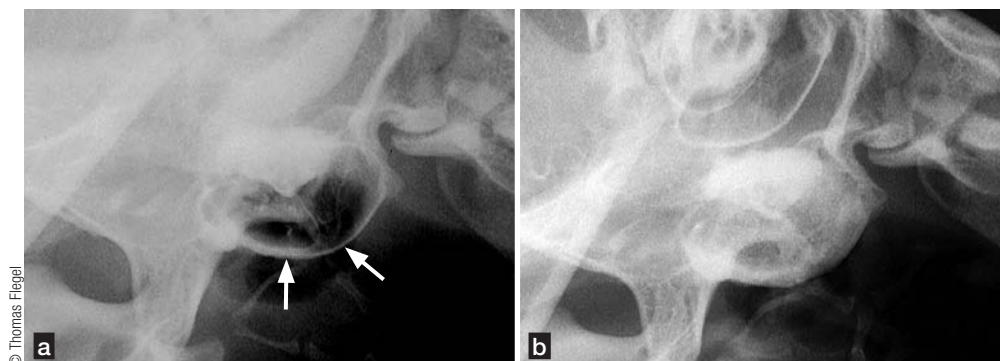


Figura 7. Radiografie dell'orecchio medio in proiezione obliqua laterale. **(a)** Bolla timpanica normale piena d'aria, con la relativa parete che appare come una linea radiopaca sottile (freccie). **(b)** Bolla timpanica lesionata in conseguenza di un'otite media. Si noti l'opacità aumentata diffusa della bolla.

La terapia per l'otite media/interna coinvolge almeno sei settimane di antibiotici, idealmente supportati da coltura batteriologica e antibiogramma, ma se questi non sono disponibili il farmaco di elezione può essere costituito da clindamicina, cefalosporina, sulfonamidi potenziati o fluorochinoloni. Se il paziente non risponde alla terapia, o se l'animale mostra segni gravi alla presentazione iniziale, è spesso necessaria la chirurgia, in forma di osteotomia della bolla od otoendoscopia interventistica.

Sindrome vestibolare idiopatica

Si tratta di un disturbo vestibolare acuto che colpisce i cani anziani, solitamente di almeno 10 anni d'età. I segni clinici sono legati unicamente al sistema vestibolare periferico, e sono spesso marcati rispetto ad altre cause di malattia vestibolare: atassia estrema (a volte con incapacità di deambulare), inclinazione della testa e nistagmo orizzontale o rotatorio. La diagnosi viene formulata attraverso segnalamento, osservazione clinica attenta ed esclusione delle altre cause. Non esiste una terapia specifica, ma talvolta (per confronto con la situazione umana) possono essere considerati fluidi e farmaci per via endovenosa come ad esempio la propentofillina (che hanno mostrato di aumentare il flusso ematico). Raramente, se il paziente non si alimenta a causa della nausea, possono essere necessari antiemetici ad azione centrale (ad es., maropitant, prometazina). Di regola, i segni migliorano entro pochi giorni, e il primo segnale di guarigione è una riduzione nell'intensità del nistagmo. Sebbene i segni clinici scompaiano generalmente entro 3-4 settimane, l'inclinazione della testa può diventare permanente nonostante la risoluzione di tutti gli altri sintomi. Tuttavia, anche

l'inclinazione della testa può migliorare nel tempo, perché il cervello cerca di compensare il malposizionamento causato dal danno vestibolare.

Ipotiroidismo

I disturbi vestibolari associati all'ipotiroidismo colpiscono esclusivamente i cani anziani, ma è possibile che non siano presenti gli indicatori generali dell'insufficienza tiroidea (indolenza, obesità, alterazioni del mantello, polidipsia), e che i segni vestibolari a esordio acuto siano l'unica manifestazione della malattia. Anche se esistono diverse teorie per spiegare il legame tra ipotiroidismo e malattia vestibolare, non esiste attualmente una prova conclusiva per l'eziologia esatta in questa situazione. Si tratta generalmente di un disturbo vestibolare periferico, anche se talvolta si può osservare una sindrome centrale (5). In alcuni casi, i segni vestibolari sono combinati con altre insufficienze del sistema nervoso periferico, come paresi degli arti, paralisi facciali e paralisi laringea.

La diagnosi avviene in base alla diminuzione nei livelli di FT₄ e all'aumento in quelli di TSH. Spesso, il test di stimolazione con TSH, usando TSH umano prodotto geneticamente, non viene eseguito nella pratica veterinaria a causa dei costi, ma è generalmente considerato lo standard di riferimento per la diagnosi e deve essere eseguito nei casi dubbi. I segni clinici migliorano spesso con un'integrazione tiroidea (levotiroxina alla dose di 20 µg/kg ogni 12 ore. Non più di 0,8 mg ogni 12 ore) e la guarigione avviene comunemente nel giro di pochi giorni dall'inizio del trattamento, anche se possono essere necessarie settimane, o addirittura mesi di terapia, prima di osservare un miglioramento.

Riferimenti

1. DeLahunta A, Glass E. Vestibular system: Special proprioception. *In: Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology*, 3rd ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2009;319-347.
2. DeLahunta A, Glass E. Otitis media. *In: Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology*, 3rd ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2009;147-151.
3. Troxel MT, Drobatz KJ, Vite CH. Signs of neurological dysfunction in dogs with central versus peripheral vestibular disease. *J Am Vet Med Assoc* 2005;227:570-574.
4. Schunk KL, Averill DR. Peripheral vestibular syndrome in the dog: A review of 83 cases. *J Am Vet Med Assoc* 1983;182:1354-1357.
5. Vitale CL, Olby NJ. Neurological dysfunction in hypothyroid, hyperlipidemic Labrador retrievers. *J Vet Intern Med* 2007;21:1316-1322.

Epidemiologia descrittiva delle crisi epilettiche idiopatiche nel cane



■ Sharon Grayzel, DVM, MPH, Dipl. ACVPM

Columbia Veterinary Center, Vancouver, WA, Stati Uniti d'America

La Dr.ssa Grayzel si è laureata alla Tufts University School of Veterinary Medicine e ha trascorso più di 20 anni in una struttura privata. Nel 2011 ha completato un Master of Public Health presso la University of Iowa, quindi ha ottenuto il diploma dell'American College of Veterinary Preventive Medicine. La ricerca della Dott.ssa Grayzel è incentrata sull'epidemiologia delle malattie degli animali da compagnia.



■ Sandi Lefebvre, DVM, PhD

Banfield Pet Hospital, Portland, Oregon, Stati Uniti d'America

La Dott.ssa Lefebvre è entrata al Banfield nel 2011 come Associate Medical Advisor-Researcher per il team Banfield Applied Research and Knowledge [BARK]. Laureata nel 2003 all'Ontario Veterinary College, ha conseguito il dottorato di ricerca in epidemiologia, attraverso la ricerca e lo sviluppo di linee guida per l'ingresso degli animali da compagnia negli ospedali umani. Il suo ruolo professionale più recente è stato di redattore scientifico per *JAVMA* e *AJVR*.

■ Introduzione

L'epilessia è ritenuta la condizione neurologica più comune nei cani (1) e molte razze sembrano essere geneticamente predisposte (2). L'impatto dell'epilessia (primaria) idiopatica può essere grave, dato che i cani affetti risultano avere un rischio di morte prematura aumentato e i proprietari descrivono difficoltà nel prendersene cura (3). Scopo del presente studio era caratterizzare una popolazione generale di cani con crisi epilettiche idiopatiche, al fine di comprendere meglio questa condizione.

■ Metodo di analisi

Sono state esaminate le cartelle cliniche di tutti i pazienti visitati in 818 ospedali Banfield nel 2012, per identificare i cani con codice diagnostico indicativo di crisi epilettiche (acquisite, attive, idiopatiche o non altrimenti classificate) o di epilessia durante tale periodo. Per l'analisi, sono stati inclusi solo cani con diagnosi di crisi epilettiche (primarie) idiopatiche, al fine di garantire l'esclusione degli animali con crisi epilettiche attribuibili a un'anomalia (secondaria) identificabile. Un campione casuale di 50 cartelle cliniche di cani con crisi epilettiche idiopatiche è stato quindi rivisto per verificare che non avessero avuto malattie identificate (ad es., anomalie intracraniche o disturbi metabolici) o risultati dei test di laboratorio (ad es., ipocalcemia o ipoglicemia), tali da spiegare le crisi epilettiche. Sono stati quindi estratti i dati, tra cui età alla prima diagnosi presso il Banfield, stato riproduttivo corrente, taglia della razza,

razza ed eventuale stato di sovrappeso. La taglia della razza è stata classificata in base al peso medio dell'adulto per ognuna di esse, come segue: piccola < 9,1 kg, media 9,1-22,6 kg, grande 22,7-40,9 kg, gigante > 40,9 kg. Nell'analisi sono stati inclusi sia i casi prevalenti (esistenti) sia quelli incidenti (nuovi). In questo modo, i soggetti potevano aver ricevuto la prima diagnosi nel 2012 o prima ma tutti i cani identificati avevano avuto crisi epilettiche idiopatiche ad un certo punto nel corso di quell'anno.

Sono state dunque calcolate le statistiche riassuntive come appropriato per la distribuzione dei dati, compresi gli intervalli di confidenza al 95% (IC). Per verificare l'ipotesi che la distribuzione dei fattori valutati tra i cani con crisi epilettiche idiopatiche differiva significativamente da quella della popolazione generale dei pazienti canini, è stato usato il test del chi quadro. A causa delle molteplici ipotesi testate, valori di $P < 0,01$ sono stati considerati significativi.

■ Risultati

Nel corso del 2012, dei 2 190 019 cani visitati al Banfield, 23 278 (1,1%) avevano ricevuto una diagnosi di crisi epilettiche o epilessia. Di questi, solo 1991 (8,6%, ovvero lo 0,1% del numero totale di cani) erano indicati come affetti da crisi epilettiche idiopatiche e sono stati inclusi nell'analisi. L'età media \pm DS alla prima diagnosi era di $8,3 \pm 2,9$ anni.

La proporzione di maschi castrati (ma non di femmine sterilizzate) era maggiore tra i cani con crisi epilettiche

Tabella 1. Distribuzione di varie caratteristiche nei cani con crisi epilettiche idiopatiche.

Caratteristica	% di pazienti con crisi epilettica (IC al 95%)	% della popolazione generale	Valore P
Sovrappeso	33,8 (31,7-35,9)	21,3	< 0,001
Stato riproduttivo			
Femmina intera	3,7 (2,9-4,5)	11,5	< 0,001
Maschio intero	9,6 (8,3-10,9)	15,3	< 0,001
Femmina sterilizzata	37,8 (35,7-39,9)	36,5	0,2319
Maschio castrato	48,9 (46,7-51,1)	36,6	< 0,001
Taglia della razza*			
Gigante	0,7 (0,3-1,1)	1,9	< 0,001
Grande	20,6 (18,8-22,4)	20,7	0,912
Media	27,6 (25,6-30,0)	26,7	0,369
Piccola	51,1 (48,9-53,3)	50,7	0,689

* Piccola [peso medio dell'adulto per la razza < 9,1 kg], media [9,1-22,6 kg], grande [22,7-40,9 kg] e gigante [>40,9 kg]

Tabella 2. Distribuzione della razza (classificazione della taglia indicata) nei cani con crisi epilettiche idiopatiche.

Razza	% di pazienti con crisi epilettica (IC al 95%)	% della popolazione generale	Valore P
Beagle (media)	6,4 (5,3-7,5)	2,5	< 0,001
Cocker Americano (media)	4,8 (3,9-5,7)	1,7	< 0,001
Bassotto (piccola)	4,6 (3,7-5,5)	3,2	0,004
Golden Retriever (grande)	3,9 (3,1-4,8)	2,5	0,001
Yorkshire Terrier (piccola)	3,7 (2,9-4,5)	5,8	< 0,001
Pomerania (piccola)	3,5 (2,7-4,3)	2,3	0,004
Pastore Tedesco (grande)	2,3 (1,6-3,0)	3,6	< 0,001
Shih Tzu (piccola)	2,3 (1,6-3,0)	5,9	< 0,001
Barbone toy (piccola)	2,1 (1,5-2,7)	0,8	< 0,001
Boxer (media)	1,5 (1,0-2,0)	2,9	< 0,001
Border Collie (media)	1,4 (0,9-1,9)	2,9	< 0,001
Piccolo Levriero Italiano (piccola)	1,4 (0,9-1,9)	0,2	< 0,001
Barbone nano (piccola)	1,4 (0,9-1,9)	0,6	0,005
Maltese (piccola)	1,2 (0,7-1,7)	3,4	< 0,001
Pitbull (media)	1,1 (0,6-1,6)	5,2	< 0,001
Bulldog (media)	0,5 (0,2-0,8)	1,2	< 0,001
Rottweiler (grande)	0,4 (0,1-0,7)	1,1	< 0,001
West Highland White Terrier (piccola)	0,3 (0,1-0,5)	0,6	0,007
Bulldog americano (grande)	0,2 (0-0,4)	0,5	< 0,001
Cavalier King Charles Spaniel (piccola)	0,2 (0-0,4)	0,5	0,001
Bichon Havanais (piccola)	0,1 (0-0,2)	0,3	0,003
Mastiff (gigante)	0,1 (0,1-0,2)	0,4	< 0,001

idiopatiche rispetto alla popolazione generale (**Tabella 1**). D'altra parte, cani sessualmente intatti di entrambi i sessi erano sottorappresentati. I cani avevano probabilità significativamente maggiori di essere in sovrappeso rispetto ai cani della popolazione generale, mentre le razze di taglia gigante erano significativamente sottorappresentate. Sono state identificate alcune razze specifiche, sia sovrarappresentate che sottorappresentate (**Tabella 2**). Si noti che in un anno sono state visitate più di 200 razze, quindi la tabella include solo quelle per cui è stato identificato un rischio significativamente ($P < 0,01$) maggiore o inferiore di crisi epilettiche idiopatiche rispetto ai cani meticci.

■ Discussione

L'età media alla prima diagnosi di crisi epilettiche idiopatiche era più alta ($8,3 \pm 2,9$ anni) di quanto precedentemente segnalato (3,4) ma alcuni cani potrebbero aver ricevuto originariamente una diagnosi in altri ospedali prima di arrivare al Banfield. Per quanto riguarda la distribuzione della taglia, non vi erano differenze evidenti tra cani con epilessia e cani nella popolazione generale dell'ospedale (cioè i 2,19 milioni di cani visitati al Banfield nel 2012), con l'eccezione delle razze giganti, che erano sottorappresentate e potrebbero essere meno predisposte all'epilessia. Un altro studio (1) aveva scoperto che le probabilità di avere l'epilessia crescevano con l'aumentare del peso corporeo (con i cani > 40 kg a rischio massimo); non si era però effettuato il controllo della taglia della razza e la differenza tra i due studi può

essere attribuibile a condizioni fisiche di sovrappeso. Nel studio condotto dagli Autori, i cani in sovrappeso erano sovrarappresentati tra gli epilettici rispetto alla popolazione generale, ma non è stato stabilito se la condizione di sovrappeso avesse preceduto o seguito lo sviluppo dell'epilessia.

Quattro razze erano sovrarappresentate nella recensione dello studio, e di queste i Beagle hanno fatto segnalare un rischio maggiore per l'epilessia idiopatica (4,5), mentre per le altre tre razze (Cocker Americano, Barbone toy e Piccolo Levriero italiano) non è stato precedentemente segnalato un rischio aumentato. I maschi castrati erano sovrarappresentati nello studio e questo risultato corrisponde con una precedente relazione (2).

La prevalenza delle crisi epilettiche idiopatiche nello studio dagli Autori (0,1%) era considerevolmente minore rispetto alla prevalenza dello 0,62% segnalata in precedenza (1). Questo valore non deve essere usato come stima dell'epilessia idiopatica nella popolazione generale dei cani statunitensi. Questo perché, per motivi logistici, l'identificazione dei cani affetti ha fatto unicamente uso del codice diagnostico "crisi epilettiche idiopatiche" (piuttosto che usare le informazioni dettagliate delle note mediche). È inoltre interessante notare che lo studio, secondo cui la prevalenza delle crisi epilettiche era dello 0,62%, è stato condotto su cani nel Regno Unito, per cui fattori geografici potrebbero aver svolto un ruolo nel diverso valore ottenuto nello studio dagli Autori.

Riferimenti

1. Kearsley-Fleet L, O'Neill DG, Volk HA, *et al.* Prevalence and risk factors for canine epilepsy of unknown origin in the UK. *Vet Rec* 2013;172:338.
2. Short AD, Dunne A, Lohi H, *et al.* Characteristics of epileptic episodes in UK dog breeds: An epidemiological approach. *Vet Rec* 2011;169:48.
3. Berendt M, Gredal H, Ersboll AK, *et al.* Premature death, risk factors, and life patterns in dogs with epilepsy. *J Vet Intern Med* 2007;21:754-759.
4. Pákozdy A, Leschnik M, Tichy AG, *et al.* Retrospective clinical comparison of idiopathic versus symptomatic epilepsy in 240 dogs with seizures. *Acta Vet Hung* 2008;56:471-83.
5. Bellumori TP, Famula TR, Bannasch DL, *et al.* Prevalence of inherited disorders among mixed-breed and purebred dogs: 27, 254 cases (1995-2010). *J Am Vet Med Assoc* 2013;242(11):1549-55.

Encefalopatie metaboliche canine acquisite



■ John Rossmeisl Jr., DVM, MS, Dipl. ACVIM (SAIM e Neurologia)

Virginia-Maryland Regional College of Veterinary Medicine, Virginia, Stati Uniti d'America

Il Dr. Rossmeisl ha conseguito la laurea in Medicina Veterinaria all'Auburn University nel 1997. Dopo aver completato alcuni programmi di residenza in medicina interna e neurologia dei piccoli animali, è entrato in Facoltà alla Virginia Tech, dove è attualmente Professore Associato e Direttore del Reparto di Neurologia e Neurochirurgia. I suoi interessi di ricerca includono lo sviluppo di terapie e dispositivi molecolari per il trattamento dei tumori cerebrali e le complicanze neurologiche delle malattie endocrine.

■ Introduzione

Numerose malattie metaboliche possono causare segni neurologici nei cani e i disturbi neurologici metabolici sono classificati in due categorie: 1) Malattie derivanti da errori congeniti del metabolismo, comprese malattie da accumulo lisosomiale, acidurie organiche, mitocondriopatie e disturbi perossisomici e 2) malattie acquisite derivanti da una disfunzione o insufficienza organica periferica che interessa secondariamente il sistema nervoso. In questa rassegna, il termine "encefalopatia metabolica acquisita" farà

riferimento all'evidenza clinica di una disfunzione cerebrale derivante da malattie degli organi sistemici. Gli errori congeniti del metabolismo sono analizzati in altre sedi (1,2).

■ Eziologie e segni clinici dell'encefalopatia metabolica acquisita canina

La **Tabella 1** mostra le eziologie dell'encefalopatia metabolica acquisita, di cui le due più comuni sono l'ipoglicemia e l'encefalopatia epatica. Tra le eziologie dell'ipoglicemia (**Tabella 2**), sono più spesso implicate la paraneoplastica, quella giovanile transitoria e il sovradosaggio di insulina (3). Le cause più comuni dell'encefalopatia epatica canina sono le anomalie vascolari portosistemiche congenite e la cirrosi, di solito secondarie all'epatite cronica, con conseguente ipertensione portale e sviluppo di molteplici vasi portosistemici collaterali acquisiti (**Figura 1**) (4).

Le manifestazioni neurologiche dell'ipoglicemia e dell'encefalopatia epatica riflettono la disfunzione diffusa del prosencefalo (5). I segni clinici precoci della neuroglicopenia, osservati con concentrazioni di glucosio plasmatico $< 3,5$ mmol/l (63 mg/dl) includono ipereccitabilità e tremori e sono dovuti all'aumento del tono simpatico e al rilascio di catecolamine, glucagone e cortisolo nel tentativo di aumentare il glucosio plasmatico. I segni più comuni di ipoglicemia ed encefalopatia epatica includono depressione dello stato di coscienza, deficit visivi talamo-corticali, e crisi epilettiche generalizzate (3,5). Altri segni spesso osservati nei cani con encefalopatia epatica sono comportamenti bizzarri come ad esempio vagare senza meta e premere la testa contro gli oggetti. Raramente si possono osservare miosi bilaterale, anisocoria e miocloni. Concentrazioni di glucosio $< 1,5$ mmol/l (27 mg/dl) sono associate a segni gravi, come ad esempio coma e morte. I segni clinici di ipoglicemia ed encefalopatia epatica possono essere episodici e talvolta esacerbati nel periodo postprandiale (4,5).

PUNTI CHIAVE

- Le encefalopatie metaboliche acquisite sono un gruppo eterogeneo di disturbi neurologici caratterizzati da aberrazioni nella funzione cerebrale, che derivano da malattie di organi sistemici.
- I segni clinici dell'encefalopatia metabolica acquisita riflettono generalmente una disfunzione diffusa del prosencefalo.
- L'ipoglicemia e l'encefalopatia epatica sono le eziologie più comuni dell'encefalopatia metabolica acquisita nel cane.
- Le complicanze cerebrovascolari dei disturbi endocrini e metabolici del cane, come ad esempio l'ictus, sono comuni nella pratica dei piccoli animali.
- Nei cani con encefalopatia metabolica acquisita, l'esame obiettivo e le indagini di laboratorio consentono spesso di osservare segni clinici polisistemici ed evidenze di disfunzione organica.
- Il riconoscimento tempestivo di una disfunzione neurologica correlata all'encefalopatia metabolica acquisita può consentire l'annullamento dei segni mediante terapia di supporto e trattamento appropriato della causa sottostante.

Tabella 1. Meccanismi ed eziologie della disfunzione cerebrale metabolica (ICONA).

Meccanismo di malattia	Esempi	Eziologie specifiche
Squilibrio ionico/ elettrolitico	Ipocalcemia	<ul style="list-style-type: none"> • Ipparatiroidismo primario • Gravidanza/allattamento
	Ipersodiemia	<ul style="list-style-type: none"> • Diabete insipido centrale • Nefropatia poliurica
	Iposodiemia	<ul style="list-style-type: none"> • Ippoadrenocorticismo • Coma mixedematoso da ipotiroidismo
Malattia cerebrovascolare	Ictus * Encefalopatia ipertensiva	<ul style="list-style-type: none"> • Nefropatia cronica • Diabete mellito • Ipperadrenocorticismo • Ipotiroidismo • Ipertensione primaria o secondaria • Feocromocitoma
Disfunzione organica	Encefalopatia epatica *	<ul style="list-style-type: none"> • Anomalie portovascolari congenite • Cirrosi
	Encefalopatia uremica	<ul style="list-style-type: none"> • Patologia renale acuta • Patologia renale cronica
Neuroglicopenia	Ipglicemia	<i>Vedere la Tabella 2</i>

* Eziologie comuni

Tabella 2. Meccanismi generali ed eziologie dell'ipoglicemia.

Carenza di glucosio	Uso eccessivo di glucosio	Multifattoriale
Inedia	Insulinoma *	Sepsi
Malassorbimento	Ingestione di farmaci ipoglicemizzanti	
Ippoadrenocorticismo	Cachessia con deplezione lipidica	
Ipglicemia neonatale	Ipglicemia del cane da caccia	
Ipglicemia giovanile transitoria *	Sovradosaggio iatrogeno di insulina *	
Epatopatia *	Neoplasia extrapancreatica *	
Disturbi metabolici congeniti (ad es., malattia da accumulo di glicogeno)		

* Eziologie comuni

L'uso della diagnostica per immagini a risonanza magnetica (RM) ha migliorato il riconoscimento della malattia cerebrovascolare nella pratica veterinaria. Per malattia cerebrovascolare s'intende qualsiasi anomalia cerebrale causata da un processo patologico che compromette l'apporto ematico. I disturbi endocrini e metabolici identificati come fattori di rischio per lo sviluppo della malattia cerebrovascolare nel cane comprendono: nefropatia cronica, diabete mellito, iperadrenocorticismo, ipotiroidismo e feocromocitoma (**Tabella 1**) (6,7) e la manifestazione clinica più comune della malattia cerebrovascolare è una lesione cerebrovascolare o ictus (7). A differenza delle altre cause di encefalopatia metabolica acquisita, il segno distintivo clinico della lesione cerebrovascolare è un esordio acuto di disfunzione cerebrale focale che non progredisce dopo 72 ore (7). Specifici deficit neurologici associati con l'ictus sono correlati alle dimensioni e alla sede topografica

della lesione cerebrovascolare all'interno del cervello (6,7). L'encefalopatia ipertensiva è un'altra complicanza vascolare dei disturbi metabolici ed è caratterizzata clinicamente da segni diffusi del prosencefalo, come ad esempio obnubilamento del sensorio, crisi epilettiche e cecità talamocorticale. L'encefalopatia ipertensiva colpisce i cani con ipertensione grave (PA sistolica > 200 mmHg), aumenti acuti improvvisi della pressione arteriosa o entrambi (8).

I cani con encefalopatia metabolica acquisita mostrano spesso un'evidenza anamnestica od obiettiva di una malattia che colpisce più organi oltre al cervello. Le anomalie nell'appetito e nelle condizioni fisiche sono comuni e possono variare dall'anoressia alla polifagia e dalla cachessia all'incremento ponderale, rispettivamente. I cani con encefalopatia epatica hanno solitamente segni concomitanti di disfunzione epatica, tra cui vomito, diarrea,

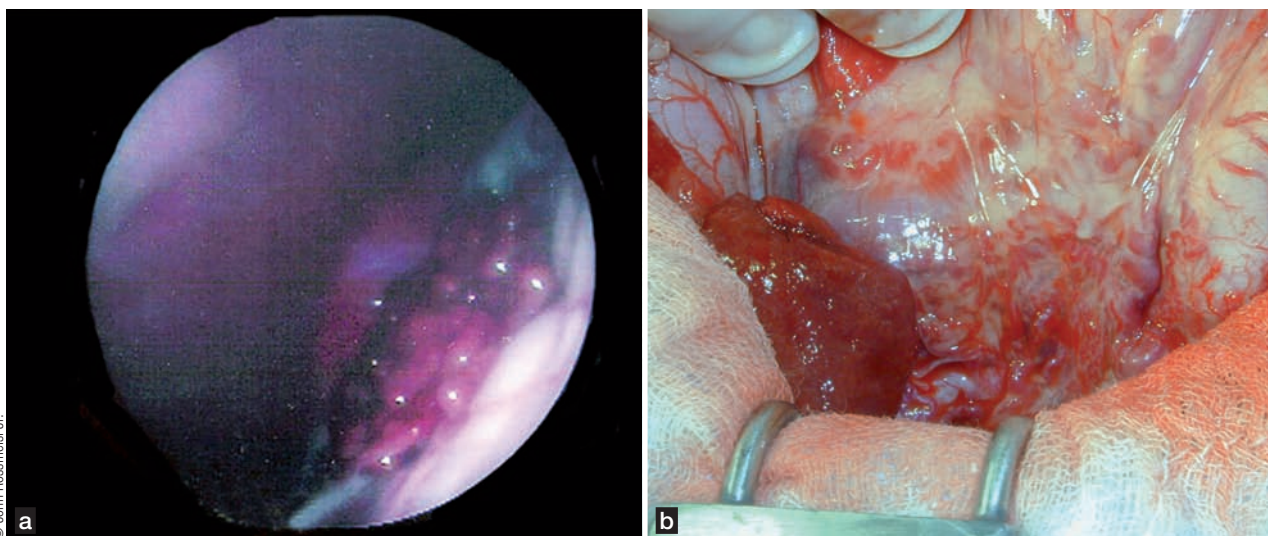


Figura 1. Epatopatie in fase terminale, acquisite, associate all'encefalopatia epatica canina. **(a)** Immagine laparoscopica che dimostra una cirrosi microepatica e macronodulare del fegato in un maschio castrato Siberian Husky di 8 anni con encefalopatia epatica secondaria a epatite cronica idiopatica. **(b)** Vista intraoperatoria di shunt portosistemici acquisiti multipli in una cagna meticcia sterilizzata di 7 anni con encefalopatia epatica da epatite rame-associata.

dimagrimento, poliuria e polidipsia. La palpazione di masse epatiche o intestinali o di una linfadenopatia, è un'eventualità nei cani con ipoglicemia paraneoplastica. Nei cani ipertesi con lesione cerebrovascolare o encefalopatia ipertensiva, si possono osservare lesioni oculari. Le caratteristiche cliniche della retinopatia ipertensiva includono emorragia del segmento anteriore e posteriore, distacco di retina, uveite anteriore secondaria e (nei casi gravi) papilledema (**Figura 2**).

■ Fisiopatologia dell'encefalopatia metabolica acquisita

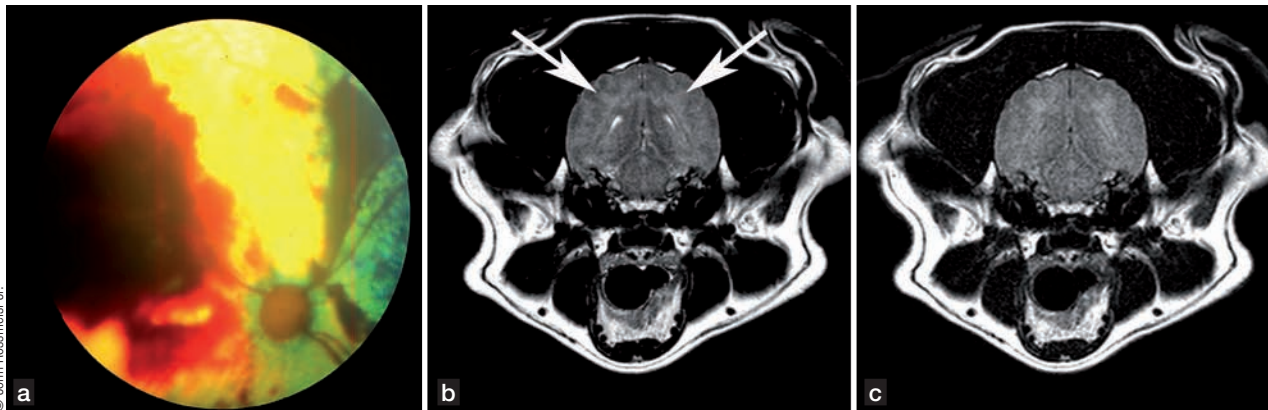
L'encefalopatia metabolica acquisita deriva da anomalie nei parametri fisico-chimici cerebrali indotte da disturbi dei meccanismi omeostatici. Il segno distintivo fisiopatologico

dell'encefalopatia metabolica acquisita è una depressione generale nella funzione cerebrale, solitamente reversibile con la correzione del difetto metabolico sottostante. Tuttavia, se non trattata, l'encefalopatia metabolica acquisita può causare danni strutturali secondari permanenti al cervello.

Metabolismo energetico e flusso ematico cerebrale

Il cervello è un organo metabolicamente attivo, che è particolarmente sensibile alle alterazioni del flusso ematico o all'apporto di energia (7,9). La funzione cerebrale dipende dalla fornitura continua di ossigeno e glucosio per produrre ATP sufficiente a mantenere le funzioni della pompa ionica, la sintesi, il rilascio e il riciclaggio dei neurotrasmettitori, e altre funzioni metaboliche intracellulari.

Figura 2. Retinopatia ed encefalopatia ipertensiva in una cagna meticcia sterilizzata di 9 anni con feocromocitoma. Immagine del fundus che dimostra emorragie retiniche e distacco di retina **(a)**. Immagini RM T2-pesate **(b)** e FLAIR **(c)** a livello dell'acquedotto mesencefalico. Le iperintensità bilateralmente simmetriche nella sostanza bianca sottocorticale (indicata dalle frecce) indicano l'edema.



Nonostante comprenda il 2% della massa corporea totale, il flusso ematico cerebrale rappresenta il 15-18% della gittata cardiaca a riposo, e il metabolismo cerebrale consuma il 20% dell'ossigeno e il 25% del glucosio corporei.

Il denominatore comune finale della lesione cerebrale ipoglicemica ischemica/ipossica è una riduzione dei substrati energetici (ipossiemia o ipoglicemia) nel sangue, o una diminuzione nel flusso ematico cerebrale (ischemia), che cade sotto la soglia minima necessaria per mantenere la funzione cerebrale normale (9). L'ischemia cerebrale include riduzione della perfusione, neuroglicopenia e aumento della concentrazione di anidride carbonica. La fornitura di glucosio al cervello avviene attraverso una forma di trasporto facilitato mediato dal gradiente di concentrazione, che è indipendente dall'insulina. Il cervello ha riserve limitate di glicogeno che possono essere mobilitate a formare lattato per fornire energia in caso di ipoglicemia (9) ma un'ischemia/ipossia grave e prolungata o un'ipoglicemia possono finire per esaurire le riserve di ATP.

Una volta esaurito l'ATP, si ha il blocco delle pompe Na^+/K^+ /ATP-asi e la compromissione dei gradienti ionici transmembrana. Questo libera neurotrasmettitori eccitotossici che avviano e potenziano una cascata di eventi biochimici il cui esito finale è rappresentato dalla necrosi cerebrale. L'ischemia cerebrale completa determina il consumo dell'ossigeno disponibile entro pochi secondi e la deplezione totale dell'ATP nel giro di pochi minuti. La necrosi neuronale secondaria all'ipoglicemia si manifesta quando le concentrazioni di glucosio ematico scendono al di sotto di 1-1,5 mmol/l (18-27 mg/dl) per circa 30 minuti o più (9).

Le cellule con tassi metabolici maggiori sono preferenzialmente suscettibili alla lesione ipoglicemica o ischemica/ipossica. I neuroni presenti nella corteccia cerebrale, nell'ippocampo, nel cervelletto e nei nuclei talamici, sono le popolazioni cellulari più vulnerabili del cervello, seguiti da oligodendroglia, astrociti e microglia (7,9).

L'ischemia o l'ipossia cerebrale totale possono essere secondarie ad arresto cardiaco o incidenti anestetici. La malattia cerebrovascolare riconosce numerose cause, ognuna delle quali può causare ischemia focale. La lesione cerebrovascolare è caratterizzata dall'ischemia, con o senza infarto, che deriva da un'occlusione vascolare (ictus ischemico) o dall'emorragia dovuta a una compromissione nell'integrità della parete vascolare (ictus emorragico). L'eventuale reversibilità dell'insulto ischemico dipende dalla gravità della riduzione del flusso ematico e dalla sua durata temporale. Il risultato finale dell'ischemia irreversibile è la necrosi cerebrale (infarto)

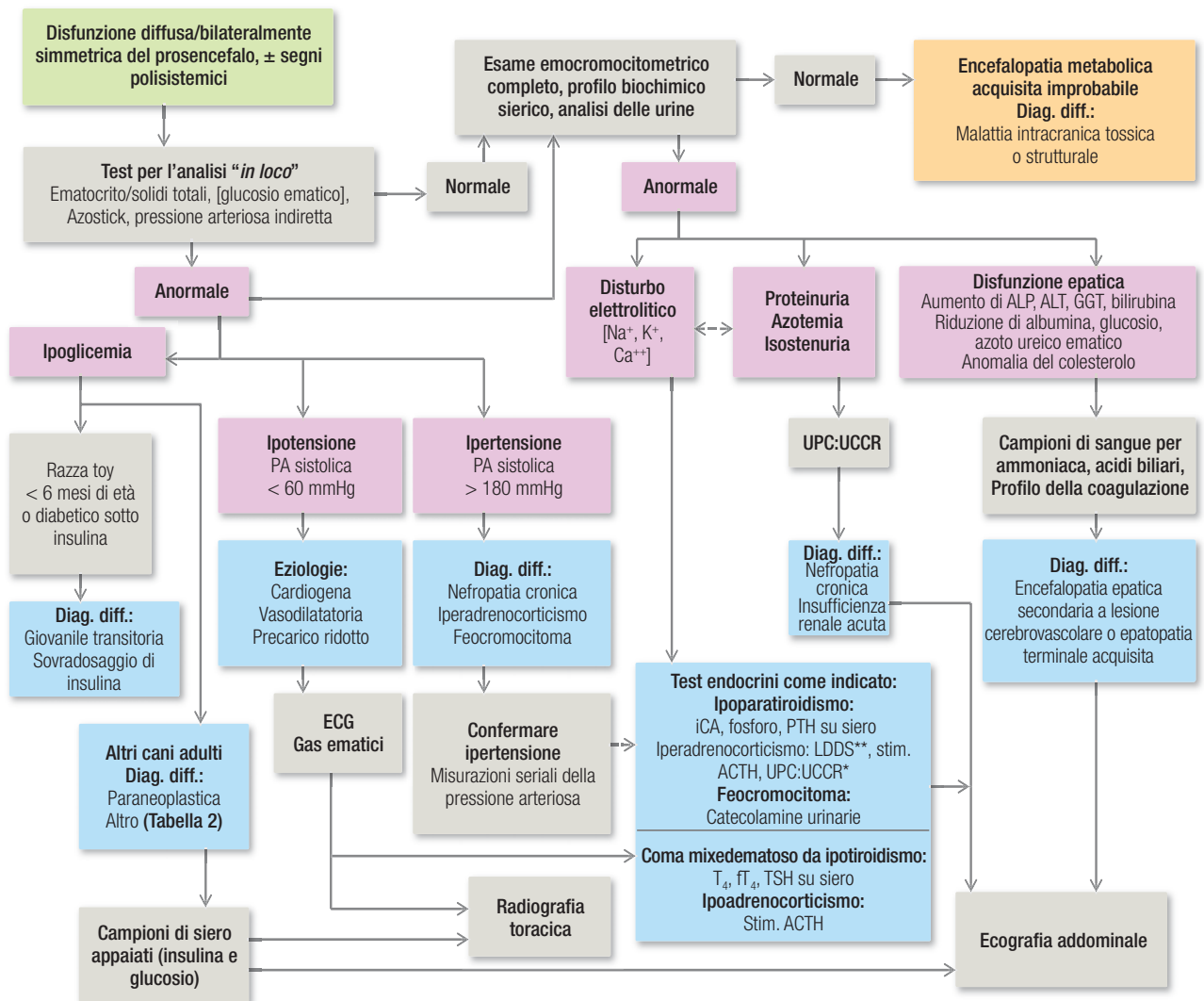
della zona interessata ma questo è un processo dinamico, nel senso che l'infarto ha un nucleo centrale di tessuto gravemente ipoperfuso che muore rapidamente e una penombra circostante di tessuto con diminuzione più moderata del flusso ematico che mantiene la possibilità di recuperare ed è l'obiettivo per la maggior parte degli interventi terapeutici (7).

L'ipertensione sistemica può accompagnare vari disturbi endocrini e metabolici del cane associati alla lesione cerebrovascolare, tra cui nefropatia cronica, diabete mellito, iperadrenocorticismo e feocromocitoma. Sebbene la fisiopatologia dell'encefalopatia ipertensiva non sia del tutto nota, si pensa che le cause siano meccanismi di autoregolazione cerebrale miogeni disfunzionali, che causano iperperfusione e la formazione di un edema cerebrale vasogeno e interstiziale (**Figura 2**) (8).

Encefalopatia epatica

La patogenesi dell'encefalopatia epatica è multifattoriale ed è stata ampiamente rivista (4,5,10,11). La condizione deriva dal metabolismo ridotto di tossine endogene prodotto come conseguenza di una disfunzione epatica intrinseca o di anomalie della vascolarizzazione collaterale portosistemica che permettono alle tossine di scavalcare il fegato (5). L'accumulo di tossine determina disturbi della funzione cerebrale, tra cui disturbi della neurotrasmissione, compromissione della barriera ematoencefalica e alterazioni nel flusso ematico cerebrale (5,10). Non è stata identificata un'unica tossina che rappresenti tutti i disturbi osservati nel cervello con encefalopatia epatica e nella patogenesi sono state implicate numerose neurotossine, come ad esempio aminoacidi aromatici, serotonina, benzodiazepine endogene e manganese. L'ipotesi dell'ammoniaca resta tuttavia un paradigma centrale (11). Questo afferma che la causa presunta dell'encefalopatia epatica è l'iperammoniemia che deriva dalla diminuzione della funzione epatica e dallo shunt portosistemico. Data la compromessa capacità di sintesi epatica dell'urea, il metodo principale di detossificazione dell'ammoniaca passa attraverso il metabolismo della glutamina negli astrociti (5,11). Pertanto, in presenza di iperammoniemia, negli astrociti avviene l'accumulo della glutamina, un potente osmolita, con conseguente edema intracellulare e compromissione della funzione di neurotrasmissione e di mantenimento della barriera ematoencefalica degli astrociti (5). L'iperammoniemia genera inoltre specie reattive dell'ossigeno che alterano la membrana cellulare e la permeabilità mitocondriale, contribuendo alla formazione dell'edema cerebrale.

Recentemente è stato identificato il ruolo sinergico dell'infiammazione e dell'infezione nel modulare gli effetti dell'ammoniaca nell'encefalopatia epatica. Il cervello iperammoniemico



*UPC:UCCR = rapporto urinario cortisolo/creatinina e UPC:UCCR = rapporto urinario proteine/creatinina

**LDDS = test di soppressione con desametasone a basso dosaggio

Figura 3. Algoritmo diagnostico per l'encefalopatia metabolica acquisita canina. I test necessari per la diagnosi di quasi tutti i casi di encefalopatia metabolica acquisita sono usati di routine e ampiamente disponibili nella pratica veterinaria.

è sensibilizzato all'ambiente proinfiammatorio generato sistematicamente delle citochine che accompagnano molte epatopatie associate all'encefalopatia epatica e questo può avviare o perpetuare l'infiammazione cerebrale o la disfunzione dei neurotrasmettitori. L'iperammoniemia induce la disfunzione dei neutrofilii attraverso il rilascio di specie reattive dell'ossigeno che contribuiscono allo stress ossidativo e all'infiammazione sistemica e bloccano la risposta immunitaria all'infezione (10,11).

■ Approccio diagnostico per l'encefalopatia metabolica acquisita

L'identificazione di una disfunzione neurologica del prosencefalo bilateralmente simmetrica o diffusa, deve indurre a eseguire le indagini di laboratorio (Figura 3), con l'obiettivo

primario di identificare l'eziologia dell'encefalopatia metabolica acquisita. I test per l'analisi "in loco" consentono di identificare rapidamente i cani che richiedono una terapia immediata a causa di anemia, ipoproteinemia, ipoglicemia o ipotensione, in attesa dei risultati di test clinico-patologici più completi. Anche se l'encefalopatia metabolica acquisita riconosce numerose cause, l'esame obiettivo e i test di laboratorio forniscono generalmente informazioni sufficientemente utili e fondamentali per consentire l'affinamento dei successivi sistemi diagnostici e l'identificazione della causa sottostante.

Con l'eccezione della lesione cerebrovascolare, per la diagnosi dell'encefalopatia metabolica acquisita non sono generalmente necessarie tecniche avanzate di diagnostica per immagini neurologica cerebrale, anche se è stata

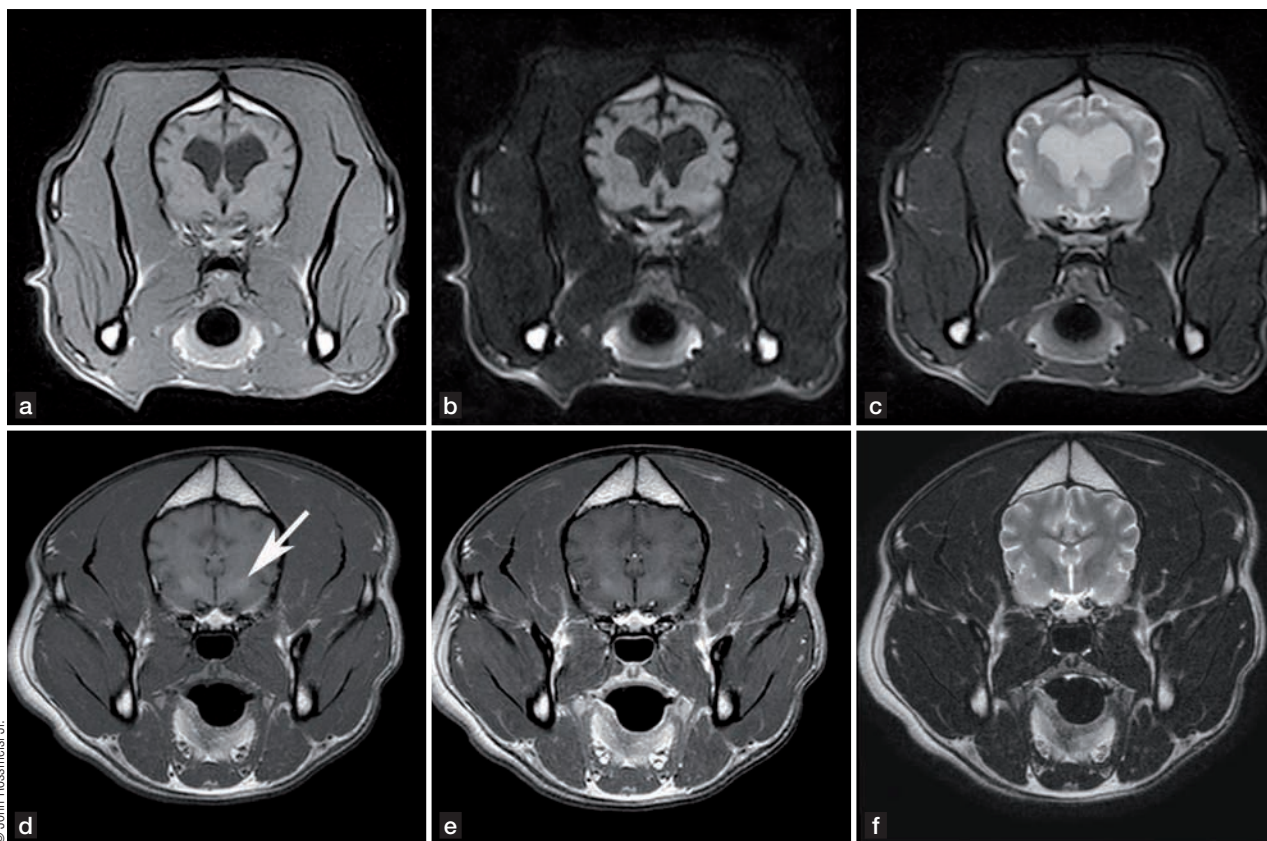


Figura 4. Caratteristiche RM dell'encefalopatia epatica associata a shunt portosistemici congeniti. Riquadri superiori (a-c) ottenuti da una femmina Cocker Spaniel di 2 anni con alterazioni comportamentali croniche che mostrano un'atrofia cerebrocorticale diffusa dimostrata dalla presenza di solchi troppo profondi e allargati e ventricolomegalia laterale. Riquadri inferiori (d-f) ottenuti da un Bulldog di 1 anno con anomalia vascolare portosistemica intraepatica congenita, che mostra lesioni senza incremento del contrasto, iperintense in T1, bilateralmente simmetriche, all'interno del nucleo lentiforme (la freccia nell'immagine d). In entrambe le serie di immagini, i riquadri a sinistra sono immagini T1-pesate, mentre i riquadri di destra sono T2-pesate. Il riquadro centrale superiore è un'immagine FLAIR, mentre il riquadro centrale inferiore è l'immagine post-contrasto T1-pesata.

riconosciuta la validità delle caratteristiche della risonanza magnetica (RM) in tale condizione del cane (8, 12). Nei cani con encefalopatia epatica, le anomalie RM possono includere atrofia cerebrocorticale e iperintensità in T1 bilateralmente simmetriche all'interno dei nuclei lentiformi, presumibilmente a causa dell'accumulo di manganese (Figura 4) (12). La diagnostica per immagini cerebrale nella lesione cerebrovascolare non solo conferma la diagnosi ma esclude anche le altre diagnosi differenziali per l'esordio acuto e la disfunzione cerebrale focale, come ad esempio encefalite, traumi e neoplasia. Le caratteristiche della diagnostica per immagini per la lesione cerebrovascolare sono state ben documentate (Figura 5) (6,7).

Le indagini di laboratorio sono raramente normali nei cani con encefalopatia metabolica acquisita. Per questa ragione, risultati ordinari all'esame emocromocitometrico completo, al profilo biochimico sierico e all'analisi delle urine in un cane con segni clinici di disfunzione del proencefalo diffusa o bilateralmente simmetrica aumentano

notevolmente la probabilità che sia presente un'encefalopatia tossica o un disturbo cerebrale strutturale.

■ **Trattamento dell'encefalopatia metabolica acquisita**

La terapia include tre obiettivi: 1) Ripristino e mantenimento delle funzioni omeostatiche vitali, 2) avvio della terapia appropriata per la specifica eziologia e 3) trattamento sintomatico delle complicanze associate. Il ripristino dei parametri vitali per cani con encefalopatia metabolica acquisita segue i principi unificanti della medicina d'urgenza: mantenere l'ossigenazione, la perfusione e la pressione arteriosa dei tessuti periferici. I clinici devono tentare in ogni modo di normalizzare la ventilazione e ottenere la normovolemia e la normotensione. Vanno corretti con cautela gli eventuali disturbi elettrolitici o acido-base individuati.

L'edema cerebrale, che è un evento fondamentale nell'encefalopatia ipertensiva e una complicanza di ipoglicemia ed encefalopatia ipertensiva, può essere trattato con il

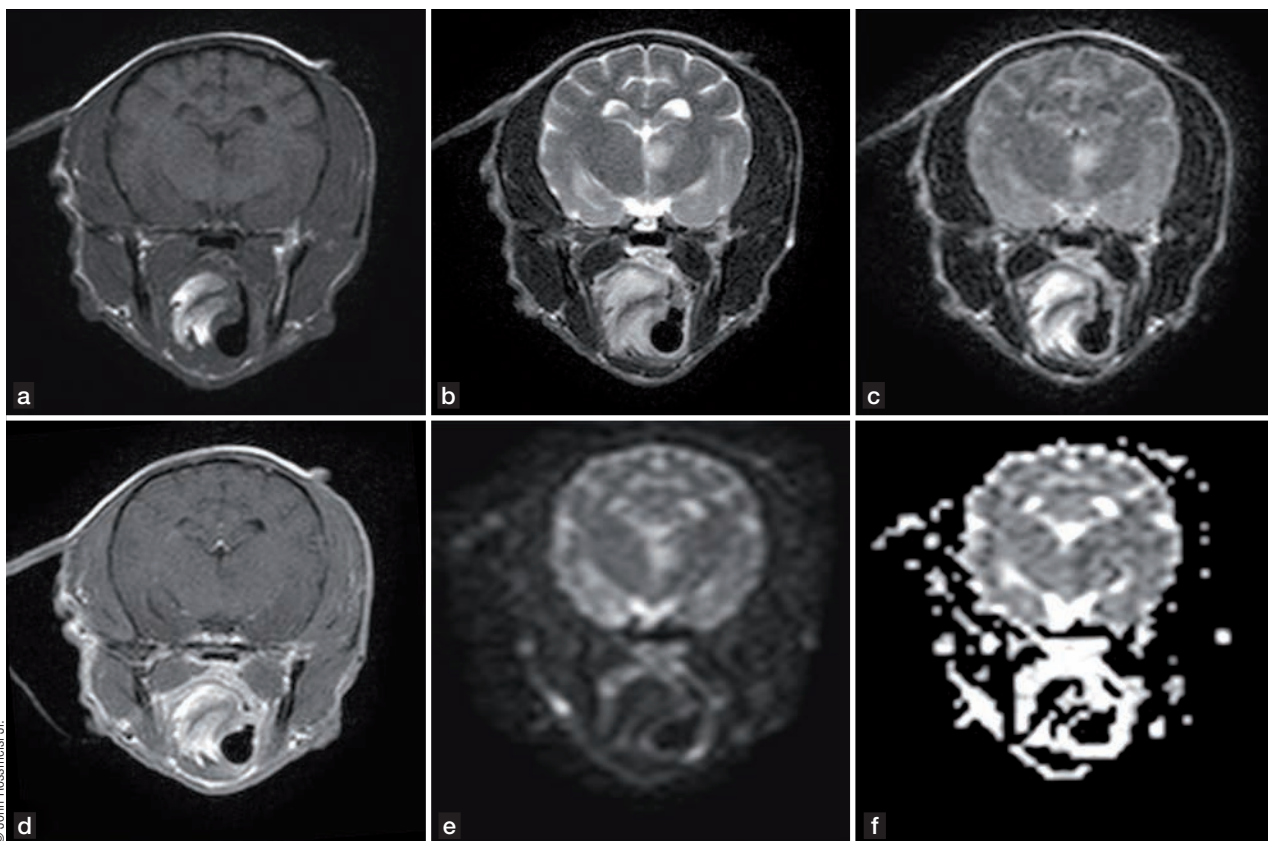


Figura 5. Aspetto RM di un ictus ischemico talamico. Nel diencefalo di sinistra è presente una lesione focale che è ipointensa in T1 (a), iperintensa in T2 (b) e nella FLAIR (c) e senza incremento del contrasto (d). La regione infartuata irreversibilmente danneggiata appare iperintensa sull'immagine pesata per diffusione (e) e come area di segnale ridotto nella corrispondente mappa del coefficiente di diffusione apparente (f).

mannitolo (0,5-1,0 g/kg e.v. nel giro di 15-30 minuti) e furosemide (0,75-2 mg/kg e.v.) (5,8). I cani devono essere ben idratati e normotesi prima del trattamento diuretico.

Ipoglicemia

Le crisi ipoglicemiche acute sono trattate con destrosio al 50% (0,5-1,0 g/kg diluiti 1:4 con NaCl allo 0,9% e.v. nel giro di 1-5 minuti), seguito da infusioni e.v. di una soluzione di destrosio al 2,5-5,0% per mantenere l'euglicemia. Il glucagone per via endovenosa (5-15 ng/kg/minuto in infusione a velocità costante) ha mostrato di essere efficace nel mantenere l'euglicemia nei cani con insulinomi o altre cause di ipoglicemia refrattaria (13). I cani con ipoglicemia da substrato limitato, giovanile transitoria o ricorrente, traggono beneficio dalla frequente somministrazione di diete ad alto contenuto energetico, come ad esempio quelle formulate per la crescita del cucciolo o la guarigione dopo la malattia.

Encefalopatia epatica

La correzione chirurgica dell'anomalia vascolare portosistemica congenita può essere curativa mentre il trattamento

dell'encefalopatia epatica secondaria all'epatopatia in fase terminale acquisita è principalmente palliativa. È fondamentale la correzione o l'elusione di eventuali fattori noti per aggravare l'encefalopatia epatica, come ad esempio disidratazione, emorragia gastrointestinale, stipsi, ipopotassiemia, infezione e farmaci metabolizzati a livello epatico (4,5). Il ruolo fondamentale dell'ammoniaca nella fisiopatologia dell'encefalopatia epatica è evidente nel fatto che la maggior parte delle terapie valide riduce la produzione o l'assorbimento dell'ammoniaca.

La modifica della dieta è fondamentale nel trattamento dell'encefalopatia epatica (14) perché la produzione di ammoniaca intestinale può essere fortemente ridotta da una dieta nutrizionalmente bilanciata, seppure ipoproteica, come ad esempio diete epatiche su prescrizione a basso contenuto proteico, suddivise in più pasti giornalieri.

Le sostanze ammoniogeniche endogene e alimentari possono essere ridotte con la somministrazione di clisteri detergenti o disaccaridi non assorbibili, come ad esempio il

lattulosio (0,5-1,0 ml/kg PO ogni 8 ore). Il lattulosio è un purgante e abbassa il pH del colon, causando un microambiente sfavorevole per i batteri produttori di ureasi. L'acidificazione del colon riduce l'assorbimento di ammoniaca intrappolando ioni ammonio nel lume intestinale. Si raccomanda inoltre la somministrazione di antibiotici con uno spettro tale da comprendere flora batterica produttrice di ureasi, come ad esempio neomicina (10-20 mg/kg PO ogni 8-12 ore), amoxicillina (22 mg/kg PO ogni 8 ore) o metronidazolo (7,5-15 mg/kg PO ogni 12 ore).

Le crisi epilettiche associate all'encefalopatia epatica possono essere trattate con levetiracetam (20-40 mg/kg PO, s.c., oppure e.v. ogni 8 ore) o con bromuro di potassio (30-40 mg/kg PO ogni 24 ore). Da uno studio su cani con anomalia vascolare portosistemica extraepatica è emerso che il pretrattamento con levetiracetam per almeno un giorno prima dell'attenuazione chirurgica, riduce il rischio di crisi epilettiche postoperatorie e morte (15).

Lesione cerebrovascolare ed encefalopatia ipertensiva

I cani con evidenza di malattia cerebrovascolare alla visita clinica o con la diagnostica per immagini, devono essere sottoposti a screening per l'ipertensione, e ricevere una valutazione sulle condizioni mediche predisponenti (6). Gli obiettivi terapeutici per cani con lesione cerebrovascolare sono mantenere normali il flusso ematico cerebrale e la ventilazione per conservare il tessuto nella penombra ischemica (7). Non esiste attualmente alcuna evidenza a sostegno della terapia trombolitica nei pazienti veterinari con lesione cerebrovascolare, a meno che non sia indicata per il trattamento di una condizione predisponente. La maggior parte dei cani con lesione cerebrovascolare, migliora clinicamente entro 2-4 settimane con la terapia di supporto.

Il trattamento antipertensivo è indicato nei cani ipertesi (PA sistolica > 160 mmHg o PA diastolica > 95 mmHg) con segni encefalopatici. Enalapril (0,5 mg/kg PO ogni 12-24 ore) o l'amlodipina (0,1-0,2 mg/kg PO ogni 24 ore) possono essere utili da soli o in combinazione (8). Gli aumenti acuti e spesso gravi (sistolica \geq 200 mmHg) nella pressione arteriosa che accompagnano l'encefalopatia ipertensiva, giustificano l'uso di farmaci antipertensivi con rapido esordio d'azione. Grazie ai loro effetti, sia antipertensivi che antiedema, si possono usare l'idralazina (0,1-0,2 mg/kg e.v. oppure i.m. ogni 2-4 ore, se necessario), oppure l'esmololo (50-75 μ g/kg/minuto e.v. come infusione a velocità costante) in combinazione con furosemide (0,75-2 mg/kg e.v. ogni 8-24 ore). I cani trattati con questi farmaci devono essere attentamente monitorati per l'eventuale sviluppo di ipotensione durante la terapia. La fenossibenzamina (0,25 mg/kg PO ogni 8-12 ore) è il trattamento di elezione per i cani ipertesi con feocromocitoma (16). I deficit neurologici associati all'encefalopatia ipertensiva migliorano generalmente entro 24-72 ore dalla normalizzazione della pressione arteriosa (8).

Conclusioni

L'identificazione di segni clinici di disfunzione diffusa del proencefalo, in cani con o senza segni di disfunzione organica sistemica, deve aumentare l'indice di sospetto del clinico per l'encefalopatia metabolica acquisita ed è un'indicazione per l'esecuzione di test come esame emocromocitometrico completo, profilo biochimico sierico e analisi delle urine. L'integrazione delle anomalie anamnestiche, fisiche e di laboratorio consente solitamente la diagnosi definitiva dell'eziologia e con una terapia tempestiva diretta all'eziologia e misure di supporto concentrate sul ripristino del flusso ematico cerebrale, del substrato energetico e dell'omeostasi ionica, la disfunzione neurologica è spesso reversibile.

Riferimenti

1. Skelly BJ, Franklin RJ. Recognition and diagnosis of lysosomal storage diseases in the cat and dog. *J Vet Intern Med* 2002;16:133-141.
2. Burton B. Inborn errors of metabolism in infancy: A guide to diagnosis. *Pediatrics* 1998;102:e69.
3. Brauer C, Jambroszyk M, Tipold A. Metabolic and toxic causes of canine seizure disorders: A retrospective study of 96 cases. *Vet J* 2011;187:272-275.
4. Rothuizen J. Important clinical syndromes associated with liver disease. *Vet Clin North Am* 2009;39:419-437.
5. Saldago M, Cortes Y. Hepatic encephalopathy: Etiology, pathogenesis, and clinical signs. *Comp Cont Educ Pract Vet* 2013;35:E1-E8.
6. Garosi L, McConnell JE, Platt SR, et al. Results of diagnostic investigations and long-term outcome of 33 dogs with brain infarction (2000-2004). *J Vet Intern Med* 2005;19:725-731.
7. Garosi LS, McConnell JF. Ischaemic stroke in dogs and humans: a comparative review. *J Small Anim Pract* 2005;46:521-529.
8. O'Neill J, Kent M, Glass EN, et al. Clinicopathologic and MRI characteristics of presumptive hypertensive encephalopathy in two cats and two dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2013 Nov-Dec;49(6):412-20.
9. Auer RN. Hypoglycemic brain damage. *Metab Brain Dis* 2004;19:169-175.
10. Seyan AS, Hughes RD, Shawcross DL. Changing face of hepatic encephalopathy: role of inflammation and oxidative stress. *World J Gastroenterol* 2010;16:3347-3357.
11. Shawcross DL, Shabbir SS, Taylor NJ, et al. Ammonia and the neutrophil in the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology* 2010;51:1062-1069.
12. Torisu S, Washizu M, Hasegawa D, et al. Brain magnetic resonance imaging characteristics in dogs and cats with congenital portosystemic shunts. *Vet Rad Ultra* 2005;46:447-451.
13. Fischer JR, Smith SA, Harkin KR. Glucagon constant rate infusion: A novel strategy for the management of hyperinsulinemic-hypoglycemic crisis in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 2000;36:27-32.
14. Proot S, Biourge V, Teske E, et al. Soy protein isolate versus meat-based low-protein diet for dogs with congenital portosystemic shunts. *J Vet Intern Med* 2009;23:794-800.
15. Fryer KJ, Levine JM, Peycke LE, et al. Incidence of postoperative seizures with and without levetiracetam pretreatment in dogs undergoing portosystemic shunt attenuation. *J Vet Intern Med* 2011;25:1379-1384.
16. Herrera MA, Mehl ML, Kass PH, et al. Predictive factors and the effect of phenoxybenzamine on outcome of dogs undergoing adrenalectomy for pheochromocytoma. *J Vet Int Med* 2008;22:1333-1339.

Malattie da accumulo lisosomiale del cane



■ Sofia Cerda-Gonzalez, DVM, Dipl. ACVIM (Neurologia)

Cornell University College of Veterinary Medicine, Ithaca, Stati Uniti d'America

La Dr.ssa Cerda-Gonzalez si è laureata alla Cornell University nel 2003, quindi ha completato un internato a rotazione presso l'Animal Medical Center di New York e una residenza in neurologia e neurochirurgia presso la North Carolina State University (2004-2007). Nel 2007 ha conseguito il diploma ACVIM in neurologia. Da allora, è stata Assistant Professor di neurologia e neurochirurgia presso il Cornell's College of Veterinary Medicine con un interesse particolare per la ricerca sulle anomalie dell'articolazione cranio-cervicale.

■ Introduzione

Le malattie ereditarie degenerative che coinvolgono il cervello, possono spesso sembrare troppo complesse, dato l'ampio numero di disturbi diversi e il fatto che molte razze sono predisposte a determinate malattie specifiche. Tuttavia, se i vari disturbi vengono raggruppati in base alle loro caratteristiche identificabili (ovvero, ciò che rende ognuno di essi diverso dagli altri), possono diventare più gestibili. Questo articolo prende in considerazione le caratteristiche cliniche delle malattie da accumulo lisosomiale, concentrandosi sugli indizi che aiutano a identificare tali disturbi in un determinato paziente, e discute i test che possono facilitare la diagnosi. Sono tuttavia incluse alcune tabelle di confronto (**Tabella 1 e 2**) per evidenziare le varie encefalopatie canine degenerative

con segni clinici che possono talvolta sovrapporsi a quelli delle malattie da accumulo lisosomiale, in particolare i segni che si osservano negli animali giovani e nelle razze predisposte ai disturbi degenerativi multipli.

■ Eziologia delle malattie da accumulo lisosomiale

Esiste il sospetto che la maggior parte delle encefalopatie degenerative, comprese le malattie da accumulo lisosomiale, derivino da disordini metabolici congeniti che si verificano a livello cellulare. Altre cause proposte comprendono la morte cellulare anormalmente programmata e una predisposizione genetica per la distruzione auto-immune dei neuroni e/o delle cellule gliali. Come suggerisce il nome, le malattie da accumulo lisosomiale sono più specificamente causate dall'assenza o dalla disfunzione di un enzima lisosomiale. In circostanze normali i materiali intracellulari, come ad esempio i componenti della membrana cellulare, vengono degradati da una serie di enzimi lisosomiali all'interno dei lisosomi, secondo una modalità per fasi prevedibile, consentendo il riciclo dei prodotti finali in nuovi materiali cellulari. Se una fase di questa catena di eventi non può essere eseguita, poiché l'enzima necessario è carente o assente, il materiale risultante dalla fase precedente non viene eliminato e forma depositi (cioè viene "accumulato"), tipicamente in forma di sferoidi. Questo deposito di substrato residuo provoca rigonfiamento e tossicità neuronale, che colpisce sia i neuroni sia le cellule gliali circostanti. Nella maggior parte delle malattie da accumulo lisosomiale, il passaggio disfunzionale coinvolge un'idrolasi acida, in particolare una esoglicosidasi. Nel caso della ceroidolipofuscinosi neuronale è invece carente una proteinasi (1-5).

Le malattie da accumulo lisosomiale che coinvolgono il sistema nervoso centrale possono essere raggruppate in base al prodotto di accumulo depositato, come mostrato

PUNTI CHIAVE

- **Gli animali con diagnosi di malattie da accumulo lisosomiale hanno generalmente meno di 1 anno d'età. Le eccezioni possono includere la ceroidolipofuscinosi neuronale e la leucodistrofia a cellule globoidi.**
- **Il semplice esame obiettivo accompagnato dai test diagnostici di routine (cioè, analisi del sangue, radiografia, ecografia) può dare importanti indizi diagnostici negli animali con malattie da accumulo lisosomiale.**
- **Per specifici problemi legati alla razza, in alcuni casi sono disponibili test genetici.**
- **Un profilo negativo (cioè "normale") per le malattie metaboliche non garantisce l'assenza di una malattia da accumulo lisosomiale.**

Tabella 1. Manifestazioni dell'encefalite necrotizzante ereditaria subacuta correlata alla razza che mimano clinicamente le malattie da accumulo lisosomiale.

Nome della malattia	Età tipica all'esordio	Manifestazioni cliniche	Progressione	Test diagnostici
Aciduria L-2-idrossiglutarica * (20)	4-5 anni (4 mesi-7 anni)	Crisi epilettiche, alterazioni comportamentali/dello stato mentale, atassia cerebellare, tremori della testa	Esordio insidioso, progressione lenta	Livelli elevati di acido L-2-idrossiglutarico in plasma/urina
Degenerazione corticale cerebellare * (21)	4-6 anni (18 mesi-9 anni)	Cerebello-vestibolare	Progressione lenta	RM, test di risposta ai potenziali evocati acustici del tronco cerebrale
Ceroidolipofuscinosi neuronale (degenerazione talamo-cerebellare con esordio nell'età adulta) * (22)	2-5 anni	Atassia cerebello-vestibolare	Progressione lenta	Test della ceroidolipofuscinosi canina
Encefalopatia necrotizzante subacuta dello Staffordshire Bull Terrier (sindrome tipo Leigh) * (23)	6-8 settimane	Cerebello-vestibolare, strabismo	Rapidamente progressiva	Livello di lattato elevato, rapporto lattato:piruvato anormale
Encefalopatia necrotizzante subacuta di Alaskan Malamute e Siberian Husky (23,24)	7 mesi-2,5 anni	Atassia cerebello-vestibolare, crisi epilettiche, deficit visivi, alterazioni comportamentali	Esordio acuto, quindi fase statica o miglioramento. Recidive frequenti	Nessuno
Encefalopatia necrotizzante subacuta dello Yorkshire Terrier (23)	4 mesi-5 anni	Alterazioni dello stato mentale, deficit visivi, crisi epilettiche, atassia	Rapidamente progressiva	Nessuno

* Razza interessata: Staffordshire Bull Terrier

Tabella 2. Disturbi cerebellari degenerativi del cane con segni clinici simili alle malattie da accumulo lisosomiale.

Malattia cerebellare	Razze primariamente colpite	Altre razze segnalate	Età di esordio	Segni associati
Degenerazione/ abiotrofia corticale cerebellare (1,2,21)	Kerry Blue Terrier, Staffordshire* & Staffordshire Bull Terrier, Gordon Setter*, Border Collie e Cane da Pastore Scozzese a pelo lungo, Epagneul Breton*, Bullmastiff e Bobtail*	Scottish Terrier*, Samoiedo, Airedale, Labrador e Golden Retriever, Harrier, Beagle, Cocker Americano, Alano, Cairn Terrier	3-12 mesi	Cerebello-vestibolare, progressiva
Atassia neonatale (1,2)	Coton de Tuléar	N/D	~2 settimane	Cerebello-vestibolare, "movimenti natatori", non progressiva
Distrofia neuro- assonale (1,2)	Rottweiler	Collie, Boxer, Pastore tedesco, Chihuahua	1-2 anni	Cerebello-vestibolare, progressiva
Sindrome della degenerazione epatocellulare (25)	Bovaro del Bernese	N/D	4-6 settimane	Degenerazione cerebellare ed epatocellulare, progressiva
Atassia granulo-priva neonatale (1,2)	Jack Russell Terrier e Parson Jack Russell Terrier	N/D	1-2 mesi	Atassia cerebellare
Atassia a esordio tardivo (1,2)	Jack Russell Terrier e Parson Jack Russell Terrier	N/D	6-9 mesi	Disfunzione cerebellare, progressiva

* Esordio in età adulta, 2-8 anni

nella **Tabella 3**. Per la maggior parte delle malattie da accumulo lisosomiale si sospetta una modalità ereditaria recessiva autosomica, anche se resta da chiarire la specifica mutazione causale in molti sottotipi (1-4).

■ Segni clinici

I cani affetti nascono asintomatici ma non appena i materiali di accumulo iniziano a depositarsi, sviluppano gradualmente segni neurologici che tendono ad apparire insidiosamente e peggiorano nel corso di settimane o mesi. A volte, i cani possono mostrare un aggravamento acuto dei segni clinici che può mimare un esordio improvviso della malattia, se le precedenti sottili anomalie erano passate inosservate (1).

Nella maggior parte delle malattie da accumulo lisosomiale, i segni clinici compaiono entro i primi due anni dalla nascita (cioè nelle prime settimane o mesi). Anche i cani con ceroidolipofuscinosi neuronale sviluppano generalmente i segni quando sono giovani adulti (cioè 1-2 anni di età). Raramente, possono rimanere asintomatici fino all'età adulta ed è stato descritto un esordio tardivo a 9 anni d'età. Allo stesso modo, a seconda della razza, la manifestazione della leucodistrofia a cellule globoidi canina può variare da sole sei settimane fino a 4 anni d'età (1-3, 6-8) e un rapporto ha descritto questa condizione in uno Spitz Allemand Nano (o Pomerania) di 14 anni (6).

Dal punto di vista neurologico, si osserva inizialmente una disfunzione cerebellare, con o senza componente vestibolare. I segni cerebellari includono spesso tremore intenzionale, atassia cerebellare (cioè, ipermetrica, spastica) e una postura con base ampia. Ci possono essere inoltre deficit della risposta alla minaccia (senza cambiamenti nella visione né disfunzione del nervo facciale) e anisocoria. A ciò segue un coinvolgimento sempre più diffuso del sistema nervoso centrale, che termina in segni encefalopatici globali/multifocali. La presentazione precoce si distingue in ceroidolipofuscinosi neuronale,

fucosidosi e glicoproteinosi neuronale (malattia di Lafora), che possono presentarsi inizialmente come una disfunzione del prosencefalo, con crisi epilettiche, deficit visivi e alterazioni comportamentali e dello stato mentale. In questi casi, la disfunzione cerebellare si sviluppa successivamente nel corso della malattia (1-4,6-10).

Spesso, in aggiunta alla disfunzione neurologica, si sviluppano manifestazioni extracraniche. Queste possono includere disfunzione dei nervi periferici nei cani con fucosidosi, leucodistrofia a cellule globoidi, glicogenosi, e sfingomielinosi. Nei cani con fucosidosi è rilevabile un ingrandimento palpabile del nervo ulnare, che serve come valida spia della malattia (**Figura 1**) (1,2). Alcune anomalie scheletriche, come ad esempio nanismo, malformazioni cranio-facciali, lassità articolare e versamento, possono essere un'evenienza nei cani affetti da gangliosidosi, mannosidosi, mucopolisaccaridosi e mucolipidosi II. Nelle ultime due malattie poi, la crescita vertebrale continua può causare compressione della radice dei nervi e intrusione ossea nel midollo spinale, con conseguente mielopatia compressiva e dolore spinale. La gangliosidosi si manifesta invece con sovradilatazione degli spazi tra i dischi intervertebrali, insieme a nanismo e anomalie facciali (11).

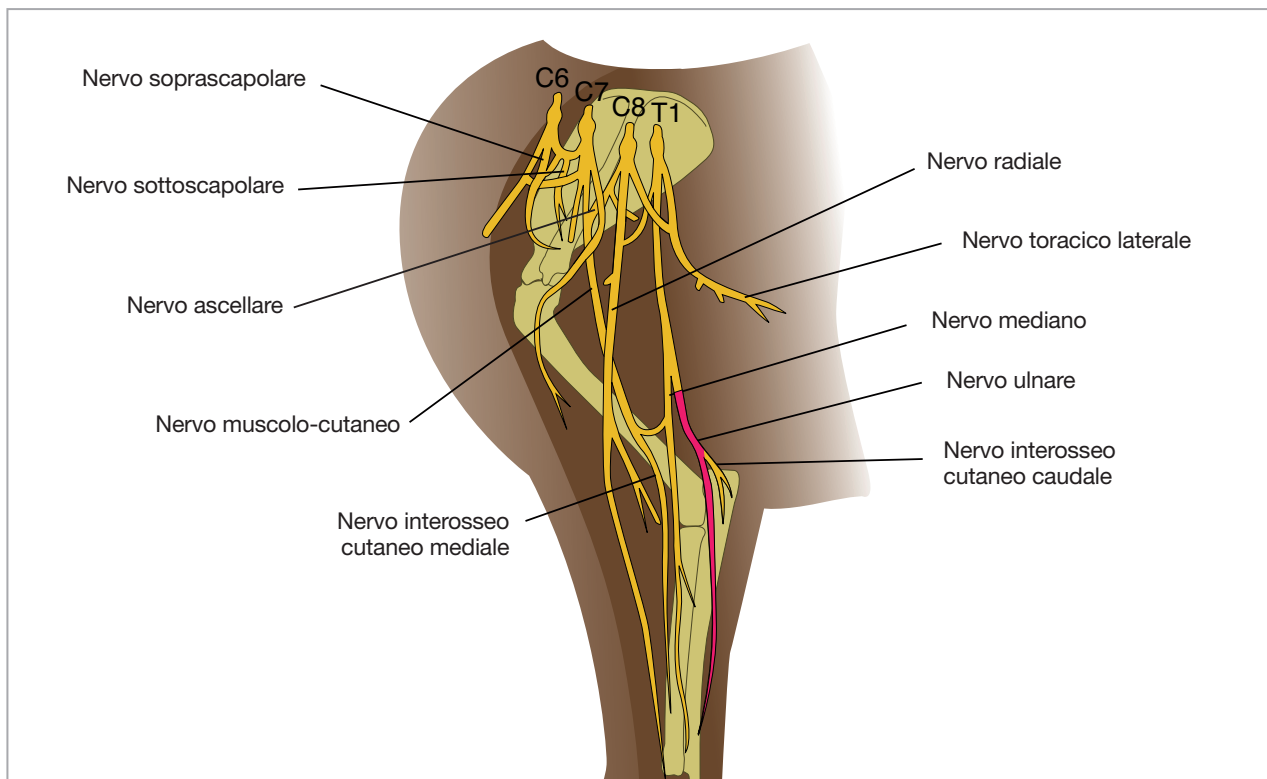
Inoltre, le malattie da accumulo lisosomiale possono avere manifestazioni sistemiche più globali. In particolare, nei casi di sfingomielinosi, mannosidosi, glicogenosi, glucocerebrosidosi, gangliosidosi e mucopolisaccaridosi, si può sviluppare un'organomegalia del fegato e della milza. Inoltre, si possono osservare cardiopatia (nella glicogenosi), degenerazione retinica (in ceroidolipofuscinosi e mucolipidosi II), e opacità corneale (in mucopolisaccaridosi I, VI, VII, gangliosidosi e mannosidosi) (1,9).

■ Diagnosi

Il sospetto clinico iniziale si basa su un segnalamento compatibile e sull'anamnesi clinica, cioè giovane età, razza segnalata, e segni clinici lentamente progressivi, in

Tabella 3. Classificazione delle malattie da accumulo lisosomiale.

Categoria	Esempi di malattia da accumulo
Glicoproteinosi	Fucosidosi, mannosidosi, glicoproteinosi neuronale (malattia di Lafora)
Oligosaccaridosi	Glicogenosi tipo IA, II, IIIA e IV
Sfingolipidosi	Gangliosidosi GM1 tipo I e II, glucocerebrosidosi, leucodistrofia a cellule globoidi
Mucopolisaccaridosi	Mucolipidosi tipo II, mucopolisaccaridosi tipo I, II, III A e B, VI, VII
Proteinosi	Ceroidolipofuscinosi



© Cornell University College of Veterinary Medicine

Figura 1. Il clinico deve valutare attentamente gli arti anteriori durante l'esame obiettivo perché nei cani con fucosidosi si può rilevare l'ingrandimento del nervo ulnare.

particolare con le manifestazioni iniziali che suggeriscono una disfunzione cerebellare. Eventuali manifestazioni extracraniche, come ad esempio l'ingrandimento del nervo ulnare o malformazioni cranio-facciali, aumentano l'indice di sospetto.

Se disponibili, i test genetici (cioè, i dosaggi per la determinazione del genotipo) forniscono il metodo diagnostico più rapido e meno invasivo negli animali con presentazione clinica compatibile. Nella maggior parte dei casi, i campioni (tamponi labiali) possono essere ottenuti e inviati direttamente dai proprietari. Purtroppo questi test sono disponibili solo per un sottoinsieme delle malattie da accumulo lisosomiale, e nelle specifiche razze in cui è stata identificata la mutazione sottostante. In particolare, tra le glicoproteinosi solo la fucosidosi ha un test genetico disponibile per lo Springer Spaniel Inglese. Tra le sfingolipidosi, la gangliosidosi GM1 (Cão de Agua Português), la gangliosidosi GM2 (Chin), e la leucodistrofia a cellule globoidi (Cairn Terrier e West Highland White Terrier) hanno test commercialmente disponibili in alcuni paesi. Nel Curly Coated Retriever si può identificare la mutazione genetica responsabile per la glicogenosi tipo IIIa

(un'oligosaccaridosi), mentre nelle razze Border Collie, Tibetan Terrier, Bassotto, Bulldog Americano e Setter Inglese è possibile rilevare quella della ceroidolipofuscinosi neuronale. Infine, sono disponibili test genetici per la mucopolisaccaridosi tipo IIIB (Pinscher Nano), VI (Zwergpinscher), e VII (Pastore tedesco) (3,9,11-13).

Nei casi in cui si sospetta una malattia da accumulo lisosomiale, ma non sono disponibili test genetici per la razza interessata o i risultati dei test sono negativi, la diagnosi definitiva richiede l'identificazione dello specifico prodotto di accumulo depositato o la dimostrazione della carenza di un particolare enzima. In questi casi, i test di routine possono spesso fornire indizi importanti.

L'esame obiettivo può rivelare le classiche alterazioni suggestive come ad esempio ingrandimento del nervo ulnare, malformazioni cranio-facciali, e lassità articolare. La palpazione addominale e l'ecografia dell'addome possono rivelare l'organomegalia e, quando seguite dalla biopsia ecoguidata degli organi colpiti, possono permettere l'identificazione del materiale di accumulo. In alcuni casi, la valutazione di un semplice striscio di sangue

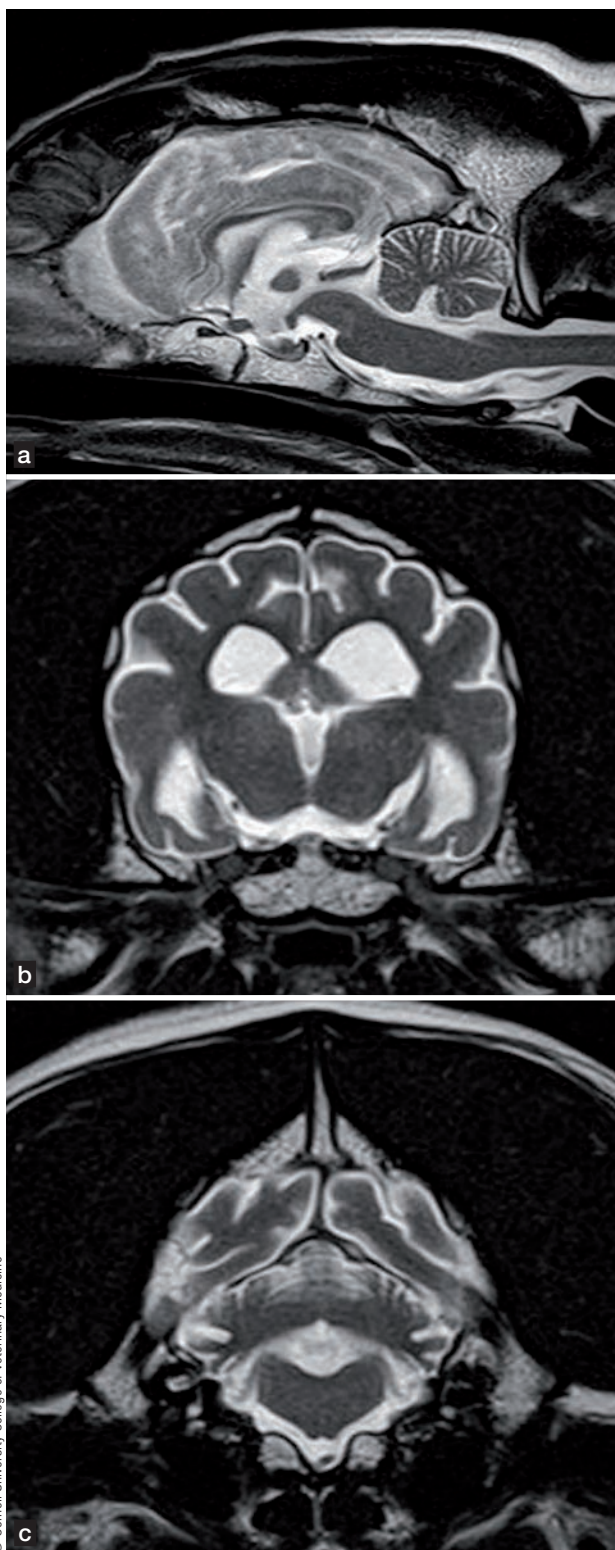


Figura 2. Immagini RM cerebrali sagittale (a) e trasversali (b) (c) T2-pesate che dimostrano atrofia della corteccia cerebrale, adesione intertalamica, e il cervelletto in un cane meticcio di 1 anno con anamnesi di crisi epilettiche.

rivela la presenza del materiale di accumulo anormale all'interno di leucociti. Infine, è importante eseguire l'esame oftalmologico per determinare l'eventuale presenza di degenerazione retinica o anomalie corneali (1,5,11-15).

Se l'esame neurologico rivela un'evidenza clinica di mielopatia, le radiografie spinali possono essere utili come test di screening per determinare l'eventuale presenza di proliferazione ossea vertebrale (come osservato nella mucopolisaccaridosi e mucopolipidosi II). In questi casi, la presenza e l'estensione della compressione del midollo spinale possono essere confermate usando la diagnostica per immagini a risonanza magnetica (RM). La diagnostica per immagini del cervello mediante tomografia computerizzata o RM può rivelarsi utile anche per ottenere una diagnosi presuntiva, poiché alcune malattie da accumulo possono mostrare riscontri classici. Ad esempio, i cani con ceroidolipofuscinosi neuronale e mucopolisaccaridosi I mostrano atrofia cerebrocorticale e ventricolomegalia secondaria. Questi cambiamenti si osservano anche nella disfunzione cognitiva canina, ma se dimostrati in un animale troppo giovane per avere tale disfunzione devono far sorgere il sospetto di una malattia da accumulo (**Figura 2**) (1,5,14). In alcuni Chihuahua con ceroidolipofuscinosi neuronale, è stato segnalato ispessimento meningeo associato ad atrofia cerebrocorticale (7). Al contrario, la RM nei cani con leucodistrofia a cellule globoidi e gangliosidosi (GM1) può mostrare un coinvolgimento diffuso simmetrico della sostanza bianca, e in questi casi l'atrofia cerebrale si sviluppa in tempi successivi (1,4,10).

L'analisi del fluido cerebrospinale produce solitamente risultati normali o dimostra un lieve aumento aspecifico nei livelli proteici, ma può essere utile per escludere altre diagnosi differenziali come ad esempio le encefaliti infettive o ritenute autoimmuni. Le biopsie cutanee e cerebrali possono rivelarsi utili per identificare i prodotti di accumulo depositati. Per finire, la diagnosi definitiva può richiedere l'uso di specifici "profili per malattie metaboliche", per analizzare i campioni di sangue e urina alla ricerca di errori congeniti del metabolismo, tra cui le malattie da accumulo lisosomiale. Purtroppo, però, non tutti gli errori del metabolismo possono essere identificati. Per esempio, tra le malattie da accumulo lisosomiale, i campioni di urina consentono di identificare solo mannosidosi, mucopolisaccaridosi e gangliosidosi. Per questo motivo, un profilo metabolico "normale" non esclude la presenza di errori congeniti del metabolismo (1,2,12,13).

■ Trattamento

In generale, queste condizioni sono associate a una prognosi sfavorevole, poiché i segni clinici progrediscono nonostante i tentativi di rallentare il decorso. La terapia genica (cioè, il rilascio di una copia normale, funzionale, del gene mutato) è in fase iniziale ma ha mostrato risultati promettenti, in particolare nel caso della α -mannosidosi felina. Il fatto che i cani possano mimare malattie da accumulo lisosomiale umane multiple ha facilitato i progressi nel trattamento delle malattie da accumulo canine. Ad esempio, il trasferimento genico mediato dal fluido cerebrospinale nei Beagle con mucopolisaccaridosi IIIA e VII ha avuto risultati preliminari positivi (16,17). La somministrazione intratecale ha inoltre permesso di rilasciare efficacemente una proteina

ricombinante, riducendo la gravità della malattia nei cani con mucopolisaccaridosi 1.

Tuttavia, la barriera ematoencefalica è un grave ostacolo alla somministrazione dei farmaci sistemici, ed è per questo che sono necessari metodi di trattamento invasivo come ad esempio la somministrazione di farmaci intratecali. Inoltre, nella maggioranza dei casi, devono essere ancora delucidati appieno metodi per controllare la risposta immunitaria umorale alla somministrazione delle proteine, al dosaggio e alla frequenza di somministrazione. Per questo motivo, stando alle conoscenze dell'autrice, non esistono in questo momento trattamenti commercialmente disponibili per le malattie da accumulo lisosomiale del cane (18,19).

Riferimenti

1. Vite CH. Storage disorders. In: Vite CH, Braund KG. Braund's neurology in small animals: localization, diagnosis, and treatment. 1st ed. Ithaca: International Veterinary Information Service, 2003 (www.ivis.org).
2. Dewey CW. Encephalopathies: disorders of the brain. In: Dewey CW. A practical guide to canine & feline neurology. 2nd ed. Ames: Wiley-Blackwell, 2008;115-220.
3. Smith MO, Wenger DA, Hill SL, et al. Fucosidosis in a family of American-bred English springer spaniels. *J Am Vet Med Assoc* 1996;209:2088-2090.
4. Hasegawa D, Yamato O, Nakamoto Y, et al. Serial MRI features of canine GM1 gangliosidosis: A possible imaging biomarker for diagnosis and progression of disease. *Sci World J* 2012;2012:1-10.
5. Mizukami K, Kawamichi T, Koie H, et al. Neuronal ceroid lipofuscinosis in Border Collie dogs in Japan: clinical and molecular epidemiological study (2000-2011). *Sci World J* 2012;1-7.
6. Selcer E, Selcer R. Globoid cell leukodystrophy in two West Highland White terriers and one Pomeranian. *Comp Cont Educ Pract Vet* 1984;6:621-624.
7. Nakamoto Y, Yamato O, Uchida K, et al. Neuronal ceroid-lipofuscinosis in longhaired Chihuahuas: clinical, pathologic, and MRI findings. *J Am Anim Hosp Assoc* 2011;47:e64-70.
8. Kondagari GS, Ramanathan P, Taylor R. Canine fucosidosis: A neurodegenerative disorder. *Neurodegener Dis* 2011;8:240-251.
9. Mizukami K, Chang HS, Yabuki A, et al. Novel rapid genotyping assays for neuronal ceroid lipofuscinosis in Border Collie dogs and high frequency of the mutant allele in Japan. *J Vet Diag Invest* 2011;23:1131-1139.
10. Wenger DA, Victoria T, Rafi MA, et al. Globoid cell leukodystrophy in Cairn and West Highland White terriers. *J Hered* 1999;90:138-142.
11. Yamato O, Masuoka Y, Yonemura M, et al. Clinical and clinico-pathologic characteristics of Shiba dogs with a deficiency of lysosomal acid beta-galactosidase: A canine model of human GM1 gangliosidosis. *J Vet Med Sci* 2003;65:213-217.
12. University of Pennsylvania School of Veterinary Medicine Section of Medical Genetics Web site (PennGen). Available at: <http://www.vet.upenn.edu/penngen>. Accessed Dec 28, 2013.
13. University of Prince Edward Island CIDD Database. Lysosomal storage diseases. Available at: ic.upeu.ca/cidd/disorder/lysosomal-storage-diseases. Accessed Dec 28, 2013.
14. Vite CH, Nestrail I, Mlikotic A, et al. Features of brain MRI in dogs with treated and untreated mucopolysaccharidosis type I. *Comp Med* 2013;63:163-173.
15. Keller CB, Lamarre J. Inherited lysosomal storage disease in an English springer spaniel. *J Am Vet Med Assoc* 1992;200:194-195.
16. Haurigot V, Marcó S, Ribera A. Whole body correction of mucopolysaccharidosis IIIA by intracerebrospinal fluid gene therapy. *J Clin Invest* 2013. Epub ahead of print.
17. Xing EM, Knox VW, O'Donnell PA. The effect of neonatal gene therapy on skeletal manifestations in mucopolysaccharidosis VII dogs after a decade. *Mol Genet Metab* 2013;109:183-193.
18. Hemsley KM, Hopwood JJ. Delivery of recombinant proteins via the cerebrospinal fluid as a therapy option for neurodegenerative lysosomal storage diseases. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009;47 Suppl 1:S118-123.
19. Kondagari GS, King BM, Thompson PC, et al. Treatment of canine fucosidosis by intracisternal enzyme infusion. *Exp Neurol* 2011;230:218-226.
20. Abramson CJ, Platt SR, Jakobs C, et al. L-2-hydroxyglutaric aciduria in Staffordshire Bull Terriers. *J Vet Int Med* 2003;17:551-556.
21. Kwiatkowska M, Pomianowski A, Adamiak Z, et al. Magnetic resonance imaging and brainstem auditory evoked responses in the diagnosis of cerebellar cortical degeneration in American Staffordshire terriers. *Acta Vet Hung* 2013;61:9-18.
22. Abitbol M, Thibaud JL, Olby NJ, et al. A canine Arylsulfatase G (ARSG) mutation leading to a sulfatase deficiency is associated with neuronal ceroid lipofuscinosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:14775-14780.
23. Collins D, Angles JM, Christodoulou J, et al. Severe subacute necrotizing encephalopathy (Leigh-like syndrome) in American Staffordshire Bull terrier dogs. *J Comp Path* 2013;148:345-353.
24. Brenner O, Wakshlag JJ. Alaskan Husky encephalopathy – a canine neurodegenerative disorder resembling subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh syndrome). *Acta Neuropathol* 2000;100:50-62.
25. Carmichael KP, Miller M, Rawlings CA. Clinical, hematologic, and biochemical features of a syndrome in Bernese Mountain dogs characterized by hepatocerebellar degeneration. *J Am Vet Med Assoc* 1996;208:1277-1279.

La sindrome della disfunzione cognitiva felina



■ Christos Karagiannis, MSc, MRCVS

School of Life Sciences, University of Lincoln, Lincoln, Regno Unito

Il Dr. Karagiannis si è laureato presso la Facoltà di Veterinaria dell'Aristotle University di Salonicco. Ha conseguito un Master in Clinical Animal Behaviour presso l'University of Lincoln e attualmente lavora nella clinica di consulto comportamentale animale dell'University of Lincoln come residente autorizzato dell'European College of Animal Welfare and Behavioral Medicine (ECAWBM). Inoltre è docente a contratto ospite presso la Facoltà di Veterinaria dell'Aristotle University.



■ Daniel Mills, BVSc, PhD, CBiol, FSBiol, FHEA, CCAB, Dipl. ECAWBM(BM), MRCVS

School of Life Sciences, University of Lincoln, Lincoln, Regno Unito

Daniel Mills è docente di Medicina Comportamentale Veterinaria presso l'University of Lincoln ed è stato il primo a essere riconosciuto da RCVS come specialista in questa disciplina. Le sue principali aree di ricerca riguardano la regolazione cognitiva ed emotiva degli animali, soprattutto per quanto riguarda i problemi comportamentali degli animali e la loro modifica. Oltre a occuparsi delle visite presso la clinica di consulto specialistico è direttore del programma Msc in Clinical Animal Behaviour dell'università.

■ Introduzione

La disfunzione cognitiva è una condizione del gatto che invecchia, quindi di crescente importanza per il veterinario data l'età anagrafica crescente della popolazione felina. Negli ultimi 20 anni, negli Stati Uniti d'America c'è stato un aumento del 15% nel numero di gatti con oltre 10 anni d'età e più di 18 milioni di gatti negli Stati Uniti hanno ormai 12 anni o più (1). Nel Regno Unito si stima invece esistano 2,5 milioni di gatti senior, circa il 30% della popolazione di

proprietà. In Europa la popolazione totale di gatti da compagnia è di circa 20 milioni (30%) (2). È pertanto necessario che la professione veterinaria focalizzi maggiormente l'attenzione sulla qualità di vita, invece di accettare semplicemente certi cambiamenti come inevitabili. Purtroppo, non vi è consenso sull'età in cui un gatto diventa fisiologicamente senior, dal momento che gli animali possono invecchiare a velocità diverse. Un modo pragmatico per classificare i gatti che invecchiano è considerare gli animali di 7-10 anni come di "mezza età", quelli di 11-14 anni come "senior", e i gatti di oltre 15 anni come "geriatrici". Quando si parla di deterioramento cerebrale, il 50% dei gatti ha segni di demenza a 15 anni di età, mentre nell'uomo ciò accade in circa il 50% dei soggetti di 85 anni (3,4,5). In questo articolo, per semplicità, il termine "senior" si riferisce a tutti i gatti che invecchiano.

PUNTI CHIAVE

- La sindrome della disfunzione cognitiva (SDC) è una condizione del gatto che invecchia di crescente importanza per il veterinario, data l'età anagrafica crescente della popolazione felina.
- La sindrome della disfunzione cognitiva deve essere distinta da altre alterazioni senili che possono causare segni superficialmente simili.
- La sindrome della disfunzione cognitiva non può essere curata, ma i suoi progressi possono essere rallentati e i segni clinici alleviati con un intervento medico e comportamentale.
- C'è la necessità per la professione veterinaria di dare più attenzione ai problemi legati alla qualità della vita e non semplicemente accettare certi cambiamenti come inevitabili.

La sindrome della disfunzione cognitiva (SDC) è un disturbo specifico che colpisce sia i cani che invecchiano (nel quale è ben studiata come modello della demenza di Alzheimer umana) sia i gatti nella medesima fase di vita. La sindrome da disfunzione cognitiva deve essere distinta da altre alterazioni senili (che possono causare segni superficialmente simili) poiché le sue caratteristiche neurologiche indicano interventi specifici che possono essere inutili o addirittura controindicati nel trattamento di alcune delle sue diagnosi differenziali. Sebbene il comportamento sia controllato dal cervello, è importante comprendere che non tutti i problemi comportamentali senili sono dovuti a inadeguatezza della funzione cerebrale. In effetti,

i problemi comportamentali nei soggetti senior possono riflettere il deterioramento senile in un'ampia gamma di tessuti diversi. Ad esempio, defecazione e minzione inappropriate possono essere causate dal dolore associato all'artrite, che si scatena quando l'animale tenta di accedere alla cassetta per lettiera. L'irritabilità che si manifesta con un comportamento aggressivo può risultare da malessere generale (ad es., mal di denti), o da malattie metaboliche come ad esempio l'ipertiroidismo, e l'aumento dell'ansia può essere un segno di nefropatia cronica. Questi cambiamenti possono essere il primo segno evidente del problema più remoto, e sono quindi importanti per consentire una diagnosi precoce. Accettare tali alterazioni nel gatto senior come "effetti inevitabili dell'invecchiamento" significa rinunciare a curare i pazienti, e questo articolo si propone di fornire una panoramica sull'invecchiamento cerebrale, e in particolare la sindrome della disfunzione cognitiva felina, offrendo al tempo stesso una guida per il veterinario sulla diagnosi e le possibili opzioni di trattamento.

■ Invecchiamento e sindrome della disfunzione cognitiva

Neuropatologia delle alterazioni cerebrali senili

L'associazione tra neuropatologia e disturbi comportamentali senili nei gatti non è ben definita. Tuttavia, come nel caso dell'uomo e del cane, esistono alterazioni nell'anatomia e nella fisiologia del cervello felino, come ad esempio l'atrofia cerebrale, che causano aumento nelle dimensioni ventricolari, allargamento dei solchi (**Figura 1**) e atrofia del sistema colinergico nel locus ceruleus, che potrebbero spiegare la compromissione del ciclo sonno-veglia (6). Anomalie dei mitocondri, dilatazione dei vacuoli e accumulo di lipofuscina sono fenomeni osservati a livello ultrastrutturale, così come quantità inferiori di microfilamenti sui dendriti in quest'area (7).

Invecchiamento cerebrale e sindrome della disfunzione cognitiva non sono la stessa cosa, e il primo non comporta necessariamente la seconda, dato che la sindrome della disfunzione cognitiva ha caratteristiche patologiche specifiche. La formazione di placche A β , ritenuta coinvolta nell'invecchiamento

cerebrale e nel morbo di Alzheimer nell'uomo, è stata osservata nel cervello dei gatti (3) ma la distribuzione è diversa e non è stata confermata l'associazione tra deposito di A β e sindrome della disfunzione cognitiva nei gatti senior (a differenza dell'Alzheimer nell'uomo o della sindrome della disfunzione cognitiva nel cane). Uno studio su tre gatti anziani con anomalie del comportamento ha dimostrato placche senili a livello cerebrale (8), e mentre un rapporto ha segnalato che tali placche erano più comuni nei gatti con disturbi comportamentali (9), un altro studio su gatti con sindrome della disfunzione cognitiva ben documentata non è riuscito a dimostrare una correlazione tra alterazioni comportamentali e formazione di A β (3). Le fibrille tau iperfosforilate, un'altra caratteristica del morbo di Alzheimer umano, possono essere ritrovate anche nei gatti con formazione di placche senili, ma deve ancora essere stabilita l'associazione tra tale riscontro e la sindrome della disfunzione cognitiva (3,9).

Alterazioni comportamentali durante l'invecchiamento

Durante l'invecchiamento di un gatto possono verificarsi numerose alterazioni comportamentali che sono spesso trascurate o considerate alterazioni senili inevitabili. I proprietari sembrano cercare aiuto soprattutto per le alterazioni che hanno un impatto sulla loro qualità di vita, come ad es., quando il gatto elimina feci e urina in luoghi inappropriati o diventa aggressivo, sebbene spesso siano più comuni altri cambiamenti (**Tabella 1**). Così, molte comuni alterazioni possono sfuggire all'osservazione dei proprietari, a meno che non siano specificamente evocate dal veterinario. Un sondaggio ha suggerito che il 75% dei proprietari segnala segni di sindrome della disfunzione cognitiva quando riceve specifiche domande in merito, ma solo il 12% fornisce volontariamente tale informazione (10), cosicché molti casi sfuggono alla diagnosi. Uno studio ha scoperto che il 14% degli animali di 8-19,75 anni d'età ha la sindrome della disfunzione cognitiva, sebbene la prevalenza della diagnosi sia solo dell'1,9% (11). Nei gatti di 11-21 anni d'età si è scoperto che il 36% mostrava segni comportamentali non attribuibili ad alcuna malattia medica sottostante (12), a 11-14 anni d'età l'alterazione

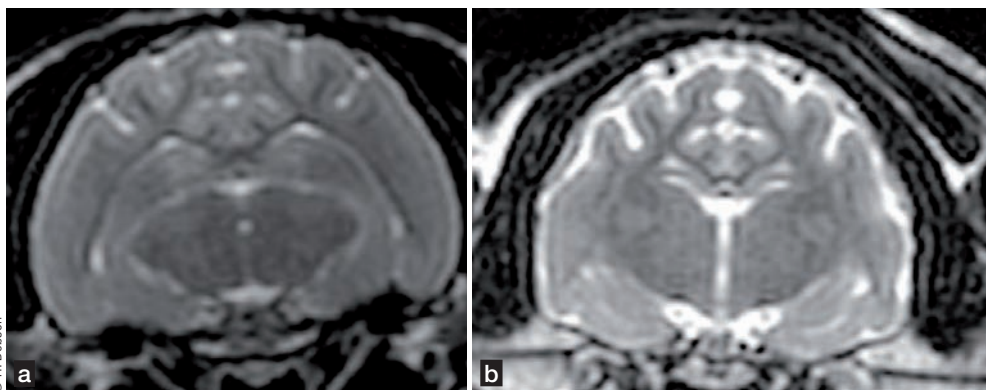


Figura 1. Sezioni RM trasversali in gatti di 1 anno (**a**) e 13 anni (**b**). Il liquido cefalo spinale (LCS) appare di colore bianco. Nel gatto che invecchia i ventricoli sono dilatati, ma l'atrofia corticale ha fatto aumentare le dimensioni dei solchi che risultano quindi più prominenti.

© H. Dobson

Tabella 1. Confronto dei problemi comportamentali così come segnalati dai proprietari di gatti senior a tre strutture specializzate e altre più generiche (dati VIN, Veterinary Information Network) (13).

Strutture specializzate in medicina comportamentale (14) (83 gatti, età > 10 anni)	Tavole VIN (100 gatti, di età compresa tra 12 e 22 anni)
Defecazione e minzione inappropriate (eliminazione e marcatura) 73%	Vocalizzazione eccessiva 61% (vocalizzazione notturna 31%)
Aggressività tra gatti 10%	Defecazione e minzione inappropriate (eliminazione e marcatura) 27%
Aggressività nei confronti dell'uomo il 6%	Disorientamento 22%
Vocalizzazione eccessiva 6%	Vagare senza meta 19%
Irrequietezza 6%	Irrequietezza 18%
Eccesso di tolettatura 4%	Irritabilità/aggressività 6%
	Paura/occultamento 4%
	Attaccamento eccessivo 3%

più comune era una modifica del comportamento sociale, mentre nei soggetti di oltre 15 anni il segno più frequente era l'eccessiva vocalizzazione con livelli di attività alterati.

■ Diagnosi dei problemi comportamentali

Approccio generale

Quella di sindrome della disfunzione cognitiva felina è spesso una diagnosi per esclusione, formulata *ante-mortem* nei gatti che invecchiano, in presenza di declino in un particolare gruppo di comportamenti associati alla capacità cognitiva, che non può essere attribuito ad alcuna condizione medica correlata. Questi segni includono tipicamente disorientamento o stato confusionale, alterazioni nei rapporti sociali (dopo l'abbandono delle interazioni sociali da parte del proprietario), variazioni nello stato di attività, alterazioni del ciclo sonno-veglia, vocalizzazione inappropriata, declino nell'apprendimento e nella memoria, mutamenti nell'interesse per il cibo, e riduzione dell'attività di tolettatura (14). Quando un gatto senior viene portato alla visita per problemi comportamentali, devono essere escluse due categorie differenziali principali: in primo luogo, le alterazioni ambientali che influenzano il comportamento del gatto, ad es., un nuovo bambino o animale da compagnia, un trasloco, eccetera. In secondo luogo, altri problemi medici (più difficili da escludere). Durante l'invecchiamento, i gatti sviluppano verosimilmente un numero crescente di problemi di salute, sia intracranici, sia extracranici, ma può essere talvolta particolarmente difficile diagnosticare quale eventuale ruolo abbiano nel comportamento del gatto. Le diagnosi differenziali intracraniche includono malattie come ad esempio meningiomi del prosencefalo ed eventi vascolari, che possono causare sia deficit sensoriali, sia problemi di controllo motorio. Le diagnosi differenziali extracraniche includono una vasta gamma di disturbi metabolici, in particolare quelli che riguardano la funzione renale o epatica o, problemi endocrini come ad esempio l'ipertiroidismo, e varie condizioni che compromettono la funzione cardiorespiratoria e circolatoria. Forse, le più importanti sono quelle che causano dolore come ad esempio l'artrite o la

malattia periodontale. La malattia periodontale può colpire oltre il 60% dei gatti con più di 3 anni di età (15), mentre l'osteoartrite può colpire il 70-90% dei gatti con oltre 10 anni d'età (14). È possibile che quest'ultima non mostri zoppia manifesta, ma piuttosto anomalie nel comportamento di eliminazione di feci e urina, tolettatura inadeguata e/o comportamento aggressivo (16). Inoltre, è importante rendersi conto che assieme alla sindrome della disfunzione cognitiva potrebbero coesistere altri problemi comportamentali, come ad esempio l'ansia, e che qualsiasi medicinale concomitante usato per altre condizioni può avere un impatto sul comportamento.

Approccio alla sindrome della disfunzione cognitiva felina

Per descrivere i segni cardinali della sindrome della disfunzione cognitiva nel cane è stato suggerito l'acronimo DISHA (Disorientation, Interaction, Sleep, Housesoiling, Activity), che in italiano potrebbe essere convertito in DIADA, e questo espediente mnemonico può essere applicato anche al gatto. DIADA sta per:

- Disorientamento
- Interazioni anomale con proprietari e altri animali da compagnia
- Anomalie nel ciclo sonno-veglia
- Defecazione e minzione inappropriate
- Attività di livello anormale (diminuito o aumentato)

Tuttavia, nella diagnosi di sindrome della disfunzione cognitiva felina possono essere altrettanto importanti altri segni come ad esempio eccessiva vocalizzazione, risposta alterata agli stimoli, riduzione dell'igiene personale e alterazione dell'appetito (13). Tuttavia, questi cambiamenti sono segnalati abbastanza spesso nei gatti senior affetti da altre condizioni, per cui la diagnosi si basa sulla valutazione attenta dei segni in ogni singolo soggetto. Non è ragionevole attendere l'esclusione di tutte le altre possibilità mediche prima di suggerire una diagnosi di sindrome della disfunzione cognitiva.

Quando viene segnalato un disorientamento spaziale (ad es., il gatto resta intrappolato in un angolo o fissa il muro) devono essere esclusi disturbi neurologici come ad esempio deficit sensoriali, dolore e disturbi delle funzioni motorie. Il disorientamento è stato segnalato nel 22% dei gatti senior nella pratica generale (13) ed è spesso considerato un robusto indicatore per la sindrome della disfunzione cognitiva potenziale, dato che poche condizioni mediche comuni producono un comportamento simile, soprattutto in assenza di altri deficit neurologici.

Un gatto può mostrare alterazioni nelle interazioni sociali, come ad esempio irritabilità o desiderio di contatto con persone o altri gatti, con il comportamento aggressivo che interessa circa il 6-10% dei gatti senior (13) ma prima di suggerire un collegamento fra questi segni e la sindrome della disfunzione cognitiva, occorre escludere le condizioni mediche correlate al dolore e i deficit sensoriali, nonché specifiche condizioni comportamentali come ad esempio la ricerca di attenzione o il conflitto sociale nell'ambito domestico.

Un ciclo sonno-veglia anormale, con il gatto sempre sveglio che vocalizza e disturba il proprietario durante la notte, può essere anche causato da dolore, deficit sensoriale e ipertensione, ed è il problema più comune tra quelli segnalati dal proprietario (61% dei casi [13]). È possibile che un gatto con dolori articolari a causa dell'osteoartrite eviti di riposare nella stessa posizione per lunghi periodi e finirà per restare sveglio tutta la notte. Questo è un problema evidente per il suo benessere, quindi la valutazione delle condizioni mediche algiche (ad es., con radiografie o un breve ciclo di analgesici *ex-adiuvantibus*) deve essere una priorità se si pensa che le alterazioni del ciclo sonno-veglia siano un segno di sindrome della disfunzione cognitiva.

La defecazione e la minzione inappropriate (cioè, l'evacuazione di urina o feci fuori dalla cassetta per lettiera) è una delle ragioni principali per cui i proprietari cercano aiuto dal veterinario, e il 27% dei gatti senior presentati per problemi comportamentali mostrano questo segno (13). Mentre le cause della defecazione e minzione inappropriate per i gatti senior possono essere molte delle stesse condizioni che colpiscono i gatti più giovani (ad es., cistite, colite, avversione per la cassetta per lettiera, marcatura del territorio, ecc.), le probabilità che le condizioni algiche possano alterare l'uso della cassetta per lettiera è maggiore negli animali che invecchiano. Ad esempio, l'osteoartrite può limitare la capacità di salire le scale per accedere alla cassetta situata in una stanza al piano superiore. Per questo motivo, quando si considera il possibile significato della defecazione e minzione inappropriate per la sindrome della disfunzione cognitiva, è fondamentale indagare la situazione delle cassette per lettiera e le eventuali modifiche ambientali, e benché la sindrome della disfunzione cognitiva possa certamente causare tali segni, ciò non significa escludere altri problemi medici o comportamentali concomitanti.

È lecito aspettarsi che i gatti senior diminuiscano il livello di attività a causa del dolore cronico e dell'indebolimento muscolo-scheletrico, ma è altrettanto importante rendersi conto che un'alterazione dell'attività correlata alla sindrome della disfunzione cognitiva coesiste spesso con una riduzione dell'attività causata da altre condizioni. In questi casi occorre quindi riconoscere e affrontare entrambe le cause. I gatti senior possono inoltre mostrare aumenti nel livello di attività, ad esempio svolgere attività ripetitive, vagare senza meta o mostrare irrequietezza, per svariate ragioni. Questi comportamenti possono essere provocati da condizioni dolorose, metaboliche o comportamentali, come ad esempio l'ansia, oltre ad essere specificamente evocati dalla sindrome della disfunzione cognitiva. Il livello di attività aumentato o ridotto presente nel 20% dei gatti senior nella pratica di prima valutazione (13), e la riduzione dell'attività usata di per sé come aiuto nella diagnosi di sindrome della disfunzione cognitiva sono generalmente poco utili avendo tante altre spiegazioni. D'altra parte, un aumento nei livelli di attività è forse più indicativo dell'eventuale sindrome della disfunzione cognitiva, soprattutto dopo aver valutato più approfonditamente la forma con attività aumentata, controllato il dolore, ed escluso l'ipertiroidismo.

Altri comportamenti descritti nei gatti senior, ovvero vocalizzazione eccessiva, risposta alterata agli stimoli, diminuzione dell'igiene personale e appetito alterato, possono essere correlati sia ad alterazioni mediche extracraniche senili, sia alla sindrome della disfunzione cognitiva. Il dolore, i deficit sensoriali e l'ipertensione sono particolarmente importanti da valutare insieme alla sindrome della disfunzione cognitiva. La vocalizzazione eccessiva è una delle lagnanze più comuni dei proprietari, con il 61% dei gatti anziani che mostrano questo segno nelle strutture veterinarie di prima valutazione (13), e se possono essere escluse le condizioni algiche è uno dei segni più utili nella diagnosi di sindrome della disfunzione cognitiva. Le alterazioni correlate alla sindrome della disfunzione cognitiva possono inoltre provocare problemi ansiosi specifici, nonché mutamenti del carattere.

Spesso, la sindrome della disfunzione cognitiva è caratterizzata da una progressione costante, per cui può essere utile valutare ogni cambiamento recente. In questo senso, può essere utile un semplice questionario standard che copre i punti indicati fin qui.

■ Opzioni di trattamento

La sindrome della disfunzione cognitiva non può essere curata, ma i suoi progressi possono essere rallentati e i segni clinici alleviati con un intervento medico e comportamentale. La diagnosi precoce e il trattamento tempestivo sono importanti per migliorare la qualità di vita, non solo del gatto, ma anche dei proprietari. Le alternative includono misure comportamentali, farmacoterapia, e integratori alimentari, che insieme ad altre misure generali contro l'invecchiamento possono agire sinergicamente per migliorare il benessere del gatto senior. Quando

la sindrome della disfunzione cognitiva è accompagnata dall'ansia, devono essere considerati appropriati medicinali psicoattivi e/o la terapia con feromoni. Quest'ultima può essere particolarmente utile quando esistono controindicazioni mediche all'uso dei farmaci, e i segni primari sono correlati al disorientamento.

Farmacoterapia

Selegilina e propentofillina sono autorizzate in alcuni paesi per la sindrome della disfunzione cognitiva e le alterazioni senili nel cane. Possono essere usate anche nei gatti, sebbene sia necessario soppesare i possibili benefici (che possono essere molto grandi) con i rischi. Si ritiene che la selegilina, un inibitore della monoaminoossidasi B, contribuisca a migliorare segni come ad esempio disorientamento, vocalizzazione eccessiva, riduzione dell'affettività e attività ripetitive, alla dose raccomandata di 0,5-1,0 mg/kg ogni 24 ore (17). Gli effetti avversi più comuni sono segni gastrointestinali, ma questi sono raramente significativi negli animali altrimenti sani e nell'opinione degli autori sono il farmaco di prima scelta nei gatti con segni evidenti di sindrome della disfunzione cognitiva. La propentofillina, un derivato della xantina che aumenta il flusso ematico cerebrale, è stata usata per trattare cani che invecchiano affetti da apatia e letargia, ed esistono segnalazioni aneddotiche della sua efficacia nei gatti anziani con dosi di 12,5 mg (un quarto di compressa da 50 mg) per gatto ogni 24 ore (18).

Anche i prodotti che migliorano l'attività colinergica o che aumentano la secrezione di acetilcolina possono avere effetti benefici nei gatti con sindrome della disfunzione cognitiva, ma devono ancora essere stabilite l'efficacia, la farmacocinetica e la tossicità (7), per cui si consiglia di riservarne l'uso agli specialisti. Considerata l'evidenza di riduzione dell'attività colinergica cerebrale nei gatti con sindrome della disfunzione cognitiva, è raccomandabile evitare i farmaci anticolinergici (ad es., atropina, scopolamina, trisifenidile e propantelina).

Terapia nutrizionale e dietetica

Esistono pochi studi scientifici sulle opzioni di trattamento dietetico nei gatti con sindrome della disfunzione cognitiva, per cui molte decisioni si basano sull'adattamento di procedure adottate in altre specie. La gestione alimentare con verdure, noci, cereali integrali e vitamine C ed E può ridurre il rischio di declino cognitivo e demenza nell'uomo, e vari prodotti dietetici contenenti antiossidanti, oli di pesce e altri integratori alimentari sono promossi per l'uso nei gatti con problemi senili. Non esiste letteratura a revisione paritetica che ne sostenga il valore, ma possono essere utili adiuvanti in determinate situazioni. Uno studio preliminare condotto su 46 gatti che ricevevano una dieta integrata con tocoferoli, carnitina, vitamina C, betacarotene, acido docosaesenoico, metionina e cisteina, ha riferito che i proprietari percepivano miglioramenti nel comportamento

rispetto ai soggetti con dieta di controllo (19). Tuttavia, non è ancora chiaro quali dei numerosi ingredienti possano essere realmente efficaci. È stato segnalato che un altro integratore a base di colina, fosfatidilcolina, metionina, inositolo, vitamina E, zinco, selenio, taurina e altre vitamine del gruppo B ha migliorato lo stato confusionale e l'appetito in nove gatti su 21 (20). Teoricamente, le diete integrate con trigliceridi a catena media possono essere vantaggiose nei gatti anziani, ma non sono state valutate nella sindrome della disfunzione cognitiva felina (21). Sono purtroppo carenti studi di efficacia a revisione paritetica, persino per gli integratori commercialmente disponibili destinati ai gatti senior, e le loro rivendicazioni si fondano su basi puramente teoriche e aneddotiche. Questi includono rimedi erboristici e integratori alimentari (come ad esempio quelli basati su Ginkgo biloba, piridossina, vitamina E e resveratrolo), nonché uno specifico integratore felino contenente fosfatidilserina, acidi grassi omega-3, vitamine C ed E, L-carnitina, coenzima Q e selenio. Si noti che alcuni prodotti per il cane contenenti acido alfa-lipoico devono essere evitati, perché gli ingredienti utilizzati possono essere tossici per il gatto. Tuttavia, durante un test di laboratorio controllato con placebo, almeno un prodotto per gatti a base di S-adenosilmetionina è stato associato a un miglioramento delle prestazioni in un compito di apprendimento, in soggetti anziani (22).

Modifica ambientale

L'arricchimento ambientale svolge un ruolo specifico nel mantenere la funzione cognitiva dei gatti, ma è importante garantire che l'animale mantenga il controllo sull'ambiente. Un'eccessiva domanda psicologica contrasta il miglioramento ottenuto con l'arricchimento, quindi occorre gestire con cautela l'introduzione di nuovi potenziali fattori di stress come ad esempio le modifiche ambientali. L'obiettivo è mantenere il contesto ambientale generale del gatto, pur introducendo nuovi stimoli interessanti, a bassa intensità. Un gattino giovane per "ringiovanire il gatto anziano" non è una misura consigliabile. Alcuni gatti con sindrome della disfunzione cognitiva possono avere difficoltà a fronteggiare i cambiamenti ambientali o imparare nuove routine, per cui le modifiche devono essere piuttosto limitate e mirate, con quelle essenziali apportate in modo molto graduale. Alcuni gatti, soprattutto quelli facilmente soggetti a disorientamento, possono trarre beneficio dalla ristrutturazione del loro ambiente per semplificare l'area centrale, fornendo tutto ciò di cui il gatto ha bisogno (cibo, cassetta per lettiera, zona di riposo, ecc.) in una sola stanza (14). È anche importante mantenere una routine quotidiana strutturata per facilitare l'orientamento temporale.

I gatti dovrebbero avere valvole di sfogo e obiettivi sufficienti per mantenere modelli comportamentali normali. Può essere necessario adottare programmi per garantire che il gatto giochi a sufficienza, ad es., usando giocattoli o magari giochi sociali tipo "finta lotta". Attività alternative come quelle di

“cerca e trova” o un addestramento basato sulla ricompensa, e nuove forme di oggetti da gioco (ad es., giocattoli che contengono cibo e giocattoli alimentari pendenti) possono fornire stimoli mentali utili, purché non diventino fonte di frustrazione. Per questo motivo non sono raccomandati i giochi elettronici come i puntatori laser e la caccia di oggetti in movimento sullo schermo di un computer, poiché non sono quasi mai una valvola di sfogo fisicamente soddisfacente per il gatto.

Adattamenti generali

Le condizioni mediche, e soprattutto quelle degenerative algiche, diventano più frequenti a causa dell'invecchiamento, quindi i proprietari devono agevolare le compensazioni necessarie per tutelare il benessere del gatto, modificando di conseguenza l'ambiente domestico. I gatti senior possono avere maggiore difficoltà a uscire o salire le scale. Quindi, se non si fornisce una cassetta per lettiera a pianterreno, in posizione adeguata e facilmente accessibile, può aumentare il rischio di defecazione e minzione in luoghi inappropriati. Si raccomanda pertanto di sistemare cassette per lettiera con fiancate ribassate su tutti i piani cui il gatto può accedere, e di posizionarle in zone adeguatamente appartate. Dotare di una rampa tutte le gattaiole o aree preferite può facilitare l'accesso degli animali (**Figura 2**). È inoltre fondamentale far sì che acqua e cibo siano facilmente accessibili, ed è preferibile migliorare l'accesso piuttosto che cambiare la posizione dell'area di alimentazione. Se s'intende usare una nuova area, è opportuno fornire numerose ciotole, inizialmente nelle aree più accessibili, per vedere quali saranno preferite dal gatto, così da minimizzare lo stress legato al cambiamento.



© courtesy of C. Fawcett

Figura 2. Gradini e altre innovazioni possono aiutare i gatti che invecchiano a continuare ad accedere ai luoghi preferiti, come ad esempio le zone rialzate, man mano che invecchiano.

■ Prognosi e prospettive a lungo termine

La diagnosi precoce è della massima importanza per rallentare il tasso di alterazione associato alla sindrome della disfunzione cognitiva (che non può essere curata), e lo screening di routine dei gatti che invecchiano alla ricerca dei possibili segni deve diventare la norma. Il veterinario deve assumere un ruolo proattivo e sensibilizzare il cliente sulle notevoli possibilità di mantenere una buona qualità di vita durante l'invecchiamento del gatto. Le procedure diagnostiche costose (ad es., RM) sono raramente giustificabili quando si segue un approccio metodologico razionale focalizzato sul benessere e la gestione del rischio per identificare e sostenere i gatti con possibile sindrome della disfunzione cognitiva.

Riferimenti

1. US Pet Ownership & Demographics Sourcebook. American Veterinary Medical Association: Schaumburg, IL, USA 2012.
2. Gunn-Moore D. Considering older cats. *J Small Anim Pract* 47,8 (2006): 430-431.
3. Head E, Moffat K, Das P, et al. β -Amyloid deposition and tau phosphorylation in clinically characterized aged cats. *Neurobiol Aging* 2005; 26(5):749-763.
4. Landsberg G. Behavior problems of older cats. In: Schaumburg I, ed. In *Proceedings AVMA 135th annual meeting*, 1998:317-320.
5. Porter VR, Buxton WG, Fairbanks LA, et al. Frequency and characteristics of anxiety among patients with Alzheimer's disease and related dementias. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003;15:180-186.
6. Chase MH. Sleep patterns in old cats. In: Chase MH, ed. *Sleep disorders: basic and clinical research*. New York: Spectrum Publications, 1983:445-448.
7. Zhang JH, Sampogna S, Morales FR, et al. Age-related changes in cholinergic neurons in the laterodorsal and the pedunculo-pontine tegmental nuclei of cats: A combined light and electron microscopic study. *Brain Res* 2005;1052:47-55.
8. Cummings BJ, Satou T, Head E, et al. Diffuse plaques contain C-terminal A beta 42 and not A beta 40: evidence from cats and dogs. *Neurobiol Aging* 1996;17:653-659.
9. Gunn-Moore DA, McVee J, Bradshaw, JM, et al. β -Amyloid and hyper-phosphorylated tau deposition in cat brains. *J Feline Med Surg* 2006;8:234-242.
10. US marketing research summary. Omnibus study on aging pets. Topeka (KS): Hill's Pet Nutrition, Inc; 2000.
11. Salvin HE, McGreevy PD, Sachdev PS, et al. Under-diagnosis of canine cognitive dysfunction: A cross-sectional survey of older companion dogs. *Vet J* 2010;184(3):277-281.
12. Moffat KS, Landsberg GM. An investigation of the prevalence of clinical signs of cognitive dysfunction syndrome (CDS) in cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 2003;39:512.
13. Landsberg GM, Denenberg S, Araujo JA. Cognitive dysfunction in cats: A syndrome we used to dismiss as "old age". *J Feline Med Surg* 2010, 12(11):837-848.
14. Gunn-Moore DA. Cognitive dysfunction in cats: clinical assessment and management. *Top Companion Anim Med* 2011;26(1):17-24.
15. Clarke DE. The crystalline components of dental calculus in the domestic cat. *J Vet Dent* 1999;16:165-168.
16. Clarke SP, Bennett D. Feline osteoarthritis: A prospective study of 28 cases. *J Small Anim Pract* 2006;47(8):439-445.
17. Landsberg G. Therapeutic options for cognitive decline in senior pets. *J Am Anim Hosp Assoc* 2006;42:407-413.
18. Gunn-Moore DA, Moffat K, Christie LA, et al. Cognitive dysfunction and the neurobiology of aging in cats. *J Small Anim Pract* 2007;48:546-553.
19. Houpt K, Levine E, Landsberg G, et al. Antioxidant fortified food improves owner perceived behavior in the aging cat. In *Proceedings, ESFM Feline Conference 2007*; Prague, Czech Republic.
20. Messonnier SP. Cognitive disorder (senility). In: *The natural health bible for dogs and cats*. Roseville: Prima Publishing, 2001:56-57.
21. Trevizan L, de Mello-Kessler A, Bigley KE, et al. Effects of dietary medium-chain triglycerides on plasma lipids and lipoprotein distribution and food aversion in cats. *Am J Vet Res* 2010;71(4):435-440.
22. Araujo JA, Faubert ML, Brooks ML, et al. NOVIFIT® (NoviSAmé®) tablets improve executive function in aged dogs and cats: implications for treatment of cognitive dysfunction syndrome. *Int J Appl Res Vet Med* 2012,10(1):90.

Neuropatia e dolore neurogeno

■ **Mark Epstein, DVM, Dipl. ABVP, CVPP**

TotalBond Veterinary Hospitals, Gastonia, North Carolina, Stati Uniti d'America

Il dolore causato da una lesione diretta del sistema nervoso periferico o del sistema nervoso centrale, è diverso da qualsiasi altro processo patologico. La neuropatia può avere molte cause (**Tabella 1**) e si traduce in una cascata rapida e specifica di eventi che producono alterazioni cellulari, molecolari e microanatomiche uniche. In breve, la neuropatia provoca un segnale ectopico, sia dalla sede della lesione (neuroma), sia dal ganglio della radice dorsale. Ciò altera la connettività nel ganglio della radice dorsale e nel corno dorsale del midollo spinale (attraverso lo sviluppo di nervi afferenti e simpatici post-gangliari), modifica l'eccitabilità spinale attraverso la perdita del controllo inibitorio e provoca l'attivazione di cellule non neuronali (immunomodulatorie, gliali). Eventuali alterazioni nell'espressione genica dei neuroni possono rendere questa condizione permanente. Come risultato di queste alterazioni, i pazienti possono avvertire un "dolore maladattivo" che può assumere diverse sfaccettature, tra cui dolore protratto, iperalgesia (risposta esagerata a uno stimolo nocivo), allodinia (dolore evocato da uno stimolo non nocivo), dolore spontaneo, disestesie (dolore associato ad altre sensazioni come ad esempio formicolio o prurito), dolore distante dalla sede di origine della lesione, e dolore associato a segni simpatici (sindrome del dolore regionale complesso).

■ **Trattamento del dolore neuropatico**

Quando si considera il dolore neurogeno neuropatico nel cane e nel gatto, è importante ricordare che, a parte alcuni rapporti aneddotici, non esistono dati in base ai quali suggerire strategie di trattamento. Il clinico deve considerare che i metodi analgesici usuali per le condizioni infiammatorie comuni non possono essere applicati al dolore emanato direttamente dalla neuropatia (anche se l'infiammazione cronica può e finisce per condividere alcune delle caratteristiche disadattive precedentemente descritte). Ad esempio, poiché l'infiammazione macroscopica non è la caratteristica preminente del dolore neuropatico, è improbabile che i FANS siano tanto efficaci in tali circostanze, almeno se usati come singolo agente. I principi di neurofisiopatologia e neurofarmacologia conferiscono una base razionale ad alcune varietà e classi farmacologiche, per cui possono essere efficaci gli approcci farmacologici che enfatizzano il potenziamento dei neurotrasmettitori inibitori (serotonina, norepinefrina,

Tabella 1. Classificazione delle neuropatie in base all'eziologia.

Tipo di neuropatia	Esempi
Traumatica	Dissezione per via smussa, dissezione chirurgica (transezione/amputazione)
Compressiva	Discopatia intervertebrale, neoplasia, costrizione/legatura
Chimica	Neurotossine, agenti chemioterapici, ad es. alcaloidi della vinca (vincristina), a base di platino (cisplatino, carboplatino)
Radiazioni	
Metabolica	Diabete mellito
Infettiva	Herpes virus (herpes zoster nell'uomo)
Immunomediata	Poliradicoloneurite (una sindrome simile a quella di Guillain-Barré nell'uomo)

acido gamma-aminobutirrico), il blocco e la sottoregolazione dei canali ionici, l'inibizione dell'attività gliale e persino certe strategie neurotossiche (**Tabella 2**). Sebbene l'esperienza nell'uomo sia molto più robusta, si ricordi che quanto funziona per un paziente può non avere un effetto riproducibile in altri. La variabilità in neurofisiopatologia e l'espressione individuale rendono quasi impossibile prevedere la strategia più efficace per un determinato paziente, creando così gravi limitazioni per la formulazione di raccomandazioni specifiche per gli animali. Tutto ciò, a prescindere che si tratti della scelta del farmaco, della dose, del ritmo di assunzione o persino della via di somministrazione. Tuttavia, le dosi abituali sono indicate da vari formulari. Il trattamento del dolore neuropatico resta un'area attiva di ricerca nell'uomo, con alcune modalità innovative (ad es., neurotossine e farmaci ad attività anti-gliale) e strategie già entrate nell'uso clinico o in via di sviluppo. Inoltre, si stanno attivamente indagando nuovi bersagli (ad esempio l'applicazione di composti intratecali per influenzare direttamente l'elaborazione midollare del corno dorsale) allo scopo di ridurre il dolore maladattivo causato dalla neuropatia, e sebbene il loro uso negli animali sia ora limitato a modelli sperimentali, può essere che in futuro avranno un'applicazione clinica.



Tabella 2. Medicinali usati nel trattamento del dolore neurogeno e neuropatico.

Classe farmacologica	Meccanismo primario modificante il dolore	Esempi	Commenti
Anticonvulsivanti	Sottoregolazione dei canali del calcio dipendenti da voltaggio	Gabapentin, pregabalin	<ul style="list-style-type: none"> • Molto popolari nell'uomo grazie al profilo favorevole degli EA.
Antidepressivi triciclici (TCA)	Potenziamento dei neurotrasmettitori inibitori serotonina e norepinefrina	Amitriptilina	<ul style="list-style-type: none"> • Il farmaco più efficace per la neuropatia postoperatoria nell'uomo, sebbene gli EA possano essere problematici.
Inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina-norepinefrina (SNRI)	Potenziamento dei neurotrasmettitori inibitori serotonina e norepinefrina (duloxetina, venlafaxina)	Duloxetina, venlafaxina	<ul style="list-style-type: none"> • La duloxetina ha una PK sfavorevole quando somministrata PO nel cane. • La venlafaxina ha una biodisponibilità orale di circa il 50%. • Gli SSRI (ad es., fluoxetina) non hanno mostrato effetti modificanti il dolore promettenti.
Tramadolo	Potenziamento dei neurotrasmettitori inibitori serotonina e norepinefrina. Inoltre, nel gatto, produzione di un metabolita oppioide.	Tapentadolo (il farmaco progenitore) possiede attività oppioide, come pure un'attività serotoninergica e noradrenergica, sebbene abbia una biodisponibilità PO molto bassa nel cane.	<ul style="list-style-type: none"> • Un farmaco singolare che non sembra produrre un metabolita oppioide nel cane e nell'uomo. • Effetti modificanti il dolore nel cane e nel gatto nel postoperatorio, quando somministrato per via parenterale. • PK orale sfavorevole nel cane (livelli plasmatici diminuiti dopo la somministrazione PO sequenziale). • PK orale più favorevole nel gatto.
Oppioidi	Chiudono i canali del calcio presinaptici del corno dorsale, così da ridurre il rilascio dei neurotrasmettitori eccitatori. Allo stesso tempo, aprono i canali del potassio post-sinaptici, così da iperpolarizzare i neuroni di secondo ordine	<p>Agonisti <i>mu</i> puri: morfina, idromorfina, metadone (e.v./s.c./i.m.), fentanil (e.v./s.c./i.m.; come soluzione o cerotto transdermico), codeina e idrocodone (PO)</p> <p>Agonisti <i>kappa</i>: butorfanolo, nalbufina</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Efficaci nell'uomo, PO, per il dolore neuropatico. • L'uso a lungo termine può causare tolleranza (necessità di aumentare la dose), dipendenza ed EA fastidiosi come ad esempio stipsi e ritenzione urinaria. • Gli oppioidi orali nel cane hanno un robusto effetto di primo passaggio ma mancano dati sul loro effetto modificante il dolore, sebbene gli studi suggeriscano un ruolo per codeina e idrocodone in questa specie. • Alcune segnalazioni nell'uomo indicano un profilo inferiore degli EA nella somministrazione parenterale sequenziale di nalbufina per il dolore maladattivo cronico.
Antagonisti dei recettori NMDA	Diminuiscono l'afflusso post-sinaptico di sodio e calcio	Ketamina (infusione e.v. oppure crema per uso topico), amantadina	<ul style="list-style-type: none"> • La ketamina viene usata nell'uomo per la sindrome del dolore regionale complesso.
Bloccanti i canali del sodio	Proprietà stabilizzanti della membrana cellulare e dei gangli della radice dorsale	<p>Anestetici locali (ad esempio lidocaina, bupivacaina, mepivacaina)</p> <p>Mexiletina (PO)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Somministrati per via locoregionale e/o applicati in sede perineurale prima della transezione di un nervo, come misura preventiva per limitare la successiva fisiopatologia neuropatica. • La lidocaina (infusione e.v. oppure cerotto topico) è stata usata clinicamente per le condizioni neurogeniche/neuropatiche attive.
FANS	Riducono la sintesi delle prostaglandine proinfiammatorie, oltre ad avere effetti analgesici centrali indipendenti	Carprofene, deracoxib, firocoxib, meloxicam, robenacoxib, mavacoxib	<ul style="list-style-type: none"> • Possono essere particolarmente utili nell'ernia del disco, dove la produzione di prostanoide gioca un ruolo fisiopatologico.
Cannabinoidi	Possono agire in modo simile agli oppioidi. Altri probabili meccanismi sono, ad esempio, effetti serotoninergici, immunomodulatori e centrali	Cannabidiolo, dronabinol	<ul style="list-style-type: none"> • Il possibile abuso di questa classe farmacologica può renderne problematico l'approvvigionamento.

Abbreviazioni: EA = evento avverso, PK = farmacocinetica, e.v. = via endovenosa, PO = via orale



SAVE THE DATE

24th 4th-6th September 2014
ECVIM-CA CONGRESS
MAINZ | GERMANY


ROYAL CANIN
PLATINUM SPONSOR
5-year commitment to the
ECVIM-CA congress

WWW.ECVIMCONGRESS.ORG

CONGRESS OF THE EUROPEAN COLLEGE OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE - COMPANION ANIMALS