

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA

Clinica e Terapia d'urgenza Veterinaria

Ciclo XX

Settore/i scientifico disciplinari di afferenza: vet 08

**Prevalenza dell'ipotiroidismo nel cane affetto da
spondilomielopatia cervicale caudale**

Presentata da: dott.ssa Floriana Gernone

Coordinatore Dottorato

Relatore

Prof. Lorenzo Masetti

Prof. Gualtiero Gandini

Esame finale anno 2009

INDICE

PARTE I

1. Spondilomielopatia cervicale caudale	pag.1
1.1. Aspetti eziopatogenetici	pag. 1
1.2. Presentazione clinica	pag.9
1.3. Diagnosi	pag.12
1.4. Terapia	pag.17
2. Ipotiroidismo nel cane	pag.24
2.1. Aspetti eziopatogenetici	pag. 24
2.2. Presentazione clinica	pag. 30
2.3. Diagnosi	pag. 40
2.4. Terapia	pag. 51

PARTE II

Obiettivi	pag. 55
Materiali e metodi	pag. 57
Risultati	pag. 67
Discussione	pag. 77
Conclusioni	pag. 83
Bibliografia	pag. 85

PARTE I

1. SPONDILOMIELOPATIA CERVICALE CAUDALE

1.1. Aspetti eziopatogenetici

La Spondilomielopatia cervicale caudale (SMCC), conosciuta soprattutto come “sindrome wobbler”, è una patologia neurologica frequente in cani di taglia grande e gigante come il Doberman Pinscher, il Bassethound e l’Alano (1). Le alterazioni della colonna cervicale caudale e dei tessuti molli circostanti di cui si caratterizza tale patologia, causano compressione sul midollo spinale dello stesso tratto. La patologia è stata descritta anche in altre razze come nel Dalmata, nel Mastiff, Borzoi (2) e, perfino, nel Chihuahua e nello Yorkshire terrier (3,4).

Nel corso degli anni, dalla fine degli anni ’60 in cui Palmer e Wallace hanno descritto per la prima volta, in medicina veterinaria, questa patologia nel Bassethound, sono state proposte denominazioni più svariate: spondilolistesi cervicale (5,6,7), instabilità vertebrale cervicale (8,9,10) spondilopatia cervicale (11,12,13), spondilomielopatia cervicale caudale (14,15), sindrome da malformazione/malarticolazione vertebrale cervicale (16,17,18,19,20), sublussazione vertebrale, stenosi cervicale e sindrome wobbler, quest’ultima sicuramente la più diffusa.

L’uso del termine “*wobbler*”, però, risulta essere abbastanza contenzioso visto che “*dondolante*” si limita a descrivere unicamente un’alterazione dell’andatura dei soggetti affetti, quindi solo un dato clinico ascrivibile ad una qualsiasi patologia che possa coinvolgere il midollo cervicale/cervico-toracico e non indicativo della patologia sottostante né dal punto di vista eziologico né patogenetico; per questa ragione durante la trattazione si preferirà utilizzare la

dizione *Spondilomielopatia cervicale caudale (caudal cervicisl spondylomyelopathy CCSM)* che racchiude la serie di modificazioni riscontrate in corso della patologia: la *spondilopatia* sottende ad alterazione delle vertebre cervicale caudali, del tessuto legamentoso e la *mielopatia* è la conseguenza della compressione di tali strutture sul midollo spinale (66).

Clinicamente le alterazioni riscontrate in corso di SMCC interessando il midollo spinale nella porzione cervico-toracica, si traducono in posture anomale del collo (emprostotono) e degli arti (ampia base d'appoggio degli arti posteriori, decubito), dell'andatura (ipometria degli anteriori e ipermetria dei posteriori, para/tetraparesi fino alla plegia.), delle risposte propriocettive (diminuite sui 4 arti) e nella esecuzione dei riflessi spinali (diminuiti/assenti negli arti anteriori e normali nei posteriori). La sintomatologia, solitamente a decorso cronico progressivo, nella sua gravità, è direttamente proporzionale al grado di compressione sul midollo spinale.

La compressione sul midollo spinale è data da diversi tipi di alterazione che, da soli o presenti insieme, sono responsabili della sintomatologia. Proprio la molteplicità e la multifattorialità delle lesioni caratterizzano la spondilomielopatia cervicale caudale. Le diverse modificazioni che incorrono in corso di questa patologia neurologica e che la caratterizzano sono state ampiamente descritte (11,14,15,16,18,22,23) e tutte concorrono a determinare stenosi del canale vertebrale cervico-toracico con conseguente compressione del midollo spinale del medesimo tratto.

La stenosi del canale vertebrale, la malformazione dei processi articolari, la alterazioni degenerative della faccette articolari, l'ipertrofia del legamento flavo, della capsula articolare, la protrusione discale singolarmente o insieme, producono una compressione statica cioè una costante pressione sul midollo spinale cervicale a prescindere dalla posizione del collo (37). La presenza di instabilità determina invece una compressione dinamica cioè una pressione intermittente sul midollo spinale che dipende dalla postura del collo (26). Come descritto precedentemente l'instabilità può essere essa stessa causa di processi degenerativi che si

instaurano in soggetti affetti; ad esempio una compressione dinamica può essere la conseguenza dell'ipertrofia del legamento flavo o del legamento longitudinale dorsale che, con collo esteso, determinano compressione del midollo spinale; una compressione dinamica può anche derivare da instabilità vertebrale con slittamento dorsale del corpo vertebrale in seguito a flessione del collo (18).

Le alterazioni che si riscontrano in corso di SMCC nello specifico possono essere riassunte in:

- a) Stenosi del canale vertebrale (congenita e/o acquisita).**
- b) Ipertrofia del legamento flavo e della capsula articolare.** La malformazione/malarticolazione vertebrale di questi soggetti determina una distribuzione alterata delle forze anche sulle strutture di sostegno che subiscono uno stress cronico;
- c) Protrusione del disco intervertebrale**

La stenosi del canale vertebrale può essere acquisita o congenita. La SMCC ha numerose similitudini con la Mielopatia Spondilotica dell'uomo tanto che il Doberman è stato proposto come modello naturale per studiare la malattia in medicina umana (21). Nell'uomo la presenza di stenosi del canale vertebrale cervicale è considerato fattore predisponente per la mielopatia spondilotica cervicale (26,27) e poiché tale modificazione si verifica in soggetti di età adulta, la stenosi è considerata di tipo acquisito (28,29).

. Nel cane, dai dati ottenuti da uno studio morfometrico (da Costa, 2006) dell'area del canale vertebrale cervicale tra un gruppo di 16 Doberman sani e uno di 16 Doberman affetti dalla CCSM è emerso che nei soggetti affetti è presente una costante riduzione del canale vertebrale

soprattutto a livello C2 e del tratto C6-T1 (25). Il segmento vertebrale cervico-toracico è anche quello maggiormente sollecitato dalle forze che si scaricano sul collo (26).

In medicina veterinaria, invece, il meccanismo patogenetico che porta alla riduzione del canale vertebrale non è ancora ben definito. Un'ipotesi genetica è stata avanzata in alcuni lavori per la presenza di cucciolate di cani con questa anomalia aventi, nella linea genetica, un progenitore in comune (9,13). La riduzione del canale vertebrale si verifica frequentemente in cani giovani di grossa taglia come il Doberman pinscher, l'Alano e il Bassethound (22,24) che sono le razze in cui maggiormente si osserva la patologia. . Burbidge nel 1999 in un lavoro prospettivo che ha coinvolto 15 soggetti di età compresa tra 0 e 16 settimane ipotizza la possibilità che nel Doberman la stenosi del canale vertebrale abbia origine congenita o che si sia sviluppata nelle prime settimane di vita (30). In altri lavori (Wright 1973, Vasserur 1977, Lewis 1989), inoltre, è stato sottolineato che la lunghezza del collo e la pesantezza della testa siano importanti nello sviluppo delle anomalie vertebrali (1,22,35). Secondo Lewis (1989) in uno studio prospettivo su 224 soggetti, la diversa lunghezza del collo nelle diverse razze incluse nel lavoro (Basset hound, Doberman pinscher e alano) sarebbe responsabile di una alterata distribuzione delle forze sulla colonna vertebrale cervicale cervico-toracica; la diversa lunghezza del collo determinerebbe alterazioni vertebrali in siti differenti, nelle differenti razze, della colonna stessa. Viene enfatizzato in questo studio come nel Basset hound con una testa pesante più facilmente possa sviluppare alterazioni a carico delle articolazioni del tratto cervicale più alto (C2-C3); l'alano presenta tipicamente lesioni del tratto C3-C5 a causa del pesante collo mentre nel doberman con il collo lungo e una testa leggera non ci si sorprende a trovare lesioni che coinvolgono il tratto cervicale caudale.

Secondo Hedhammar e altri in uno studio sugli alani (1974) e Lewis (1991), in uno studio di 28 doberman con segni clinici evidenti di lesione neurologica del midollo spinale cervico-toracico,

la stenosi del canale vertebrale sarebbe espressione di processi di osteocondrosi che frequentemente si verifica in soggetti in accrescimento appartenenti a razze di cane grandi o giganti (33,34).

Nel Doberman pinscher non è infrequente rinvenire malformazioni congenite dei corpi vertebrali di C6 e soprattutto di C7 e per alcuni questa, sarebbe la causa primaria della patologia (15,16).

La malformazione si traduce in arrotondamento del margine cranio-ventrale e prominenza di quello cranio-dorsale verso il canale spinale (16). Questo tipo di anomalia favorirebbe lo “scivolamento” della vertebra C7 sulla vertebra C6 ed aumento dello stress meccanico per alterata distribuzione delle forze su quel tratto di colonna cervicale. Anche questo tipo di malformazione contribuisce a ridurre il diametro del canale vertebrale e causarne, di conseguenza una stenosi.

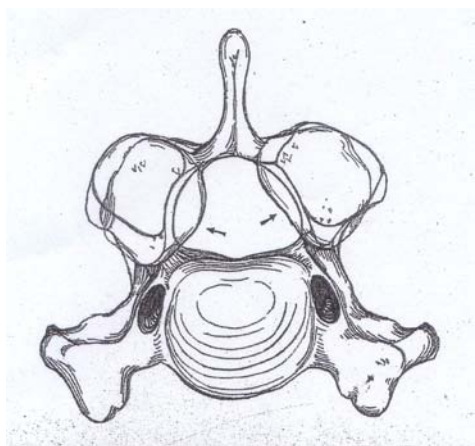


Fig. 1: Stenosi del canale vertebrale per malformazione faccette articolari.

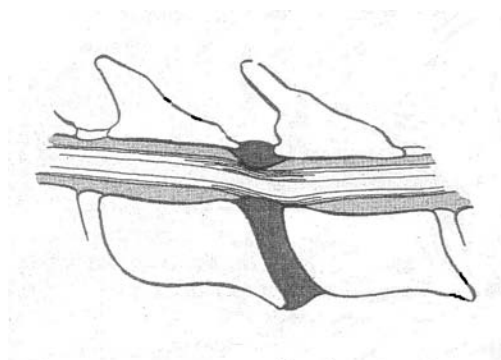


Fig. 2: Ipertrafia del legamento flavo.

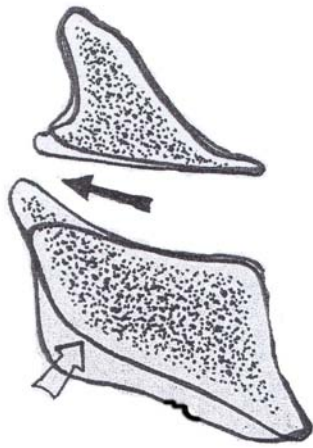


Fig. 3: Malformazione vertebrale

La riduzione del canale vertebrale si può verificare anche per malformazione dei processi articolari. Anche sull'eziologia di questo tipo di anomalia si è discusso a lungo ed anche in questo caso la causa responsabile è stata individuata in processi osteocondrotici (22,24). In uno studio prospettivo (Hedhammar et al.,1974), in cuccioli di alano alimentati "ad libitum" con diete ipercaloriche ed ad alto contenuto in calcio ha riprodotte le lesioni vertebrali cervicali tipiche dell'osteochondrosi a livello di articolazioni sinoviali. Le diete ipercaloriche e non bilanciate sembrano, infatti, svolgere un ruolo importante nella patogenesi dell'osteochondrosi. La stenosi si può verificare ad entrambe le estremità dei foramina o su entrambi i lati delle articolazioni vertebrali. Questo determina soprattutto compressione dorso-laterale del midollo spinale.

La protrusione del disco intervertebrale si verifica più frequentemente in soggetti di età adulta tendenzialmente come conseguenza della malformazione principalmente dei corpi vertebrali C6-C7 (14). È logico comprendere come, in soggetti in cui sia già presente una riduzione del canale vertebrale per una o più delle precedenti alterazioni descritte, anche una lieve protrusione discale possa determinare una esasperazione della sintomatologia clinica. La protrusione discale determina compressione ventrale del midollo spinale per "bulging" (protuberanza) del legamento

longitudinale dorsale e collasso dello spazio intersomatico. La protrusione del disco sottintende la instabilità vertebrale le cui cause sono state il più delle volte attribuite a lassità legamentosa o asimmetria o malarticolazione dei processi articolari. Ciò che ancora non è chiaro è se le alterazioni anatomiche predispongono alla instabilità o *vice versa*. L'instabilità a livello di superfici articolari si traduce, inoltre, in un alterato circolo del fluido sinoviale sulle cartilagini articolari (16) e conseguente diminuzione di nutrimento delle faccette articolari che comporta l'insorgenza di fenomeni osteocondrotici.

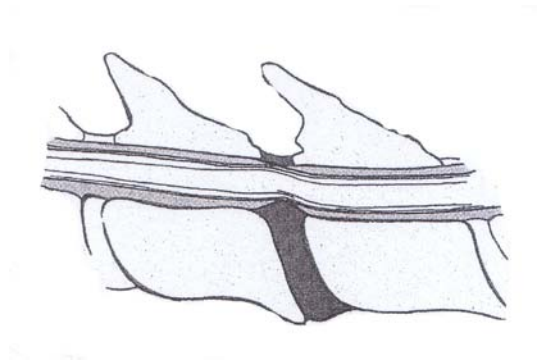
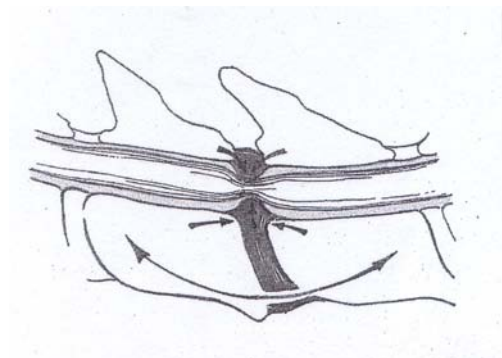


Fig. 4: Protusione del disco intervertebrale



ad

Fig. 5: Protusione discale, ipertrofia del legamento flavo associata instabilità (collo in estensione)

Se esaminiamo macroscopicamente il midollo spinale nel punto di compressione questo apparirà appiattito soprattutto se confrontato con i segmenti adiacenti non interessati dalla lesione. In un numero minore di casi è possibile osservare compressioni in siti multipli.

Dal punto di vista istopatologico le lesioni riscontrabili a carico del midollo spinale sono conseguenti alla compressione cronica ed interessano sia la sostanza bianca che la sostanza grigia in modo variabile e proporzionale al grado di compressione. Le lesioni a carico della sostanza bianca interessano tutti i funicoli; le guaine mieliniche sono rigonfie con perdita di assoni. Nelle lesioni croniche la degenerazione mielinica è meno evidente rispetto alla prominente astrocitosi. La sostanza bianca mostra, sia cranialmente sia caudalmente al sito di lesione, segni di degenerazione walleriana (42,182): cranialmente al sito di lesione la degenerazione walleriana è predominante a livello del funicolo dorsale e sulla porzione più superficiale del funicolo laterale (tratto spinocerebellare dorsale); caudalmente al sito di lesione, invece, la degenerazione walleriana coinvolge le porzioni più profonde dei tratti discendenti del funicolo laterale e del funicolo ventrale, adiacente al solco mediano e alla pia madre (42,182). Anche a livello di radici nervose dei nervi che innervano i muscoli della scapola è possibile osservare degenerazione walleriana (42). La sostanza grigia mostra i segni di perdita neuronale con sostituzione di gemistociti (42).

A carico dell'annulus fibroso del disco intervertebrale si riscontra ipertrofia costituita da tessuto fibrocartilagineo (42). Le strutture ossee coinvolte mostrano alterazioni osteocondrotiche con ritenzione di cori cartilaginei nell'osso trasecolare e osteopetrosi o cisti subcondrali (42).

1.2. Presentazione clinica

La spondilomielopatia cervicale caudale è una patologia neurologica che colpisce soprattutto cani di razza Doberman pinscher e Alano, ma anche altri soggetti appartenenti soprattutto a razze di media-grossa taglia. (8,11,14,15,17,19,23). L'età di insorgenza varia da 3 mesi a 9 anni (in giovane età soprattutto nell'Alano e in età adulta nel Doberman) (11,14,15) con una frequenza di maggior riscontro in soggetti maschi rispetto alle femmine (1,14,15,17,19).

I soggetti affetti da questa patologia presentano un'anamnesi comune di deficit di deambulazione soprattutto degli arti posteriori, deficit variabili nella loro gravità. I proprietari riferiscono un esordio lento ed insidioso di alterata coordinazione (atassia) degli arti posteriori; spesso non sono in grado di valutare il coinvolgimento anche degli arti anteriori per la prevalenza e gravità dei segni a livello del bipede posteriore che, ad occhi non esperti sembra essere unicamente coinvolto. Viene, inoltre riferita difficoltà ad alzarsi ed accucciarsi. La sintomatologia si può protrarre per settimane o mesi; a volte si assiste ad un'esacerbazione dei segni clinici non associata ad un evento traumatico riconosciuto (7,19), ma che sottende alla presenza di protrusione discale. Nella maggior parte dei casi, se non c'è protrusione del disco, il dolore cervicale non è riferito dal proprietario.

All'esame obiettivo generale spesso non si nota niente di anomalo.

La visita neurologica, se il soggetto è in grado di mantenere la stazione, evidenzia alterazioni della postura caratterizzati da ampia base d'appoggio dei posteriori che spesso assumono posizioni anomale e nei soggetti in cui è presente dolore, postura antalgica di emprostotono che si tradurrà anche in riluttanza a muovere il collo.

Sicuramente l'attento esame dell'andatura consente di ottenere maggiori informazioni anche se non esiste una uniformità nella presentazione a causa della diversa gravità delle alterazioni

morfo-strutturali che determinano la sintomatologia; i soggetti presentano atassia degli arti posteriori associata ad ipermetria e circonduzione degli arti stessi associata a para/tetraparesi. Durante i cambi di direzione le alterazioni si palesano maggiormente con tendenza ad incrociare e strisciare gli arti (non è raro osservare anomalo consumo delle unghie) che nei casi più gravi tendono a collassare. A carico degli arti anteriori invece è presente ipometria con esecuzione di passi corti a confermare il coinvolgimento del tratto C6-T2 del midollo spinale. Sono presenti deficit propriocettivi di gravità variabile sui 4 arti: ritardo nel posizionamento propriocettivo è osservabile sui 4 arti (maggiormente presente a carico degli arti posteriori), ma è soprattutto con la carriola e il saltellamento sugli arti anteriori che si evidenziano maggiori deficit anche laddove le alterazioni dell'andatura sembrano interessare solo il bipede posteriore. Durante l'esecuzione della carriola si osserva tendenza a trascinare gli arti ed anche ad incrociare gli stessi; il saltellamento evidenzia una capacità ridotta nell'esecuzione del movimento spesso associata anche a mancanza di forza nel sorreggere il peso su un solo arto. Spesso i deficit di andatura e quelli propriocettivi sono presenti solo o, in modo preponderante, a carico, degli arti posteriori. La disparità di alterazioni propriocettive tra arti anteriori e posteriori con maggiore evidenza clinica a carico dei secondi per una lesione del midollo spinale cervico-toracico è spiegabile con le seguenti considerazioni. La maggior parte delle fibre propriocettive che originano dalle articolazioni degli arti posteriori abbandonano il fascicolo gracile, che scorre nel funicolo dorsale del midollo spinale, a livello dei primi segmenti del midollo spinale lombare per unirsi al fascicolo spinocerebellare dorsale, che scorre nel funicolo laterale del midollo spinale, dopo aver contratto sinapsi con neuroni del corno dorsale a livello di nucleo toracico. Queste fibre terminano ipsilateralmente in un nucleo speciale chiamato nucleo Z, vicino al nucleo gracile a livello di midollo allungato. Il nucleo Z è da alcuni considerato una "frammentazione" del nucleo gracile. Di qui, dopo aver contratto sinapsi con i neuroni del nucleo Z, le fibre viaggiano

in profondità alle fibre arcuate per raggiungere il lemnisco mediale a livello talamico per poi proiettarsi alla corteccia cerebrale somoestesica. Mettendo insieme queste informazioni di carattere neuroanatomico con quelle che sono le principali lesioni riscontrate nei soggetti con spondilomielopatia cervicale caudale, in cui la compressione midollare si osserva soprattutto nella porzione dorso-laterale del midollo spinale, risulta evidente che le fibre che maggiormente risentono della compressione midollare sono proprio quelle del fascicolo spinocerebellari dorsale (38). Un'altra considerazione fatta è che per gli arti posteriori esiste una percentuale minore di fibre motorie rispetto a quelle che raggiungono gli arti anteriori (38).

I riflessi spinali saranno ridotti/assenti a carico degli arti anteriori (lesione da Motoneurone Inferiore) e normali/aumentati a carico dei posteriori, tutti segni tipici di una lesione del midollo spinale cervico-toracico. Seppur sporadicamente, in alcuni soggetti si può notare la presenza di sindrome di Horner (1). Poiché la lesione coinvolge le vertebre cervicali più caudali, è possibile osservare atrofia da denervazione dei muscoli sovraspinato ed infraspinato che lasceranno ben in evidenza la spina della scapola. Nelle lesioni più gravi i cani possono presentare para/tetraparesi non deambulante.

Da un punto di vista diagnostico differenziale, seppure il quadro clinico sia abbastanza caratteristico, bisogna includere altre cause che causano compressione progressiva del midollo spinale. Non vanno pertanto dimenticate le forme neoplastiche (sono affetti soggetti di età adulta-anziana) primarie o secondarie del midollo spinale (neurofibromi, meningiomi, neuroepiteliomi) o dei tessuti circostanti (tessuto connettivo, condrosarcomi, fibrosarcomi, o tessuto osseo, osteosarcomi). Da considerare anche altre forme di "lesioni occupanti spazio" come ascessi epidurali, osteomielite vertebrale ed anche processi degenerativi come le ernie del disco non associate alle altre malformazioni ed alterazioni riscontrabili nella SMCC. Se l'insorgenza è acuta bisogna includere anche traumi della colonna vertebrale (fratture,

lussazioni) se esiste questa possibilità riportata in anamnesi, e non escludere l'embolo fibrocartilagineo. Anche processi infettivi come le discospondilite sono da considerare soprattutto in quei casi in cui i sintomi sono accompagnati da dolore.

1.3. Diagnosi

La diagnosi di certezza si ottiene mediante la diagnostica per immagini convenzionale (radiografie con e senza mezzo di contrasto) (34,45) e/o avanzata (risonanza magnetica o tomografia computerizzata) (43,48,50). Uno studio radiografico adeguato prevede che il soggetto sia anestetizzato per permettere un corretto posizionamento al fine di ottenere radiogrammi significativi nelle due proiezioni ortogonali latero-laterale e ventrodorsale della colonna vertebrale cervico-toracica. Nei radiogrammi "in bianco" è possibile notare una grande varietà di alterazioni del tratto di colonna indagato che possono interessare i corpi vertebrali, il canale vertebrale, processi articolari, il disco e lo spazio intervertebrale. Queste alterazioni sono rappresentate da:

- Malformazioni della forma dei corpi vertebrali. I corpi vertebrali possono presentare un profilo semplicemente appiattito nella porzione cranioventrale dell'epifisi fino ad assumere una forma triangolare nei casi più gravi. È possibile osservare spondilosi deformante nella porzione ventrale dello spazio intervertebrale spesso associata ad alterazioni della radiopacità del corpo vertebrale.
- "Tipping" della porzione craniodorsale del corpo vertebrale (visibile con proiezione ortogonale latero-laterale); questa alterazione può risultare maggiormente evidente in posizioni stressate (flessione) del collo.

- Stenosi del canale vertebrale (visibile con proiezione ortogonale latero-laterale). Lewis (1991) in uno studio su 28 doberman con SMCC e 115 soggetti sani ha misurato direttamente sui radiogrammi in proiezione latero-laterale il diametro sagittale del canale vertebrale di ogni vertebra da C3 a C7 definendo come normale una differenza minore di 2mm tra il diametro dell'orifizio craniale e quello dell'orifizio caudale delineato da ciascuna vertebra. Da questo studio si evince che nei soggetti affetti da SMCC questa differenza risulta essere superiore a 3mm. È evidente che per ottenere questo tipo di informazioni è essenziale che i radiogrammi siano di ottima qualità e il paziente sia posizionato in modo corretto per consentire una reale visione laterale delle vertebre (34). Anche in altri lavori (Wright 1939, Burbidge 1994, Drost 2002) sono indicate le linee guida per ottenere misurazioni corrette dei diametri craniale e caudale dell'orifizio del canale vertebrale, ma la diversità individuale, la presenza contemporanea di alterazioni del profilo del corpo vertebrale che ne rendono difficile l'esatta misurazione, il posizionamento estremamente corretto necessario ne limitano l'applicazione pratica (39,40,41).
- Collasso dello spazio intersomatico spesso associato a spondilosi deformante. Si può osservare mineralizzazione del disco intervertebrale. (45)
- Processi degenerativi che coinvolgono le faccette articolari evidenti, soprattutto in proiezione ventrodorsali, con aumento di radiopacità e perdita dello spazio tra le articolazioni (45).

Queste alterazioni possono essere presenti insieme o da sole ed interessare e coinvolgere più di una vertebra o spazio intersomatico a testimonianza della possibile esistenza di più siti di compressione midollare; lo studio radiografico normale, seppur significativo di lesioni tipiche, da solo non basta ad emettere una diagnosi di certezza di SMCC e tanto meno a pianificare un

protocollo terapeutico di tipo chirurgico in quanto non evidenzia il punto di compressione midollare. In uno studio (Seim, 1982) effettuato su 45 soggetti con spondilomielopatia cervicale caudale nel 40% dei casi lo studio radiografico normale è risultato inaffidabile nel stabilire il corretto sito/i di lesione (14). Per l'identificazione e la localizzazione della lesione compressiva del midollo spinale risulta evidente come uno studio radiografico con mezzo di contrasto (mielografia) sia necessario (16,34,45). La mielografia rimane per molti l'esame di scelta per una diagnosi iniziale perché permette di ottenere immagini dell'intero tratto di midollo spinale (43) così da permettere di individuare il sito di compressione responsabile della sintomatologia neurologica. L'esame è condotto con il paziente in anestesia e il mezzo di contrasto iodato è introdotto a livello di cisterna magna.

Le alterazioni tipiche del normale profilo dei binari del mezzo di contrasto che possono emergere da uno studio mielografico in questi soggetti sono diverse anche se tipiche di una lesione extra durale. Le alterazioni del profilo mielografico del sacco durale possono risultare da:

1. compressione dorsale data dall'ipertrofia del legamento flavo
2. compressione ventrale per "bulging" (protuberanza) o ipertrofia dell'anulus fibroso
3. compressione laterale per alterazione delle faccette articolari
4. compressione per stenosi del canale vertebrale o per la presenza di tipping di un corpo vertebrale (44).

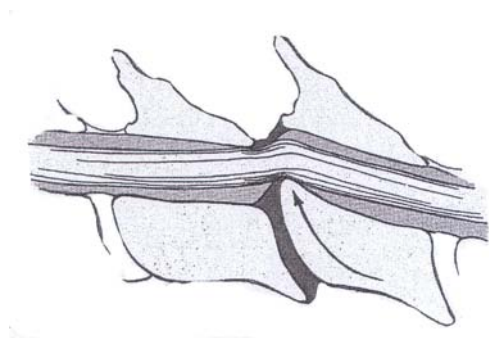


Fig. 6: Tipping vertebrale

Per completare lo studio bisognerebbe eseguire, oltre alle proiezioni standard, anche uno studio dinamico con radiografie in posizione flessa, estesa ed in trazione per differenziare le lesioni statiche da quelle dinamiche; sicuramente la possibilità di eseguire uno studio dinamico rappresenta uno dei maggiori vantaggi della mielografia. La proiezione in iperestensione può esacerbare i sintomi e va eseguita con cautela. La compressione midollare è esasperata in iperflessione se è presente “tipping” di un corpo vertebrale, l’iperestensione riduce maggiormente lo spazio intersomatico favorendo ulteriore compressione ventrale del midollo spinale; può, inoltre, aggravare la compressione da ipertrofia del legamento flavo (44). Al contrario la trazione riduce la compressione ventrale (3,14) consentendo ai corpi vertebrali di distanziarsi. La trazione va applicata con una forza non superiore al 20-30% del peso corporeo del soggetto in esame (55).

La Tomografia Computerizzata (TC) o meglio la mielo-TC viene solitamente utilizzata come esame che accompagna una mielografia convenzionale e risulta utile, più che altro, per supportare una migliore scelta della tecnica chirurgica. Questa tecnica, così come indicato da Sharp (1992;1995) in due review, può dare anche un giudizio prognostico in quanto mette in evidenza la possibile presenza di atrofia del midollo spinale se compresso da lungo tempo (43,45) e, se utilizzata nel post operatorio conferma l’avvenuta decompressione e la “riespansione” del midollo spinale.

La Risonanza Magnetica (RM) è considerata nell’uomo l’esame di prima scelta per la diagnosi della mielopatia spondilotica cervicale (46,47) potendo eseguire in questi pazienti studi dinamici in trazione flessione ed estensione (48,49). Anche nel cane l’utilizzo della RM ha mostrato la sua utilità; Penderis et al. (2004) descrivono i risultati ottenuti in 2 soggetti in cui viene effettuato uno studio dinamico di risonanza magnetica in sola trazione (56) esercitata applicando un peso alla mascella del cane; la scelta di utilizzare la sola trazione per differenziare una lesione statica

da una dinamica avrebbe il vantaggio di dare allo stesso tempo le informazioni necessaria per la scelta dell'intervento chirurgico senza causare un peggioramento dei sintomi nei giorni successivi allo studio, peggioramento transitorio cui spesso si può assistere a seguito dell'introduzione del mezzo di contrasto iodato necessario per l'esecuzione della mielografia (14,45).

Da Costa (2006), in un lavoro prospettivo su un totale di 32 doberman, la metà con SMCC, mette a confronto studi mielografico con studi di RM. I risultati ottenuti sottolineano come con uno studio di RM sia possibile evidenziare un maggior numero di lesioni e maggiore differenziazione tra lesioni di tipo statico da quello di tipo dinamico rispetto alla mielografia (50). Inoltre le alterazioni di segnale che possono registrarsi a livello di midollo spinale possono essere indicatori prognostici. In medicina umana, infatti, è stata ben documentata la correlazione tra cambi di segnali a carico del midollo spinale e le alterazioni istopatologiche relative (51). In cani utilizzati come modelli per la mielopatia spondilotica i cambi di segnale del midollo spinale corrispondono, dal punto di vista istopatologico, a perdita di motoneuroni, necrosi della sostanza grigia e cavitazioni (52). Inoltre, in medicina umana di recente è emerso che la presenza di iperintensità in immagini pesate in T2 nei pazienti con mielopatia spondilotica sia un dato reversibile, mentre la presenza di immagini iperintense in T2 e ipointense in T1 sia elemento suggestivo di irreversibilità della lesione e di conseguenza di una prognosi infausta (53,54). Nei cani affetti da CCSM le alterazioni di segnale registrate effettivamente confermerebbero la gravità della lesioni in quanto presenti in soggetti con sintomatologia clinica più grave (50), ma non ci sono per ora lavori che confrontano le alterazioni presenti in risonanza con i reperti istopatologici.

L'utilizzo di un protocollo di lavoro adeguato è utile a garantire una diagnosi precisa, a dare indicazioni del tipo di lesione, statica o dinamica e permettere così il miglior approccio terapeutico.

1.4. Terapia

La scelta della terapia più idonea per ciascun paziente è basata sulla storia clinica, sui segni neurologici, sui risultati della diagnostica per immagini ed infine sulle aspettative del proprietario. Non è comunque possibile applicare protocolli terapeutici standard per le diverse presentazioni cliniche e; il clinico deve, quindi, decidere di volta in volta la terapia più indicata per ciascun soggetto. Lo scopo di un qualsiasi protocollo terapeutico adottato deve mirare il più possibile al controllo della sintomatologia. Il clinico potrà comunque optare per un trattamento conservativo o chirurgico.

- **TERAPIA MEDICA**

Soggetti che presentano segni clinici modesti possono essere gestiti con trattamento conservativo che prevede riposo assoluto ed eventualmente FANS e corticosteroidi (prednisone 1-2mg/kg/bid per diversi giorni e poi dosaggi scalari (20). In soggetti in cui è presente una compressione dinamica è fondamentale la restrizione dell'esercizio fisico ed è assolutamente consigliato il contenimento in gabbia. VonGundy (1989) suggerisce anche l'uso di collari contenitivi per ridurre il movimento del collo. L'utilizzo di questi collari è stato abbandonato perché i cani mal sopportano la loro applicazione e non si è mai certi di ottenere una corretta immobilizzazione del tratto di colonna cervico-toracica. Nei soggetti con compressione dinamica bisogna sempre ricordare che la patologia tende alla progressione e che si può assistere anche ad un'acuta esacerbazione della sintomatologia dovuta quasi certamente a protrusione del disco o, in rari

casi, a sublussazione vertebrale (20). Nei soggetti con lesione statica il peggioramento è molto più lento per cui la terapia medica può dare buoni risultati per lunghi periodi (20).

È chiaro che l'efficacia della terapia conservativa nel tempo è imprevedibile, ma sicuramente rappresenta un'opzione anche per quei proprietari non motivati ad eseguire un intervento chirurgico. La terapia medica deve essere sconsigliata per i soggetti con segni neurologici gravi e non in grado di mantenere la stazione (20).

- TERAPIA CHIRURGICA

Lo scopo della terapia chirurgica è quello di decomprimere ed eventualmente stabilizzare la lesione. In vista di un possibile trattamento chirurgico, oltre ai normali screening ematobiochimici ed urino analisi, è fondamentale nel Doberman pinscher e nell'Alano, vista la loro predisposizione all'ipotiroidismo, alla malattia di Von Willebrand e alla cardiomiopatia, eseguire test idonei ad escludere la concomitante presenza delle indicate patologie.

La scelta della terapia chirurgica è d'obbligo in pazienti con segni clinici gravi o che non hanno risposta alla terapia medica, che mostrano una compressione midollare significativa che richiede una decompressione o con instabilità vertebrale che necessita di una stabilizzazione. Il trattamento chirurgico, inoltre, garantirebbe il successo terapeutico nel 70-90% dei casi (56,57,58,60,61,62).

Le tecniche di decompressione e stabilizzazione sono relative alla severità della lesione, al sito di lesione compressiva o alla presenza di instabilità.

Le tecniche chirurgiche utilizzate sono:

1. decompressione ventrale con o senza fusione dei corpi vertebrali
2. distrazione e fusione
3. laminectomia decompressiva dorsale con o senza fusione dei processi articolari

Ciò che influenza la scelta tra le tre tecniche sopra indicate ovviamente è la diagnostica per immagini (trazione e flessione per le immagini ottenute con una mielografia e trazione per quelle ottenute con una risonanza magnetica). In generale cani con una lesione ventrale singola che non presentano modificazioni di immagine nelle posizioni stressate saranno sottoposti ad uno slot ventrale (183,184); questa tecnica è la stessa impiegata per il trattamento delle estrusioni discali (183). Sebbene sia una metodica ben codificata in medicina veterinaria, questo tipo di intervento presenta alcune difficoltà nei pazienti con SMCC; bisogna ricordare, infatti, che da tale patologia sono affetti soggetti di taglia grande per cui l'accesso allo spazio intervertebrale C6-C7 è particolarmente profondo e in più l'accesso alla vertebra C7 è spesso ostacolato dallo sterno. Queste difficoltà sono emerse anche in un lavoro (Sharp, 1987) in cui un esame mieloTC dopo slot ventrale in 3/5 pazienti affetti da SMCC ha evidenziato una incompleta decompressione spinale (186) dovute probabilmente alla difficoltà di ottenere una finestra chirurgica adeguata. D'altro canto uno slot eccessivamente ampio può comportare un'instabilità vertebrale con dolore cervicale o aggravamento dei segni clinici.

La complessità dell'intervento e la elevata incidenza di sanguinamento dai seni venosi sono ritenuti le cause più probabili del frequente aggravamento della sintomatologia conseguentemente a questa chirurgia. Per ridurre le complicazioni di questa tecnica nel 1991 (Goring) è stata pubblicata una modifica alla tecnica classica di slot ventrale chiamata "slot a cono inverso" (187). In questa tecnica la porzione ventrale dello slot è più ristretta, potenzialmente causando meno instabilità e minor rischio di sanguinamento da parte dei seni venosi.

I cani con lesioni singole o multiple che presentano modificazioni nelle immagini in trazione subiranno un intervento di stabilizzazione-distrazione. La stabilizzazione viene eseguita con l'utilizzo di viti/chiodi e cemento oppure con placca oppure con "plug" di cemento (190). La

stabilizzazione con viti e cemento è una tecnica con elevate probabilità di successo terapeutico che secondo Ellison (1988) e Bruecker (1989) si aggira intorno all'80-93% (193-194).

La stabilizzazione con "plug" di cemento prevede il curettage del disco intervertebrale e la creazione di un alloggiamento, che gli anglosassoni chiamano "plug", nei piatti epifisari per il cemento, metilmetacrilato (185). In tutte le tecniche di stabilizzazione-distrazione si assiste ad un buon recupero nella fase post-operatoria, senza peggioramento della sintomatologia e immediata decompressione grazie alla distrazione.

Una lesione singola dinamica ventrale può essere risolta anche con il solo slot ventrale. Le compressioni dorsali o dorso-laterali, legate a alterazione della base ossea richiedono una decompressione diretta, abitualmente tramite una laminectomia dorsale (187,188,189,191); se le lesioni dorsali sono multiple, la laminectomia sarà continua cioè estesa a tutti i tratti compressi. La laminectomia dorsale estesa a più spazi è associata a un frequente peggioramento post-chirurgico probabilmente dovuto a maggior traumatismo sul midollo spinale che si può verificare in sede intraoperatoria, alla tendenza al frequente sanguinamento e potenziale instabilità che si viene a creare (60). Questa tecnica può essere un'opzione anche per quei soggetti con lesioni ventrali multiple (192) (tabella 1).

Un numero significativo di complicazioni può insorgere a seguito di ciascuna delle tecniche chirurgiche adoperate; tali complicazioni, come per qualsiasi intervento chirurgico possono verificarsi sia in sede intra operatoria sia nell'immediato post operatorio o anche a distanza di tempo.

In soggetti operati con slot ventrale si può verificare insufficiente decompressione, così come già indicato precedentemente (Sharp 1987) o come descritto da Chambers (1986) che riporta che necroscopie effettuate su 7 dei 9 pazienti deceduti o soppressi in seguito a slot ventrale per CCSM hanno evidenziato la persistenza della compressione spinale in 6 pazienti. La diagnostica

per immagini nell'immediato post operatorio sarebbe utile in questi casi. Anche la possibilità di recidive di discopatie in spazi adiacenti (cosiddetto "effetto domino") è una complicanza che può colpire il 10- 20% dei soggetti (195).

Un'altra complicazione è rappresentata dalla possibilità di infezioni dei dischi adiacenti (discospondilite). In quest'ultimo caso si assiste a peggioramento dei segni clinici associata a dolore dopo qualche giorno-settimana dall'intervento; ovviamente il clinico dovrà sospettare la discospondilite ma anche la comparsa di instabilità susseguita all'intervento.

Anche gli interventi che determinano distrazione-fusione non sono scevri da complicanze come un'inadeguata distrazione-decompressione; inoltre non sempre si riesce a mantenere nel tempo un'adeguata distrazione a causa di riassorbimento dell'innesto osseo, dalla rottura del cemento o delle viti (cedimento dell'impianto). Anche con questa tecnica sono possibili le infezioni discali. (tabella 2).

A completare il buon successo dell'intervento chirurgico, qualsiasi sia la tecnica impiegata, sicuramente c'è una gestione appropriata del paziente nelle fasi post-operatorie. Durante questo periodo l'attività fisica deve essere limitata per poi procedere a graduale incremento di tale attività nei giorni successivi. L'esercizio fisico intenso deve essere vietato per almeno 4 mesi dall'intervento chirurgico (63). Bisogna considerare che occorrono 6-8 settimane affinché avvenga la cicatrizzazione ossea e del connettivo per cui particolare cura deve essere prestata nell'arco di questo periodo. I soggetti non in grado di deambulare subito dopo l'intervento necessitano di maggiore attenzione: il decubito prolungato può favorire l'instaurarsi di atrofia muscolare da contrastare con un buon piano di fisioterapia passiva; è possibile la comparsa di volvolo gastrico (16,23,64), infezioni del tratto urinario (62), polmoniti (58,65). Inoltre tutte queste complicazioni possono essere esacerbate da disendocrinie (ipotiroidismo) (60) o presenza di difetti di coagulazione (Von Willebrand) (62). La difficoltà nella gestione e nel cercare di

garantire una prognosi favorevole di questi soggetti è stata ampiamente discussa in uno studio del 1986 (Seim) da cui è emerso che ¼ dei cani sottoposti ad intervento chirurgico è stato sottoposto ad eutanasia nell'arco delle 6 settimane dal trattamento a causa del persistere o aggravarsi dei segni clinici neurologici (65).

La prognosi in soggetti in grado di deambulare prima dell'intervento è più favorevole (65) con possibilità di successo descritte (Seim, 1986) nel 70% e il 90% dei soggetti (65). Soggetti che presentano più di 1 lesione generalmente hanno una prognosi peggiore di quelli con lesione singola, così come quelli con lesioni croniche rispetto a quelle acute (62). Si può concludere, quindi, che l' outcome è influenzato dalla rapidità di diagnosi e del successivo intervento di questi cani (3,56).

Lesioni	Diagnosi radiologica	Procedura chirurgica
<ul style="list-style-type: none"> • Estrusione del disco • Ipertrafia dell'anulus, leg. • Estrusione + ipertrofia dell'anulus 	Lesione ventrale singola statica	Decompressione ventrale (slot ventrale)
<ul style="list-style-type: none"> • Stenosi del canale, • osteofitosi faccette articolari • Ipertrafia leg. Flavo 	Lesione statica dorsale singola o multipla	Laminectomia dorsale singola o continua
<ul style="list-style-type: none"> • Ipertrafia dell'anulus, leg. longitudinale dorsale 	Lesione dinamica ventrale	Slot ventrale Viti/chiodi e cemento Plug di cemento Placca
<ul style="list-style-type: none"> • Ipertrafia del leg. Flavo • Compressione tess. osseo/connettivo 	Lesione dinamica dorsale	Viti/chiodi e cemento Placca

Tabella 1:

Intraoperatorie	Immediato postoperatorio	Tardive
<p>Iatrogene:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Danno midollo spinale <p>Errori tecnici:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Errato sito di lesione ✓ Emorragie ✓ Valutazione errata dell'impianto ✓ Posizionamento errato dell'impianto ✓ Pneumomediastino ✓ Estensione prolungata ✓ Frattura vertebrale 	<p>Deterioramento e cedimento dell'impianto</p> <p>Infezioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Discospondilite ✓ Ascessi epidurali <p>Complicazioni da decubito</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Lesioni agli spazi intersomatici adiacenti ✓ Fibrosi ✓ ricomparsa sintomi ✓ discospondilite

Tabella 2: complicazioni chirurgiche (modificata Sharp, Wheeler, 2005).

2. IPOTIROIDISMO NEL CANE

2.1. Aspetti eziopatogenetici

L'ipotiroidismo è una disendocrinia piuttosto frequente nel cane, con predisposizione accertata in alcune razze (Doberman pinscher, Schnauzer, Golden Retriever) e sospetta in altre (Volpino, Cocker spaniel etc (108) (tabella 3).

Non sembra esistere una differenza di prevalenza in funzione del sesso anche se in uno studio (Panciera, 1994) su 66 cani, giudicati ipotiroidei per bassi livelli serici di T4 pre e post stimolazione con tirotropina bovina, cagne ovarioisterectomizzate appaiono più colpite di quelle intere (71). L'ipotiroidismo si osserva più frequentemente in soggetti di media età; un'indagine epidemiologica del 1981 su 3206 soggetti ha evidenziato che il 32% dei cani aveva tra i 4-6 anni di età e il 22% tra i 2-3 anni e 7-9 anni rispettivamente (77). Due studi retrospettivi più recenti (Panciera,1994; Dixon 1999) mettono in evidenza come l'ipotiroidismo si manifesti tendenzialmente in età più avanzata (in media 7 anni con un range che oscilla da qualche mese a 15 anni). La diversità dei risultati dello studio più vecchio con quelli più recenti probabilmente risiede nelle difficoltà, non ancora del tutto risolte, soprattutto per il primo lavoro, nella diagnosi di certezza della patologia endocrina.

Predisposizione accertata	Predisposizione sospetta
Golden retriever	Volpino di Pomerania
Doberman pinscher	Cocker spaniel
Bassotto tedesco	Airedale terrier
Setter irlandese	Malamute
Schnauzer nano	Chow Chow
Alano	Irish Wolfhound
Barboncino	Bulldog inglese
Boxer	Levriero afgano

Tab. 3 Razze predisposte all'ipotiroidismo (modificata Feldmann)

Il principale prodotto della tiroide è la tiroxina (T4) che costituisce circa il 90% degli ormoni prodotti dalla ghiandola; la restante percentuale è rappresentata dalla triiodotironina (T3) e dalla T3-invertita (r-T3) in una quantità minima pari allo 0.2%. La r-T3 è dotata di scarsa o nulla attività ormonale. La quantità di T4 presente nel torrente ematico è interamente di origine tiroidea, mentre solo il 20% del T3 ha origine dalla ghiandola, la sua restante percentuale deriva da deiodazione extra-tiroidea del T4. La maggior parte degli ormoni tiroidei, circa il 99%, è presente in circolo legata a proteine (globuline ed albumine) per cui è presente in forma inattiva, ovvero costituirebbe una riserva circolante prontamente utilizzabile nel momento in cui i livelli di T3 e T4 dovessero abbassarsi (73).

In condizioni fisiologiche gli ormoni tiroidei stimolano i processi cosiddetti anabolici, vale a dire di crescita, sviluppo e movimento dell'organismo. Gli ormoni tiroidei possiedono una grande varietà di effetti fisiologici su diversi distretti e la loro azione è praticamente ubiquitaria coinvolgendo l'attività metabolica dell'intero organismo. Il T3 e il T4 penetrano rapidamente nella cellula e sono in grado di regolare le funzioni nucleari influenzando la trascrizione e l'espressione genica (73); gli ormoni tiroidei svolgono anche azione indiretta sul metabolismo cellulare; essi, regolando la sintesi cellulare di Glicosaminglicani (GAG), mantengono costante la pressione di turgore cellulare. I GAG, infatti, hanno come proprietà quella di legarsi molto facilmente alle molecole di acqua (proprietà idrofila) con conseguente loro rigonfiamento; questo permette di esercitare un'azione di sostegno e di protezione delle cellule di diversi tessuti (cute, cartilagini, membrane sinoviali etc.). Gli ormoni tiroidei a carico della cute regolano il normale trofismo dell'epidermide, delle ghiandole sebacee e anche la presenza di acidi grassi cutanei e la normale cheratinizzazione; sono responsabili anche del normale turn over dei peli del mantello influenzando positivamente le fasi di crescita del pelo (73); sono in grado di incrementare il metabolismo basale, la produzione di calore e di conseguenza il consumo di O₂ in molti organi.

Influenza notevole si ha anche sul metabolismo dei lipidi la cui ossidazione porta ad una riduzione delle riserve adipose (73). Si assiste anche a riduzione delle concentrazioni plasmatiche di trigliceridi, colesterolo e fosfolipidi (73). Per azione degli ormoni tiroidei si verifica anche un incremento sia della sintesi che del catabolismo proteico con la produzione di un gran numero di enzimi. Gli ormoni tiroidei potenziano anche l'azione dell'ormone della crescita (GH); questa azione sinergica prevede la proliferazione cellulare e la crescita dei tessuti da parte del GH, mentre gli ormoni tiroidei promuovono la corretta differenziazione dei tessuti (73). Il T3 e il T4, inoltre, facilitano la diuresi bloccando localmente l'azione dell'ADH sulle cellule bersaglio.

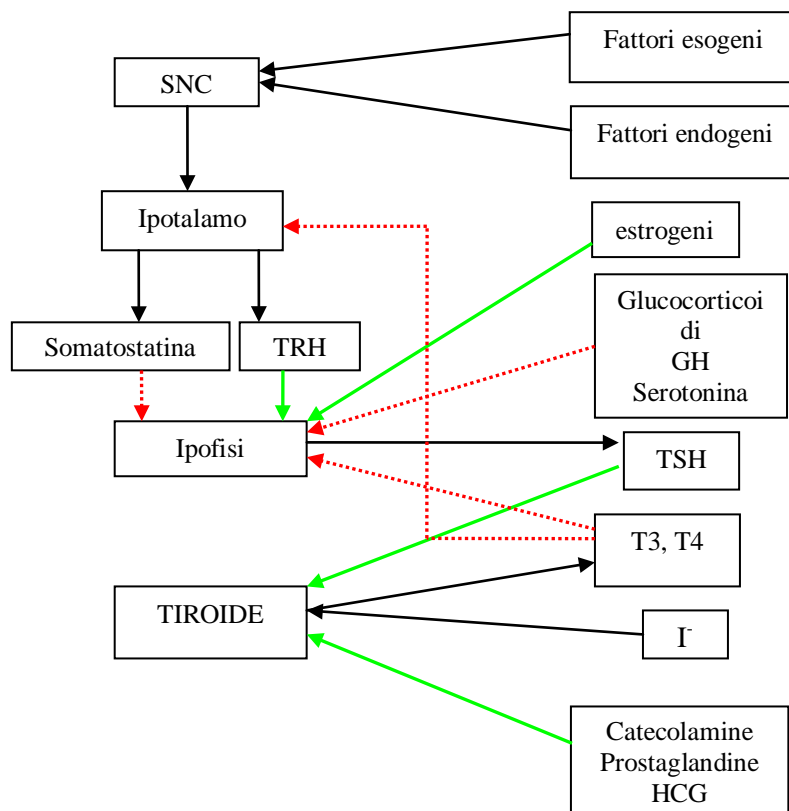
Gli ormoni tiroidei mostrano un sinergismo evidente con le catecolamine (dopamina, adrenalina, noradrenalina) soprattutto per quanto riguarda l'attività cardiovascolare: gli ormoni tiroidei aumentano la gittata e la frequenza cardiaca (azione isotropa e cronotropa positiva) grazie alla sintesi di recettori catecolaminergici di tipo β a livello cardiaco e aumentando la proporzione delle catene pesanti di α -miosina (73). Inoltre gli ormoni tiroidei aumentando la risposta dei tessuti alle catecolamine permettono all'organismo di reagire correttamente agli stress eso ed endogeni. Anche a livello muscolare si assiste ad effetto catabolico da parte dei suddetti ormoni (73).

L'attività tiroidea è notevolmente influenzata da fattori di tipo ambientale, come la temperatura, il fotoperiodo, la disponibilità alimentare nonché dalle richieste e dalle disponibilità energetiche del soggetto. Tutti questi fattori si traducono in informazioni che vengono convogliate ed elaborate dall'Ipotalamo. A questo livello si avvia la secrezione del fattore liberante la Tirotropina Ipofisaria (TRH) che, mediante l'asse ipotalamico-ipofisario stimola direttamente la ghiandola pituitaria a produrre e secernere Ormone Tirostimolante (TSH) o Tirotropina che, a sua volta, stimola la tiroide ad una maggiore attività. Il TSH agisce in maniera specifica sulla

tiroide promuovendo la produzione e secrezione degli ormoni tiroidei triiodotirosina (T3) e tiroxina (T4).

Un'azione di feedback negativo sulla liberazione di TSH è esercitata dalla somatostatina, un neuropeptide ipotalamico, ma soprattutto dalla circolazione e concentrazione ematica di T3 e T4 (feedback a lungo raggio).

Si deduce, quindi, che la produzione degli ormoni tiroidei e il controllo sul meccanismo per la loro produzione siano regolati dal corretto funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide; di conseguenza, una qualsiasi disfunzione in un qualsiasi punto di tale asse può determinare una diminuzione della concentrazione ematica di ormoni tiroidei e conseguente ipotiroidismo (tabella 4).



Tab. 4: Regolazione dell'attività tiroidea; (linea verde:stimolazione; linea rossa tratteggiata:inibizione).

L'ipotiroidismo determinato da alterato funzionamento della tiroide è definito primario, quello determinato da disfunzione dell'ipofisi secondario e da disfunzione dell'ipotalamo terziario. Nel cane si riconoscono una forma acquisita, di sicuro la più diffusa e documentata, e una forma congenita di tale disendocrinia.

Tra le forme acquisite circa il 95% dei casi di accertato ipotiroidismo è riconducibile a distruzione della ghiandola tiroidea, ipotiroidismo primario, di cui sono riconosciute, dal punto di vista istologico due forme: la tiroidite linfocitaria e l'atrofia idiopatica della tiroide; più raramente l'ipotiroidismo primario può essere causato da una neoplasia bilaterale dei lobi della tiroide o da formazioni metastatiche che coinvolgono l'intera ghiandola. Solo la restante percentuale, circa il 5% dei casi clinici (Belshaw 1983), sembrerebbe essere dovuta ad alterazioni dei rapporti fra cellule bersaglio e ormoni circolanti per cause iatrogene, neoplastiche (ipotiroidismo secondario per alterazione dell'ipofisi). L'ipotiroidismo terziario, per carenza dell'ormone TSH, non è stato ancora documentato nel cane (108).

La tiroidite linfocitaria, forma del tutto simile alla malattia di Hashimoto dell'uomo, è caratterizzata da infiltrazione linfocitica della tiroide con progressiva distruzione dei follicoli tiroidei. L'eziologia della patologia sembra essere autoimmune a predisposizione genetica (67,68,69); infatti in alcune colonie di Beagle Musser e Graham (1968) e Fritz et al. (1970) hanno dimostrato la presenza di geni responsabili della patologia, sottolineando, così, la possibilità di ereditabilità di tipo poligenico (196,197). Di norma, la tiroidite è presente (e quindi potenzialmente documentabile) prima che compaiano i segni clinici dell'ipotiroidismo. La sintomatologia, di fatti, si presenta solo in quando la ghiandola risulta danneggiata oltre il 75% (108). A volte questo tipo di tiroidite si accompagna ad altre endocrinopatie con carattere immunomediato come l'ipoadrenocorticismo e il diabete mellito (198,199,200,201).

L'atrofia idiopatica della tiroide rappresenta un'altra forma di ipotiroidismo primario. Questa patologia è caratterizzata da perdita del tessuto ghiandolare e sostituzione con tessuto adiposo non associata a fenomeni di flogosi. L'eziologia di questa forma non è ben chiara e per alcuni rappresenta la fase terminale della tiroidite linfocitaria (71) anche se la totale assenza di elementi infiammatori farebbe vacillare tale ipotesi per cui la maggior parte degli autori adesso sostiene si tratti di una forma idiopatica (108).

L'ipotiroidismo secondario è provocato da carente o assente secrezione ipofisaria di tirotropina che determina atrofia secondaria delle cellule follicolari tiroidee. Questo può essere dovuto a malformazioni congenite, tumori o traumi. Come già indicato, l'ipotiroidismo secondario nel cane è responsabile solo di una percentuale trascurabile di casi clinici.

L'ipotiroidismo congenito è raramente descritto nel cane; Milne e Hayes (1981) hanno rilevato una percentuale del 3.6% di soggetti affetti da ipotiroidismo congenito in una popolazione di 2642 cani ipotiroidei (77); questo sottolinea realmente quanto poco frequente sia questa forma di ipotiroidismo nel cane. L'ipotiroidismo congenito è diviso in primario e secondario. Tra le cause di ipotiroidismo congenito primario vengono incluse la carenza di iodio, la disgenesia della tiroide e la disormonogenesi (70). L'ipotiroidismo congenito secondario è stato descritto (Greco, 1991) in una famiglia di Schnauzer giganti e in un boxer giovane (Mooney, 1993) (202,203). Sono riferite anche cause iatrogene di ipotiroidismo a seguito di trattamenti con iodio

131.

2.2. Presentazione clinica (tabella 6)

Gli ormoni tiroidei sono indispensabili per il corretto funzionamento cellulare, per cui la loro deficienza si ripercuote su tutti i distretti dell'organismo. Se da un lato questo rende la sintomatologia oltremodo aspecifica costringendo a formulare una lunga lista di diagnosi differenziali, dall'altro fa sì che l'ipotiroidismo sia stato e sia sovradiagnosticato. A tutto ciò, tra l'altro, si aggiunge anche la difficoltà di raggiungere una diagnosi di certezza di ipotiroidismo. Da non sottovalutare, inoltre, che diversi fattori come l'età, la razza, terapie farmacologiche, patologie concomitanti possono influenzare il livello di ormoni tiroidei (euthyroid sick syndrome) portando il clinico ad emettere erroneamente diagnosi di patologia tiroidea. La facilità con cui ad un segno aspecifico si attribuisce l'ipotiroidismo potrebbe in parte giustificare il grande numero di animali su cui viene testata la funzionalità della tiroide a fronte di una prevalenza della patologia alquanto bassa.

Clinicamente, inoltre, non è possibile distinguere se ci si trova di fronte a ipotiroidismo acquisito o congenito, primario o secondario in quanto tutti i segni sono frutto della carenza di ormoni T3 e T4 in circolo. Sicuramente altri elementi possono venire in aiuto per cercare di distinguere clinicamente la causa che ha portato alla disendocrinia; ad esempio l'età, il ritardo della crescita, segni indiretti di patologia ipofisaria (aumento della pressione intracranica, compulsione, depressione del sensorio, tendenza ad andare in circolo etc.) sono fattori che aiutano nella differenziazione.

Il rallentamento del metabolismo basale e alterazioni dermatologiche sono tra i segni più comuni dell'ipotiroidismo (71,72,78); meno frequenti sono alterazioni di tipo neurologico per coinvolgimento sia del sistema nervoso centrale (SNC), sia del sistema neurologico periferico (SNP) (71,72,82,86), effetti sul sistema cardiocircolatorio (119), sistema riproduttivo soprattutto

delle femmine (71,72). La sintomatologia appare, pertanto, variabile e spesso molto vaga. La comparsa dei segni clinici, inoltre, è graduale e subdola.

- **Alterazioni del metabolismo basale**

Come precedentemente indicato segni riferibili al rallentamento del metabolismo basale, letargia, intolleranza all'esercizio, aumento di peso non associato necessariamente alla polifagia, sono tra i segni più comuni di ipotiroidismo (71,72). Tutto ciò si manifesta in conseguenza all'alterato e ridotto metabolismo cellulare conseguente all'ipotiroidismo. Panciera (1994) in uno studio retrospettivo su 66 soggetti ipotiroidei descrive la presenza di obesità, conseguente al ridotto metabolismo basale, in circa 44% - 47% dei soggetti (71). Il rallentamento sul metabolismo cellulare influenza anche la capacità di termoregolazione; non è raro, infatti, che vengano descritti dal proprietario atteggiamenti di intolleranza al freddo nonostante la normale temperatura rettale (71,72). Anche la letargia e l'intolleranza all'esercizio sono l'esito del rallentamento del metabolismo basale. Questi segni sono descritti nel 20% di cani ipotiroidei; in un altro lavoro retrospettivo (Dixon 1999) gli stessi sintomi sono invece presenti nel 76% dei soggetti. La giustificazione alla discrepanza di risultati dei 2 lavori può essere spiegata con la grande variabilità nella gravità dei segni in tempi e stadi diversi della malattia.

- **Alterazioni dermatologiche**

Le alterazioni della cute sono un altro elemento che spesso accompagna il quadro sintomatologico del paziente ipotiroideo. Alterazioni cutanee, infatti, sono descritte nell'80% di soggetti ipotiroidei (71,72). La compresenza obesità ed alterazioni cutanee sicuramente induce ad una forte diagnosi di sospetto di ipotiroidismo. In uno studio, infatti viene segnalato che soggetti con entrambe le alterazioni rappresentano circa il 68% dei soggetti malati (72).

All'esame obiettivo generale possono essere tipiche le aree di rarefazione del pelo, fino all'alopecia, simmetriche e non pruriginose a carico del dorso e della coda (coda di topo) da mettere in diagnosi differenziale, però, anche con altre endocrinopatie e/o forme infettive. In uno studio condotto su 108 cani circa l'85% ha presentato fenomeni di alopecia e il 45% di questi per alterazioni del rivestimento pilifero con conseguente presenza di pelo secco, ispido, duro e con presenza di forfora diffusa (75). Il mantello di questi soggetti è secco ed opaco e il primo segno di ipotiroidismo può essere una stentata ricrescita del pelo dopo tosatura; questo reperto però è da contestualizzare e da mettere sempre in diagnosi differenziale con l'iperadrenocorticismo. La cute può apparire anche maggiormente pigmentata, con difficoltà a cicatrizzare a seguito di ferite e mostrare fragilità capillare con formazione di ematomi e soffusioni. La cute, soprattutto a livello del muso, può, inoltre, apparire più spessa (mixedema) a seguito dell'accumulo di mucopolisaccaridi acidi e neutri come i GAG (74); l'acido ialuronico (un glicosaminglicano), infatti, non essendo più regolata correttamente la sintesi dei GAG, si accumula nel derma ed, avendo proprietà igroscopiche, facilita l'accumulo di liquidi.

Frequenti sono anche le piodermiti ricorrenti e di difficile risoluzione (79). A causa della diminuzione della sintesi proteica, della attività mitotica e diminuzione del consumo di O₂ da parte della cute con conseguente atrofia dell'epidermide, atrofia delle ghiandole sebacee e cheratinizzazione anomala, è possibile riscontrare ipercheratosi, iperpigmentazione, otiti ceruminose (78).

- **Alterazioni neurologiche**

Alterazioni a carico del Sistema Nervoso Centrale (SNC) e Periferico (SNP) sono state descritte in soggetti affetti da ipotiroidismo, anche se non sono così frequenti e il meccanismo eziopatogenetico risulta ancora non chiaro. Pochi e con un numero esiguo di soggetti sono infatti i lavori che documentano la reale connessione tra segni neurologici ed ipotiroidismo

(86,87,88,89,90). In uno studio retrospettivo su 66 cani ipotiroidei solo il 29% di soggetti mostra alterazioni neurologiche anche se non tutti i segni descritti sono stati attribuiti direttamente alla malattia endocrina (71); in un altro studio retrospettivo su 50 cani ipotiroidei solo 3 hanno mostrato alterazioni neurologiche (72).

Le disfunzioni che coinvolgono il SNP, mono e polineuropatie, sono quelle maggiormente descritte; sono coinvolti solitamente nervi motori periferici degli arti e nervi cranici (VIII, VII, V, X). La patogenesi di tale coinvolgimento non è ancora chiara e 2 sono le ipotesi maggiormente proposte:

- rallentamento del trasporto assonale conseguente ad un cattivo funzionamento della pompa sodio/potassio per carenza di ATP, come si evince da uno studio su ratti ipotiroidei (98).
- accumulo di mucopolisaccaridi acidi a livello di endo e perinevrio con conseguente alterazione della funzionalità del nervo (90).

Le polineuropatie, sia nell'uomo che nel cane, decorrono spesso in maniera sub clinica: in un lavoro di medicina umana (Beghi, 1989) il 72% dei pazienti ipotiroidei mostra segni subclinici di polineuropatia evidenziabile solo alle indagini elettrodiagnostiche (97) rispetto a segni clinici poco evidenti o addirittura assenti nella maggior parte dei soggetti. Anche in medicina veterinaria, a fronte di poche segnalazioni di cani con patologia neuromuscolare manifesta (86-90), sono segnalati diversi studi in cui le biopsie neuromuscolari, indicherebbero, invece, un'elevata prevalenza della patologia nella specie canina (204).

I soggetti ipotiroidei con segni neurologici da disfunzione del sistema del motoneurone inferiore sono solitamente cani adulti/anziani (86,87); l'esame neurologico di questi soggetti tipicamente evidenzia intolleranza all'esercizio, debolezza generalizzata, atassia soprattutto a carico degli arti posteriori, para o tetraparesi, alterazione delle reazioni posturali e diminuzione dei riflessi dei 4

arti (82). Jaggy describe che la quasi totalità delle alterazioni di andatura e di valutazione dei riflessi spinali interessano gli arti posteriori (nel 100% dei soggetti la sintomatologia coinvolge gli arti posteriori, nel 63% gli arti anteriori e i riflessi spinali sono diminuiti nel 90% a livello di arti posteriori e nel 45% a livello di arti anteriori) (88). La sintomatologia può avere durata variabile da 2 a 8 settimane con lenta progressione dei segni clinici (88). Spesso a polineuropatie che coinvolgono solo gli arti si associano mononeuropatie di nervi cranici. È stato descritto un caso di acalasia (spasmo) cricofaringea associato a polineuropatia in un soggetto giovane con ipotiroidismo (91). Oltre ai segni di debolezza soprattutto del treno posteriore in questo soggetto è stata descritta disfagia risoltasi con la supplementazione di ormoni tiroidei

In medicina veterinaria, così come in medicina umana, è descritta la sporadica possibilità che soggetti ipotiroidici presentino mononeuropatie che esitano in una sindrome vestibolare, megaesofago, paralisi laringea, paralisi del nervo facciale e del nervo trigemino (71,72,82-86). In alcuni casi oltre al sintomo esclusivamente neurologico, è possibile che il quadro sia completato da altri segni più "tipicamente" da ipotiroidismo (alopecia, incremento ponderale). In questi casi sicuramente il clinico può emettere più facilmente una diagnosi di sospetto di malattia endocrina, ma sarà un corretto piano di indagini diagnostiche che confermerà il sospetto diagnostico. Sicuramente in questi casi, gli esami elettrodiagnostici e le biopsie di muscolo e nervo forniranno dati interessanti di conferma al sospetto clinico. L'esame elettromiografico (EMG) mostra la presenza di potenziali di fibrillazione e onde anomale positive soprattutto a carico dei muscoli estensori appendicolari nella loro porzione più prossimale, muscoli facciali, muscoli della coda (82). La velocità di conduzione motoria (VCM) risulta diminuita (82). La biopsia muscolare mostra atrofia neurogena delle miofibre di tipo I e II; la biopsia nervosa mostra elementi di demielinizzazione e rimielinizzazione che sono indicativi di polineuropatia associata a miopatia neurogena secondaria (82,86,88).

La neuropatia dell'VIII nervo cranico, vestibolo-cocleare, esita nella sindrome vestibolare periferica (SVP); può colpire soggetti anziani, senza predilezione di sesso o predisposizione di razza (82,89); la sintomatologia di solito è acuta e non progressiva ed è caratterizzata da “*head tilt*” (inclinazione della testa su un lato), *drifting* (tendenza ad andare verso un lato) o andatura in cerchio stretto, reazioni posturali e riflessi spinali sono nella norma; è presente strabismo ventrale (89).

Anche la paralisi laringea è stata descritta in associazione a ipotiroidismo in cani anziani di razza grande (88,92); in uno studio retrospettivo di 140 cani trattati chirurgicamente per paralisi laringea, il 30% dei soggetti è risultato ipotiroideo solo in seguito ai risultati del test di stimolazione o del profilo tiroideo (92) senza che altri segni riferibili alla malattia endocrina fossero presenti.

Il megaesofago nel cane è un disturbo del trasporto a livello dell'esofago o un disturbo funzionale dello sfintere esofageo che facilita il reflusso del materiale contenuto nello stomaco. La forma acquisita di tale disturbo è stata attribuita, in alcuni casi, a ipotiroidismo (88) anche se l'eziopatogenesi risulta essere ancora sconosciuta; in uno studio di quattro soggetti ipotiroidei con megaesofago la supplementazione con L-tiroxina ha portato a miglioramento clinico della sintomatologia in uno sui quattro soggetto a fronte della persistenza del megaesofago ai controlli radiografici (82).

Alle ipotesi patogenetiche già proposte (rallentamento assonale e accumulo di mucina) altre possibilità sono emerse da altri lavori per cercare di giustificare il sintomo e correlarlo ad altri parametri riscontrati.

- Formazione di xantomi
- Iperlipidemia.

A volte si assiste a coinvolgimento di più nervi cranici (soprattutto il nervo facciale). Il coinvolgimento asimmetrico dei nervi (n. facciale e n. vestibolococleare) è stato spiegato con la formazione di xantomi così come accade nei gatti con iperchilomicronemia (103) o per anomalie nelle perfusione a causa dell'aumento di viscosità da iperlipemia cui vanno in contro i soggetti ipotiroidici. I gatti che presentano iperchilomicronemia ereditaria spesso presentano polineuropatie, anche con coinvolgimento dei nervi cranici, a causa della compressione esercitata sui nervi dalle formazioni xantomatose (103) che possono, per l'appunto coinvolgere solo uno dei due nervi, destro o sinistro. Il sangue, inoltre, raggiunge l'orecchio interno mediante un'unica via, l'arteria labirintica che entra nel meato acustico interno per viaggiare lungo l'acquedotto cocleare (104); per cui lo spazio già di per sé esiguo attraverso cui passa l'arteria se sommato all'aumento di viscosità del sangue per la concomitante iperlipemia, si traduce in diminuita perfusione dell'orecchio interno e conseguente sintomatologia neurologica correlata.

In un lavoro del 2007, la sintomatologia neurologica caratterizzata da sindrome vestibolare periferica in 2 soggetti gravemente iperlipemici ed ipotiroidici è notevolmente migliorata in seguito a supplementazione con ormoni tiroidei (105). Inoltre nell'uomo l'iperlipemia è considerata fattore predisponente ai disturbi a carico dell'orecchio interno (106) e l'ipercolesterolemia in modelli sperimentali è stata correlata a alterazioni dell'udito (107).

Il Sistema Nervoso Periferico può essere coinvolto anche nella porzione muscolare; in 2 soggetti (Braund, 1981) è stata segnalata una miopatia da ipotiroidismo (127); effettivamente l'intolleranza all'esercizio e la debolezza in soggetti con ipotiroidismo può essere la manifestazione di una sottostante miopatia. Più frequentemente è stata descritta una polimiopatia associata a megaesofago e miastenia grave (207). L'eziopatogenesi della miopatia endocrina è sconosciuta anche se si ipotizza un alterato metabolismo dei carboidrati per spiegare l'atrofia muscolare delle miofibre tipo 2 che si verifica in corso di ipotiroidismo (208).

Il coinvolgimento del SNC in soggetti ipotiroidei è molto raro e sarebbe determinato dall'azione sia diretta sia indiretta della carenza di ormoni tiroidei. L'azione diretta è racchiusa in una complessa patogenesi molecolare: a livello di nucleo delle cellule neuronali sono presenti recettori per gli ormoni tiroidei che regolano l'espressione di alcuni geni che codificano proteine per la mielina, per neurotrasmettitori, per i mitocondri; inoltre, gli stessi ormoni esercitano un'azione di modulazione sulla proliferazione e differenziazione della glia (114,115,117,118). L'azione indiretta è esercitata dalla iperlipemia conseguente all' ipotiroidismo che determina la formazione di placche ateromatose ed iperviscosità (94,95,96). L'encefalo confrontato con altri tessuti risulta essere relativamente resistente alla diminuzione degli ormoni tiroidei e questo potrebbe spiegare anche la bassa incidenza di complicazioni del SNC osservate in persone e cani ipotiroidei (114,115,116).

L'alterato metabolismo dei lipidi porta ad aumento della lipemia che è causa dell'aterosclerosi documentata in soggetti ipotiroidei (95,96,99,100); in un lavoro su 21 cani ipotiroidei l'esame post mortem ha messo in evidenza la presenza di aterosclerosi e, in 3 soggetti la sintomatologia neurologica è stata spiegata dalla presenza di placche ateromatose a livello di circolo di Willis e delle arterie cerebrali (101). Un ulteriore elemento a spiegazione della carente perfusione cerebrale in soggetti ipotiroidei è rappresentato dall'iperlipemia, che determina problemi tromboembolici e rende più problematica la perfusione tissutale (95,96,99,100,101) a causa dell'aumento della viscosità del sangue (102). Lesioni a carico del SNC si traducono clinicamente con crisi convulsive, mixedema, coma e sindromi del tronco encefalico (89,94,95,96,109). Le crisi convulsive spesso accompagnate da disorientamento o "circling" nella fase interictale sono conseguenti alle lesioni ischemiche dovute all'aterosclerosi cerebrale e all'iperlipemia (96,101). La frequenza con cui soggetti ipotiroidei manifestano crisi convulsive è

relativamente bassa: in uno studio su 113 soggetti con crisi convulsive solo 3 sono risultati ipotiroidei (110).

Il coma è considerato la complicazione più frequente e più grave del coinvolgimento del SNC in cani ipotiroidei. Esso sembrerebbe essere causato da alterato equilibrio elettrolitico (iponatriemia), alterazioni dell'equilibrio acido-base e diminuzione del substrato energetico a livello cerebrale (ipoglicemia) ed ipossia (111,112,113).

Le sindromi del tronco encefalico che possono verificarsi in corso di ipotiroidismo sono causate soprattutto da lesioni vascolari ischemico-infartuali. Un recente lavoro su 10 cani è stata dimostrata la correlazione tra ipotiroidismo e sindrome vestibolare centrale (SVC) (109). In 5 di questi soggetti la lesione è stata localizzata a livello mielencefalico e nei restanti 5 a livello vestibolocerebellare; in 8 soggetti, dopo indagini di diagnostica per immagini avanzata, la lesione è risultata essere di tipo sospetto infartuale. La sintomatologia ha trovato risoluzione in 9 soggetti su 10 in 4 settimane a seguito della supplementazione di ormoni tiroidei (109).

In una review del 2001 è stata anche proposta l'associazione tra ipotiroidismo e spondilomielopatia cervicale caudale (119); probabilmente questa associazione nasce dalla simile predisposizione di razza (Doberman pinscher) nei confronti delle due patologie.

- **Alterazioni dell'apparato riproduttivo**

I primi lavori sull'ipotiroidismo hanno evidenziato disturbi riproduttivi delle femmine: aumento dell'intervallo tra un calore e l'altro, estri silenti, aborto spontaneo, inerzia uterina, basso peso dei cuccioli alla nascita a mortalità perinatale. Da sottolineare che i lavori condotti inizialmente facevano diagnosi di ipotiroidismo basandosi solo sui livelli basali di T3 e T4; ma 2 studi retrospettivi (Pancierà, 1994; Dixon, 1999) hanno dimostrato difficoltà nell'associare le alterazioni della sfera riproduttiva con l'ipotiroidismo (71,72,80) (solo 1 cane su 111 soggetti ipotiroidei ha mostrato intervalli irregolari dei calori) (72); da non dimenticare, però, che negli

Stati Uniti, da dove sono emersi i dati di questi lavori, si è soliti sterilizzare gli animali da compagnia in età pre-pubere per cui risulta chiaro che potrebbe risultare difficile la valutazione e la correlazione tra ipotiroidismo e alterazioni dell'apparato riproduttivo in questi soggetti.

In soggetti maschi le alterazioni riportate includono una diminuzione della libido, atrofia testicolare, ipo/azoospermia (81). In uno studio prospettivo (Johnson,1999) 6 beagle con ipotiroidismo indotto da supplementazione di I-131 non hanno mostrato alterazioni della libido o dello sperma per 2 anni successivi dall'induzione (205). Da quanto emerge dai lavori citati non esiste chiarezza sulla correlazione tra le alterazioni della sfera riproduttiva e l'ipotiroidismo, probabilmente perché non esiste una conformità nel diagnosticare la malattia endocrina.

- **Alterazioni dell'apparato cardio-circolatorio**

A livello cardiocircolatorio sono state descritte alterazioni come bradicardia, basso voltaggio dell'onda QRS, inversione dell'onda T, conseguenti a ipotiroidismo (119,122). Difficilmente si assiste a un danno diretto a carico del miocardio in corso di ipotiroidismo, ma la disendocrinia può esacerbare i segni clinici in soggetti con patologia cardiaca non manifesta (120). Inoltre la possibilità che vengano a formarsi, inseguito a iperlipemia, placche ateromatose, facilita la possibilità di lesioni tromboemboliche a livello aortico (121).

In cani ipotiroidei, anche le possibili lesioni oculari possono essere ricondotte eziopatogeneticamente all'iperlipemia. Le alterazioni descritte sono lipidosi corneale, ulcere corneali, uveiti, glaucoma secondario (123,124).

Sito di azione	Patofisiologia	Segni clinici
Termoregolazione	Diminuzione del metabolismo basale e consumo di O ₂	Letargia, debolezza, estremità distali fredde
Accrescimento	Diminuzione dello sviluppo del SNC	Ritardo mentale dei cuccioli Ottundimento del sensorio degli adulti
Metabolismo glucidico	Diminuzione della glucogenogenesi e glicolisi	Alterata sensibilità all'insulina Obesità senza polifagia
Metabolismo proteico	Diminuzione della sintesi e della degradazione delle proteine	Rallentata crescita del mantello
Cute	Aumento della fase telogenica del pelo Aumento del sebo e della cheratina Accumulo di mucopolisaccaridi nel derma	Alopecia bilaterale simmetrica Ipercheratosi Mixedema
App. Cardiocircolatorio	Alterazione enzimi cardiomuscolari Diminuzione del numero dei recettori β	Bradycardia, diminuzione pressione sistemica
App. Neuromuscolare	Accumulo di mucopolisaccaridi a carico dei nervi; rallentamento trasporto assonale	Mono/polineuropatia, debolezza, miotonia, miopatie
App. Gastroenterico	Riduzione della dell'attività elettrica della muscolatura liscia	Diarrea o costipazione
App. Genitale/riproduttivo	Ridotta secrezione gonadotropine Aumento produzione prolattina	Femmine: anestro, cicli irregolari, galattorrea Maschi: ipo/azospermia
Sistema immunitario	Soppressione immunità umorale e cellulo-mediata	Infezioni ricorrenti (soprattutto piodermiti)
App. ematopoietico	Riduzione eritropoietina per ridotta richiesta di O ₂	Anemia non rigenerativa
Sistema endocrino	Diminuzione di GH, cortisolo	Possibile insufficienza surrenalica,

Tab: 6: Patogenesi dei segni clinici in corso di ipotiroidismo. (Modificata da Ferguson DC. 1989).

2.3. Diagnosi

La diagnosi di ipotiroidismo non è sempre facile da ottenere e il clinico deve avere bene a mente che i tests attualmente disponibili non consentono di dire "ipotiroidico: sì o no". Nel corso degli anni i protocolli di lavoro utilizzati per emettere diagnosi di ipotiroidismo si sono modificati

continuamente fino ad arrivare ad affermare che i tests di valutazione della funzionalità tiroidea (valori basali di T4 e dopo stimolazione con TSH e free T4 in equilibrio dialitico) devono essere interpretati esclusivamente insieme ai dati clinici: i risultati dei test acquistano valore diagnostico solo se confermano un sospetto clinico basato su un'anamnesi e segni clinici, seppur nella loro aspecificità, suggestivi di ipotiroidismo. Tra l'altro la scelta di quando effettuare test di valutazione della funzionalità tiroidea riveste particolare importanza visti i diversi fattori (stadio della malattia, farmaci, malattie intercorrenti) che possono incidere sui risultati, alterandoli.

Bisogna ricordare, inoltre, che essendo una malattia multisistemica, è sempre opportuno oltre ai test specifici, valutare esami ematobiochimici generali e analisi delle urine.

- Aspetti anamnestici e segni clinici

L'ipotiroidismo è una patologia che coinvolge maggiormente soggetti di media età ed appartenenti soprattutto a razze medio-grandi, raramente è stato riscontrato in razze toy. L'incidenza della malattia è elevata soprattutto nell'Alano, Doberman pinscher, Golden retriever e Boxer e, l'incidenza di razza, suggerisce una predisposizione allo sviluppo della forma autoimmune con caratteristiche ereditarie di tipo autosomico recessivo (108). Oltre al segnalamento, poi, per cercare di ottenere una diagnosi corretta, particolare attenzione deve essere posta all'esame fisico del soggetto in esame. I segni clinici compaiono e si concludono col tempo in modo graduale e subdolo con tutte le caratteristiche di una patologia cronica.

Come già indicato, i cani affetti da ipotiroidismo mostrano segni aspecifici e non patognomonicamente della patologia; qualsiasi segno di ridotto metabolismo può indurre a pensare alla possibile endocrinopatia: alterazione dello stato mentale, diminuzione della temperatura corporea e della frequenza cardiaca, incremento ponderale, lesioni cutanee precedentemente descritte. A questo

punto può essere emessa solo una diagnosi di sospetto che deve essere supportata da esami emato-biochimici e delle urine e test specifici di funzionalità della tiroide.

- Esami di laboratorio

All'esame emocromocitometrico si può rilevare una lieve anemia normocitica normocromica non rigenerativa caratterizzata da sensibile riduzione dell'ematocrito e dei globuli rossi (108); l'eziopatogenesi dell'anemia non è ancora ben chiara, anche se sia nel ratto, che nel cane e nell'uomo è documentato un calo dell'eritropoietina e conseguente riduzione della stimolazione del midollo osseo (125); inoltre con il rallentamento del metabolismo basale si assiste ad una riduzione del consumo e della richiesta di O₂ da parte dei tessuti con minor stimolo sull'attività ematopoietica. L'emogramma può mettere in evidenza anche leucocitosi a causa delle eventuali infezioni batteriche secondarie. La maggior parte dei soggetti (circa il 75%) presenta all'esame ematobiochimico ipercolesterolemia e possibile ipertrigliceridemia. L'iperlipemia è conseguente alla diminuzione del metabolismo dei lipidi, al calo dell'escrezione fecale e alla diminuita trasformazione dei lipidi in acidi biliari (74). È evidente che la presenza di ipercolesterolemia non è di per sé indicativa di ipotiroidismo; altre numerose disfunzioni che possono portare al rinvenimento di questo dato: iperadrenocorticismo, diabete mellito, enteropatia/nefropatia con perdita di proteine, sindrome nefrosica, pancreatite e, non ultima, la forma idiopatica. (108). All'esame ematobiochimico si può riscontrare lieve/moderato aumento dell' aspartato aminotransferasi (AST), fosfatasi alcalina (ALKP), alanina transferasi (ALT), (143) che sono probabilmente attribuibili a lesione muscolare o lipidosi epatica (126). In alcuni soggetti si può verificare anche aumento della creatinina-fosfochinasi (CPK), dovuto, probabilmente, alla

miopatia che si instaura in corso di ipotiroidismo (143); l'aumento di questo enzima rimane controverso in termini di incidenza (206,143). In uno studio su 2 soggetti (Braund, 1981) con miopatia da ipotiroidismo confermata da esame bioptico i valori di CPK sono risultati nei limiti fisiologici (127).

L'esame delle urine è generalmente normale (108).

Come si evince da quanto appena esposto, gli elementi anamnestici, i sintomi clinici e le alterazioni ematobiochimiche da ipotiroidismo non si dimostrano specifici e possono essere ascritti anche ad altre patologie.

- Test di funzionalità tiroidea

Esiste un grande numero di test per la valutazione della funzionalità tiroidea, ma nessuno di questi è in grado di diagnosticare al 100% la patologia; questo è il motivo per cui ci si affida contemporaneamente a più test per cercare di emettere una diagnosi di ipotiroidismo.

Fisiologicamente la tiroide libera elevate quantità di T4 e piccole quantità di T3 (108). A livello ematico più del 99% del T4 si lega alle proteine plasmatiche mentre il T3 si lega in modesta quantità. È evidente che solo la porzione libera sarà attiva perché manterrà le proprietà di diffusione e penetrazione nelle membrane cellulari andandosi a legare ai recettori tissutali specifici. La porzione di ormone legata funge da riserva essendo capace di "liberarsi" dalle proteine permettendo di mantenere nel sangue un livello costante. A livello cellulare il T4 libero va incontro a monodeiodazione che lo trasforma in T3 in funzione delle richieste metaboliche. Quindi il T4 è prodotto dalla tiroide mentre il T3 deriva soprattutto dal T4 per monodeiodazione tissutale.

Il tasso plasmatico degli ormoni tiroidei presenta notevole variabilità in relazione a molteplici fattori quali la specie, la razza, il sesso e costituzione individuale, ma anche ai diversi stati fisiologici come l'accrescimento, la gravidanza, la lattazione, la senescenza. Tale variabilità è condizionata in modo determinante dall'alimentazione e da fattori ambientali come il clima, la loro produzione, infatti, è inversamente correlata ai livelli di temperatura ambientale (tabella 7). Bisogna sottolineare, inoltre, che le concentrazioni basali (somma della frazione libera di ormone e della forma legata alle proteine) di ormoni tiroidei (total T4 e total T3: TT4 e TT3) sono sensibili anche ai diversi fattori in grado di modificare i livelli di proteine plasmatiche.

La determinazione serica del T4 totale (TT4) con il metodo RIA è considerata sicuramente la metodica più semplice ed è stata convalidata nel cane nel 1981 (144) stabilendo dei parametri di riferimento compresi tra 13 e 36 ng/ml. Una concentrazione basale inferiore al range di riferimento potrà essere indicativa di ipotiroidismo a patto che il soggetto manifesti sintomi clinici riconducibili alla malattia endocrina (108). Sono noti però diversi fattori in grado di falsare i livelli di T4 per cui la sola valutazione di questa frazione di ormone è un parametro scarsamente affidabile e facilmente suscettibile di errore (diversità di razza, sesso, età, precedenti ed attuali terapie, malattie intercorrenti) (128-135). (Tabella 7, 8 e 9) Numerosi sono i farmaci in grado di alterare le concentrazioni di ormoni tiroidei. Sembra, infatti, che alcuni di questi siano in grado di alterare la sintesi, la secrezione, il trasporto e il metabolismo degli ormoni tiroidei (tabella 9).

La presenza di patologie intercorrenti può indurre notevoli variazioni sui livelli di ormoni tiroidei. Sembra esistere, infatti, una sorta di effetto inibitorio diretto connesso a patologie in atto capace di ridurre i valori degli ormoni tiroidei in soggetti eutiroidei (108). Questa condizione è stata definita *euthyroid sick syndrome*. I meccanismi ritenuti responsabili di tale condizione sono attribuibili ad una ridotta capacità di legare gli ormoni tiroidei in sede intra ed extra vasale e

dall'inibizione della 5' monodeiodasi responsabile del metabolismo degli ormoni tiroidei, diminuita conversione di T4 a triiodo tiroxina e aumento della conversione di T4 nella frazione metabolicamente inattiva. (145,165). Le variazioni seriche possono essere attribuite a calo proteine cui si legano gli ormoni tiroidei determinando così incremento della concentrazione della frazione libera che a sua volta può fungere da feedback negativo a livello ipofisario provocando, in ultima analisi, diminuzione di ormoni serici totali con però valori delle porzioni libere nella norma.

Quello che si può affermare senza ombra di dubbio è che valori nel range di riferimento sono indicativi di soggetto eutiroideo.

Di solito alla determinazione del T4 basale è associata anche quella del T3 (tabella 9) cui è stato indicato un range di riferimento compreso tra 0.8 e 1.5 ng/ml. La determinazione del solo T3 risulta essere poco affidabile (Belshaw 1979) perché la maggior parte del T3 è contenuto nella porzione intracellulare ed è prodotto per deiodazione del T4. Come per il T4, anche la valutazione della frazione T3 è suscettibile di notevoli variabili, tendenzialmente le stesse del T4 (Tabella 7 e 8).

Le porzioni libere (free T4 e free T3: fT4 e fT3) degli ormoni tiroidei, invece, sono più stabili e, come è logico, non risentono dei cambiamenti di livelli di proteine plasmatiche (108).

La determinazione serica del T4 libero (fT4) con metodica di equilibrio dialitico è considerata un'alternativa altamente sensibile (95%) e specifica (93%) rispetto alla determinazione TT4 (139,140) per la diagnosi di ipotiroidismo. La metodica, però, risulta ancora costosa e non disponibile in tutti i laboratori e alcuni soggetti non ipotiroidei, specialmente quelli con *euthyroid sick syndrome*, possono avere concentrazioni di fT4 basso (139,140) (tabella 9).

In medicina umana la determinazione delle concentrazioni endogene di TSH è diventato l'esame diagnostico per eccellenza in soggetti con sospetto di ipotiroidismo (136). Nei soggetti

ipotiroidici il suo valore risulta essere superiore ai limiti di riferimento in soggetti ipotiroidici, ma la sua determinazione da sola non permette di diagnosticare l'endocrinopatia, rendendo necessaria la valutazione concomitante del T4. Sono definiti ipotiroidici i soggetti con valori di TSH superiore al limite e con livelli di T4 al di sotto del limite inferiore. In medicina veterinaria, però, questa metodica è risultata avere bassa sensibilità per cui non viene eseguita (137,138,139): un cane ipotiroidico su quattro ha valore di TSH normali (139,140,141,142). Questi risultati non sono ben chiari; probabilmente con la metodica attuale è possibile misurare solo alcune isoforme di TSH, oppure è possibile che esista una fluttuazione nel corso della giornata del TSH endogeno (166) rendendo poco sensibile ed affidabile il test (tabella 9).

Viste le innumerevoli variabili in grado di influenzare i livelli basali di T3 e T4, vista la scarsa sensibilità nel valutare le concentrazioni di TSH sono stati proposti i test di stimolazione con TSH e TRH per valutare le reali capacità di riserva della ghiandola tiroidea e ipofisaria rispettivamente (tabella 9).

Attualmente grande validità viene attribuita alla valutazione della concentrazione di TT4 circolante prima e dopo stimolazione con TSH. Secondo alcuni autori il test di stimolazione con TSH è il *gold standard* per la diagnosi di ipotiroidismo (108). Il TSH utilizzato attualmente dai laboratori è un ricombinate umano (rhTSH) che sembra avere equivalente attività biologica rispetto a quello bovino (148) utilizzato fin dai primi anni '80. A causa del dilagare negli anni '90 dei casi di encefalopatia spongiforme bovina per anni il test non è stato più eseguito.

Con questa metodica si riesce a valutare la "riserva funzionale" della tiroide (108,147). Quindi, mentre i livelli di T3 e T4 possono essere influenzati, come già descritto, da una serie di variabili, con il test di stimolazione è possibile anche riuscire a differenziare i soggetti realmente ipotiroidici da quelli affetti da una *euthyroid sick syndrome* o da quelli che hanno ricevuto farmaci in grado di ridurre la concentrazione ematica degli ormoni (146). Il protocollo prevede la

valutazione del TT4 pre somministrazione di TSH alla dose di 50-100 µg/EV e nuova valutazione del TT4 dopo 4-6 ore. Una risposta normale è quella che prevede un incremento del valore di TT4 dopo la stimolazione rispetto al valore pre stimolazione o un adeguato multiplo del valore pre stimolazione; si è visto, infatti, che ottenere un valore di TT4 dopo stimolazione inferiore vuol dire che la tiroide è danneggiata al 75% (108). Il confronto tra valori pre e post stimolazione trova qualche difficoltà di interpretazione; al raddoppio del valore di TT4 post stimolazione si ritiene corrisponda una condizione di eutiroidismo; si può verificare il caso in cui il valore è sì il doppio di quello precedente alla stimolazione, ma di un titolo di per sé molto ridotto cioè al di sotto del range di normalità ed essere compatibile con ipotiroidismo (108). Tuttavia si può affermare che l'ipotiroidismo può essere confermato se entrambi i valori di TT4 pre e post stimolazione sono al di sotto del range di riferimento; uno stato di *euthyroid sick syndrome* è confermato se le concentrazioni di TT4 dopo stimolazione sono superiori a 2.5-3.0µg/dl in quanto la stimolazione avrà indotto la tiroide sana alla produzione di ormoni che risulteranno aumentati, ovviamente, rispetto ai valori rivenuti prima della somministrazione di TSH.

In medicina umana il test di stimolazione con TRH viene utilizzato per valutare la funzionalità dell'ipofisi permettendo di differenziare l'ipotiroidismo secondario da quello terziario. Valuta il rilascio di TSH dopo stimolazione; è opportuno effettuare prima un test di stimolazione con TSH per rendersi conto della reale capacità di risposta della tiroide. La mancanza di aumento di valori di T4 in seguito alla stimolazione con TRH indica un ipotiroidismo primario o secondario; se il test dopo stimolazione con TSH mostra un valore normale di T4 si diagnostica un ipotiroidismo secondario. In medicina veterinaria, tuttavia, potrebbe essere nuovamente utile per la valutazione della funzionalità tiroidea misurando le variazioni di T4 dopo somministrazione di TRH, ma molti soggetti eutiroidei mostrano un decremento del valore di T4 dopo stimolazione rendendo

così il test scarsamente utile e diagnostico. Il test è utilizzato se si ha sospetto che siano coinvolti più ormoni ipofisari, ovvero se si sospetta un nanismo ipofisario.

	T3	T4	TSH
ETA': neonato		+++	
RAZZA: Grande: Toy:	+ -	+ -	
T° AMBIENTALE: freddo	+	+	+
T° CORPOREA (iperpiressia/ipotermia)	+		+
OBESITA'	+	+	
CACHESSIA/DENUTRIZIONE	-		+/-
PATOLOGIE INTERCORRENTI (<i>euthyroid sick syndrome</i>)	-	-	
DIABETE MELLITO	-	-	
INSUFFICIENZA RENALE	-	-	-
GRAVIDANZA/LATTAZIONE	+	+	
FARMACI vedi tabella 8			

Tab.7: Variabili che influenzano i livelli di ormoni tiroidei

	T3	TT4	FT4	TSH	STIMOLAZIONE E TSH
Glucocorticoidi	–	–	=/–	–	Lieve diminuzione a dosi immunosoppressive
Fenobarbitale	–	–	–	–	
KBr	=	=	=	=	=
Diazepam	–	–			
Ketoprofene	–	–	–	–	
Carprofen	Non studiato	–	–	–	Non studiato
Fenotiazine	Non studiato	–			
Propranololo	–	=	=	=	=
Estrogeni	+	+	Non studiato	Non studiat o	
Narcotici analgesici	+	+	Non studiato	Non studiat o	Non studiato
Insulina	Non studiato	+	Non studiato	Non studiat o	
Sulfamidici	Non studiato	–	–	+	–

Tab. 8: Farmaci che alterano i test funzionali tiroidei (110,149-164)

TEST	VANTAGGI	SVANTAGGI
TT4	Economico Facilmente misurabile Disponibile in tutti i laboratori Valori normali escludono ipotiroidismo	Diminuisce in situazioni di patologie intercorrenti Diminuisce dopo somministrazione alcuni farmaci Valori bassi da soli non confermano ipotiroidismo
TT3	In teoria interessante Facile esecuzione	Non permette distinzione tra ipotiroidismo ed euthyroid sick syndrome
fT4	Meno influenzato da malattie sistemiche o somministrazione di alcuni farmaci rispetto a TT4	Unica metodica valida equilibrio dialitico: costoso, non disponibile per tutti
c-TSH	Economico Facilmente misurabile Disponibile in tutti i laboratori	Bassa sensibilità Va eseguito in associazione con T4
Stimolazione con TSH	Gold standard Attendibile	Non facile reperire rhTSH Costoso Possibili reazioni anafilattiche
Stimolazione con TRH	Permette di differenziare tra ipotiroidismo primario e secondario	Costoso Poco sensibile

Tabella 9: test di funzionalità tiroidea

- Valutazioni ecografiche

Ulteriori informazioni possono essere addotte dall'esame ecografico della tiroide; stabilire la forma e la grandezza della ghiandola può essere di considerevole aiuto nel discriminare tra soggetti ipo ed eutiroidi.

Soggetti eutiroidei presentano un'immagine iso o iperecogena del parenchima ghiandolare rispetto al tessuto circostante; mentre i soggetti ipotiroidei presentano un parenchima disomogeneo ed ipoecogeno con una capsula irregolare (167,168).

TEST	VANTAGGI	SVANTAGGI
Ecografia tiroidea	Risultati promettenti, ma contraddittori	Dipende dall'abilità dell'operatore

Esame emocromocotimetrico	Lieve anemia normocitica normocromica non rigenerativa	
Profilo biochimico	Ipercolesterolemia Ipertrigliceridemia	
TT4	Valori bassi: ulteriori indagini diagnostiche	N.B.: valori nella norma: soggetto eutiroideo
TT3	Valori bassi: ulteriori indagini diagnostiche	
fT4 (eq. dialitico)	Valori bassi	
Test stimolazione TSH	T4 pre e post bassi	

Tab. 10: Alterazioni emato-biochimiche in soggetti ipotiroidei

2.4. Terapia

La terapia per l'ipotiroidismo prevede la supplementazione di ormoni tiroidei; sono da preferire gli ormoni sintetici rispetto a quelli di origine animale perché sono meglio standardizzati e più

stabili. La Levotiroxina sodica (T4 di sintesi) è la molecola di prima scelta. Il trattamento consente di ripristinare i valori di TT4 e TSH per azione di feedback negativo ipofisario; questo avviene nelle 2 settimane successive all'inizio della terapia (209). Segni clinici come la letargia migliorano nell'arco della prima settimana di supplementazione, mentre l'alopecia, l'iperpigmentazione possono impiegare anche mesi a risolversi (209). Molti dosaggi sono stati proposti per la supplementazione; la scelta della dose adeguata deve mirare a ridurre la sintomatologia senza indurre tossicosi. Fino a pochi mesi fa in Italia era possibile utilizzare esclusivamente un prodotto per uso umano, Eutirox[®] formulato solo in compresse; la dose raccomandata ed indicata in letteratura era 20 µg/kg/bid (108); attualmente è possibile l'utilizzo di L-tiroxina in formulazione oleosa (Leventa[®] 1 mg/mL, Intervet/Schering-Plough Animal Health, Boxmeer, the Netherlands) da assumere per bocca allo stesso dosaggio, cioè 20 µg/kg ma una sola volta al giorno. La diversità di dosaggio potrebbe essere legata all'elevato assorbimento della molecola in formulazione liquida rispetto alle compresse (210). In uno studio (Le Troan, 2009) su 35 soggetti ipotiroidei la supplementazione con L-Tiroxina a 20 µg/kg/die ha portato al miglioramento o regressione della sintomatologia nel 91% dei soggetti trattati (211).

Nei cani con alterazioni cardiache l'iniziale terapia con levotiroxina e conseguente aumento del metabolismo basale può portare a scompenso cardiaco per cui bisogna monitorare con attenzione questi soggetti. La dose di partenza per i cardiopatici dovrebbe, pertanto, essere dimezzata e successivamente adeguata in base ai risultati di ulteriori controlli (108).

La supplementazione con T3 di sintesi non trova riscontro pratico nella terapia per l'ipotiroidismo in quanto si normalizzerebbe solo la concentrazione di T3 ematico e quella di T4 rimarrebbe bassa. La concentrazione ematica di T3, infatti, è direttamente proporzionale alla quantità di T4 presente. Inoltre, è più facile avere una tireotossicosi iatrogena in quanto le

concentrazioni sieriche di T4 sono importanti per la regolazione dell'asse ipotalamico-ipofisario-tiroideo. Nel cane, per di più, a differenza dell'uomo, l'elevato metabolismo di questi ormoni richiederebbe somministrazioni molto frequenti (108). La supplementazione con T3 si rende invece indispensabile in soggetti che non rispondono alla terapia con T4 sintetico o non riescono ad assorbirlo per problemi del tratto gastroenterico. La dose raccomandata è di 4-6µg/kg/tid per la breve emivita della molecola (108)

La valutazione del successo prevede un miglioramento della sintomatologia clinica nell'arco di 4-6 settimane dall'inizio della terapia, anche se già lievi miglioramenti si possono osservare nell'arco della prima settimana di terapia. La valutazione del T3 e T4 ematici dopo almeno 1 mese di terapia permettono al clinico di monitorare l'andamento della patologia ed eventualmente effettuare correzioni nel dosaggio della levotirosina. Vengono effettuate valutazioni di T4 pre- e post- somministrazione ed entrambe le misurazioni devono essere al di sopra del valore di riferimento. In particolare il T4 post somministrazione, deve essere superiore a 6 µg/dl.(108)

Il supporto terapeutico, dopo la diagnosi di ipotiroidismo, deve essere previsto per l'intera vita del soggetto e sarà uguale sia si tratti di ipotiroidismo primario che secondario (108).

Come probabilmente si evince dal capitolo sulla diagnosi di ipotiroidismo, spesso i test diagnostici finora in nostro possesso non permettono sempre di accertare la presenza di ipotiroidismo. Molte sono ancora le perplessità che tali test lasciano al clinico.

Questo spinge, a volte, il medico ad effettuare una "terapia di prova" con la L-tiroxina. La terapia di prova è stata anche utilizzata come mezzo diagnostico dell'ipotiroidismo: se si assiste a miglioramento della sintomatologia si potrebbe anche emettere diagnosi di ipotiroidismo; la risposta alla terapia, però, è assolutamente aspecifica: gli effetti anabolici della tiroxina si possono riscontrare anche in soggetti eutiroidei. La terapia di prova deve essere eseguita quando

sono presenti segni clinici compatibili con l'ipotiroidismo e si ottengono dei risultati ambigui ai test di laboratorio come:

- Bassi valori di TT4 in presenza di un cTSH normale, oppure valori di TT4 appena al di sotto del range di normalità. In questo caso non è possibile distinguere tra un ipotiroidismo reale o un cane affetto da euthyroid sick syndrome
- Valori normali di TT4 e alti valori di TSH, che a detta di alcuni autori, starebbero a significare una incipiente e progressiva disfunzione della ghiandola. In questo ultimo caso, potrebbe avere senso effettuare un test di stimolazione con TSH o ripetere gli esami uno-due mesi dopo (169).

Con la terapia di prova il clinico deve poter valutare con criteri oggettivi il reale miglioramento del soggetto; alla sospensione della terapia i segni clinici, in un soggetto realmente ipotiroideo, devono ricomparire. Se la terapia non porta a miglioramento della sintomatologia vuol dire che la diagnosi è stata errata e bisognerà riformulare le possibili diagnosi differenziali.

PARTE II

OBIETTIVI

La spondilomielopatia cervicale caudale (SMCC), conosciuta anche come sindrome wobbler, è una patologia neurologica che coinvolge il midollo spinale cervico-toracico. Le alterazioni ossee e legamentose che si instaurano a livello di colonna cervico-toracica possono determinare una compressione midollare statica o dinamica in base alle diverse posture del collo. Proprio l'instabilità sembra essere alla base del meccanismo patogenetico della SMCC (8,16). La SMCC comunemente si manifesta nell'Alano di giovane età o nel Doberman pinscher di media-anziana età. Il Doberman pinscher è la razza che più frequentemente presenta questo tipo di patologia (1,14,15,17,31), in uno studio circa il 68% dei soggetti era rappresentato da tale razza (170). Nonostante l'avvento anche in medicina veterinaria dell'utilizzo sempre più diffuso della diagnostica per immagini avanzata, tomografia computerizzata e risonanza magnetica, la mielografia tuttora è indicata come metodo diagnostico di scelta (45,63) permettendo di effettuare studi sia statici sia dinamici garantendo, in tale maniera, una migliore pianificazione del tipo di intervento chirurgico (14). Recentemente è stato proposto in medicina veterinaria uno studio "dinamico" di risonanza magnetica mediante l'applicazione di una "forza standard" (con l'ausilio di un peso legato alla mascella del soggetto) di trazione sul collo del soggetto (56).

L'ipotiroidismo è considerato una delle patologie endocrine più diffuse nel cane (108). L'inadeguata concentrazione serica di Tiroxina (T4) e Triiodotironina (T3), ormoni tiroidei è alla base del meccanismo che porta all'ipotiroidismo. La causa più frequente nei soggetti adulti è rappresentata da una forma di tiroidite linfocitica o di atrofia idiopatica della ghiandola, ovvero, dall'ipotiroidismo primario. L'eziologia che porta allo sviluppo di queste due forme non è ancora

nota anche se è riconosciuta una possibilità ereditaria. Sembra infatti esistere una predisposizione di razza verso questa endocrinopatia e il Doberman pinscher risulta essere tra le razze più predisposte (108). La grande variabilità di segni clinici (debolezza, obesità, alterazioni dermatologiche etc) e la poca accuratezza dei test diagnostici (valutazione di TT4, di fT4 in equilibrio dialitico, test di stimolazione con TSH) finora disponibili rendono difficoltoso diagnosticare la patologia e di conseguenza approntare un protocollo terapeutico adeguato.

Sia la spondilomielopatia cervicale caudale sia l'ipotiroidismo sono patologie che comunemente colpiscono il Doberman pinscher, per cui la presenza concomitante delle due patologie nello stesso soggetto può non essere un'evenienza rara (1,8,9,11,14,16,21,31,108).

Nel presente lavoro sono stati descritti dettagliatamente gli aspetti clinici e diagnostici dei soggetti di razza Doberman pinscher portati a visita presso l'Ospedale Didattico del Dipartimento Clinico Veterinario della Facoltà di Medicina dell'Università di Bologna nel periodo gennaio 2005 - giugno 2008 e risultati affetti da spondilomielopatia cervicale caudale, con l'obiettivo finale di valutare l'incidenza della concomitante presenza di ipotiroidismo e le eventuali correlazioni esistenti tra le due malattie.

MATERIALI E METODI

a. Criteri di inclusione

Lo studio in oggetto ha previsto l'analisi delle cartelle cliniche di 12 cani di razza Doberman pinscher riferiti presso l'Ospedale Didattico Veterinario della Facoltà di Medicina Veterinaria tra gennaio 2005 e giugno 2008 risultati affetti da spondilomielopatia cervicale caudale e con associati segni clinici suggestivi di ipotiroidismo.

I criteri di inclusione hanno previsto l'appartenenza alla razza Doberman pinscher, la diagnosi di una patologia neurologica ad esordio insidioso e a decorso cronico-progressivo localizzata al tratto cervico-toracico del midollo spinale e la presenza di uno più segni riferibili ad ipotiroidismo (debolezza, incremento ponderale, intolleranza al freddo, alopecia o presenza di forfora diffusa, cambio di voce [tabella 10]). Ulteriore criterio di inclusione è stato rappresentato dalla presenza di una mielografia e/o mieloTC per confermare il sospetto clinico SMCC e di test specifici della funzionalità tiroidea (valutazione del TT4, fT4, TSH, test di stimolazione con rhTSH).

Razza	Lesione neurologica	Segni di ipotiroidismo	Test di funzionalità tiroidea	Esame radiografico
Dobermann pinscher	Midollo spinale C6-T2	Alterazioni cutanee Incremento ponderale Debolezza Intolleranza al freddo Cambio di voce	TT4 fT4 c-TSH test di stimolazione con rh-TSH	Mielografia e/o mieloTC

Tab. 10: Criteri di inclusione dello studio

Su tutti i soggetti è stato eseguito un esame obiettivo generale, con particolare attenzione alla presenza di alterazioni cutanee, e un esame obiettivo particolare dell'apparato nervoso per permettere una localizzazione neuroanatomica suggestiva di lesione midollare cervicale caudale, secondo quanto di seguito dettagliato.

b. Esame fisico ed esame neurologico

L'esame neurologico è stato preceduto per tutti i soggetti (n=12) da un attento esame fisico atto a escludere o confermare la presenza concomitante di altre possibili patologie, anche non neurologiche, e, nel caso specifico, di ipotiroidismo. L'esame fisico in tutti i soggetti è stato focalizzato soprattutto nel ricercare alterazioni del metabolismo basale con conseguente incremento ponderale a fronte di appetito normale e la presenza di modificazioni a carico di cute e mantello. Al fine di valutare lo stato di nutrizione di ciascun soggetto è stato scelto un metodo di misurazione visiva e tattile il Body Condition Score (BCS) che permette di raggruppare gli animali in 5 categorie: magro (1), sottopeso (2), ideale (3), soprappeso (4) e obeso (5).

Si sono ricercate alterazione del colore della cute (iperpigmentazione) ed aree con diradamento del pelo fino alla presenza di aree alopeciche.

L'esame neurologico ha permesso di valutare in tutti i soggetti (n = 12) lo stato mentale, la postura, l'andatura, le risposte propriocettive, i riflessi spinali e l'esame dei nervi cranici, il tono e il trofismo muscolare. Particolare attenzione è stata posta alla valutazione dell'andatura al fine di evidenziare quei deficit che caratterizzano la SMCC (atassia spinale, soprattutto degli arti posteriori, tetraparesi, ipometria degli arti anteriori e ipermetria di quelli posteriori). Nei soggetti in cui la capacità motoria è conservata è stata valutata l'andatura anche sulle scale per mettere meglio in evidenza la paresi in salita e l'incoordinazione in discesa. Le risposte propriocettive sono state eseguite con test di posizionamento del piede sui 4 arti, test della carriola,

saltellamento degli arti anteriori. Il posizionamento del piede viene eseguito flettendo le dita di ciascun piede in modo che poggiino al suolo con la loro parte dorsale; con l'altra mano si sorregge parzialmente il soggetto sotto al torace o sotto l'addome per testare gli arti anteriori e posteriori rispettivamente. L'animale deve riposizionare prontamente e nello stesso punto in cui erano collocate precedentemente le dita. Questo test è molto significativo per l'arto posteriore, meno per l'anteriore. Il test della carriola viene eseguito sorreggendo e sorreggendo il treno posteriore dell'animale che viene spinto in avanti lungo una linea retta ideale; la corretta risposta prevede che il cane muova gli anteriori come se camminasse normalmente. Questo test consente di evidenziare deficit anche minimi e soprattutto di confrontare i 2 arti tra di loro e concludere così un'eventuale lesione lateralizzata, destra e sinistra. Il test del saltellamento è stato eseguito solo sugli arti anteriori; si sollevano i 2 arti posteriori e uno dei 2 anteriori a turno in modo che l'animale si sorregga con un solo arto, quello che rimane a terra. A questo punto si spinge l'animale lateralmente lungo una linea retta. Il soggetto sano, avvertendo il cambio e lo spostamento di baricentro compensa con saltelli laterali al fine di ritrovare l'equilibrio. Più ampio è il salto che compie l'animale per riposizionare correttamente l'arto più è grave il deficit neurologico. In casi molto gravi l'animale non risponde per niente lasciandosi cadere sul fianco. Anche alla valutazione dei riflessi spinali è stata data notevole rilevanza. In particolare sull'arto posteriore sono stati eseguiti il riflesso patellare, tibiale craniale mentre sull'arto anteriore è stato eseguito il riflesso estensore radiale del carpo. Su tutti e 4 gli arti è stato eseguito il riflesso flessorio. La valutazione dei riflessi spinali sui 4 arti, insieme alle altre voci dell'esame neurologico, non solo permette di differenziare una lesione del midollo cervicale (C1-C5) da una del midollo spinale cervico-toracico (C6-T2), ma, nello specifico, consente di valutare, soprattutto con il riflesso flessorio, la forza dei 4 arti. In questo caso quello che si evoca non è semplicemente un riflesso ma più una risposta volontaria da parte dell'animale che risponde

coscientemente allo stimolo applicato alle dita dei piedi. Il riflesso flessorio, quindi, riveste particolare importanza nella sua valutazione nei casi in cui si assiste a co-presenza di lesioni a carico del Sistema Nervoso Periferico (SNP) come le polineuropatie.

In tutti i cani le alterazioni emerse dall'esame neurologico hanno consentito una diagnosi di lesione del midollo spinale cervicale caudale (C6-T2).

c. Esami ematobiochimici e valutazione della funzionalità tiroidea

Sono stati effettuati alla prima visita di tutti i soggetti l'esame emocromocitometrico e un profilo ematobiochimico che comprendesse la valutazione di ALT, AST, GGT, acidi biliari preprandiali, ALKP, glucosio, proteine totali, albumina, creatinina, urea, amilasi, lipasi, CK, colesterolo, trigliceridi, bilirubina totale, bilirubina diretta, sodio, potassio, fosforo, cloro, calcio, calcio corretto, ferro.

L'esame emocromocitometrico è stato eseguito utilizzando un analizzatore multiparametrico automatizzato per ematologia dotato di software veterinario (CELLDYN 3500-ABBOTT).

I parametri del profilo biochimico sono stati determinati utilizzando un analizzatore di chimica clinica, OLYMPUS AU400.

Test di coagulazione con titolazione di PT e APTT (CLOT2 - SEAC) sono stati eseguiti in 5 soggetti. All'esame emocromocitometrico è stata data importanza per la valutazione dell'eventuale presenza di anemia normocitica normocromica non rigenerativa; il profilo biochimico soprattutto per la valutazione dell'eventuale presenza di iperlipemia per incremento dei livelli di colesterolo (range normale 140-350mg/dl).

La funzionalità tiroidea è stata testata su campioni di siero con la titolazione di TT4, fT4, c-TSH e test di stimolazione con rhTSH. Le concentrazioni di T4 sono state determinate, in 7 soggetti, con metodica solid-phase, chemiluminescent enzyme immunoassay (Immulate canine total T4,

Diagnostics Products Corporation, Los Angeles, USA) in accordo con le istruzioni della casa produttrice e

validata per la specie canina. Il coefficiente di variazione è compreso tra 13.8% e 8.2% per concentrazioni di tiroxina di 8 e 25 nmol/l rispettivamente. La sensibilità del test è di 1.5nmol/l.

Il fT4 è stato titolato in 10 soggetti con metodica di immunodosaggio competitivo in fase solida in chemiluminescenza (Immulite 2000 free T4) in accordo con le istruzioni della casa produttrice e metodica validata per il cane. Il test ha una sensibilità di 0.3ng/dl. In 1 solo soggetto il fT4 è

stato dosato in equilibrio dialitico. In questo caso il campione è stato inviato in un laboratorio

esterno. Le concentrazioni di c-TSH sono state valuate in 11 soggetti mediante una metodica solid-phase two-site chemiluminescent enzyme immunometric assay (Immulite canine TSH,

Diagnostics Products Corporation, Los Angeles, USA) validata per la specie canina. Il

coefficiente di variazione della metodica è compreso tra 6.3% e 8.2% per concentrazioni di tireotropina ipofisaria compresi tra 0.16 e 2.8µg/l, rispettivamente. La sensibilità del test è di

0.03µg/l. e test di stimolazione con rh-TSH (in 1 solo soggetto) (range di riferimento tabella 12).

Il test di stimolazione è eseguito mediante somministrazione di un ricombinante umano di TSH (rh TSH) alla dose di 50-100 µg/EV; viene valutato il TT4 pre stimolazione e a distanza di 4-6

ore. Una risposta normale è stata considerata quella che prevede un incremento del valore di TT4 dopo la stimolazione rispetto al valore pre stimolazione o un adeguato multiplo del valore pre

stimolazione. Ipotiroidei sono considerati i soggetti con valori di TT4 pre e post stimolazione al di sotto del valore di riferimento (108).

Sono stati considerati ipotiroidei i soggetti in cui oltre ai segni clinici di ipotiroidismo i test di valutazione della funzionalità della tiroide hanno mostrato delle alterazioni: valori di TT4 o fT4

o fT4 in equilibrio dialitico al di sotto dei valori di riferimento associati valori di C-TSH oltre il range di riferimento.

TT4	fT4	fT4 equilibrio dialitico	c-TSH
15-51nmol/L	11-44.5pmol/L	7-40pmol/L	0.03-0.36ng/ml

Tab.12: Range di riferimento ormoni tiroidei

d. Valutazione radiografica e mielografia

Per confermare il sospetto clinico di spondilomielopatia cervicale caudale i soggetti, in anestesia generale, sono stati sottoposti ad esame radiografico nelle proiezioni ortogonali latero-laterale e ventro-dorsale della colonna cervico-toracica e successiva mielografia.

Protocollo anestesiológico

I soggetti sono stati premedicati con Metadone (0.15-0.25mg/kg/EV), successivamente indotti con Midazolam (0.07-0.15 mg/kg/EV) e Propofolo (2-4 mg/Kg/EV) e mantenuti in anestesia con Isoflurano in miscela di Ossigeno al 100%; nei soggetti in cui la sintomatologia neurologica si è accompagnata a dolore acuto il protocollo ha previsto anche l'infusione continua (CRI) di un oppioidi o la premedicazione con morfina (0.5-1mg/kg/IM). Nei soggetti in cui invece si è assistito a presenza di dolore cronico, il piano analgesico ha previsto l'impiego in infusione continua di Ketamina (10-15 mcg/kg/min/EV).

Protocollo radiografico convenzionale

Durante lo studio convenzionale, eseguito nelle posizioni ortogonali standard, particolare attenzione è stata posta al posizionamento del soggetto: in proiezione latero-laterale è stato opportuno sollevare la testa dell'animale rispetto al tavolo radiologico mediante un supporto radiotrasparente posizionato a livello della mandibola ed, inoltre, un altro supporto è stato posto al di sotto del collo per far sì che il tratto medio cervicale, quello di interesse dello studio, non

tendesse ad incurvarsi; nelle proiezioni ventrodorsali il corretto posizionamento è stato mantenuto mediante un supporto in plexiglass che ha garantito la sovrapposizione di sterno e colonna vertebrale mantenendo, così, i processi spinosi allineati.

Nello studio radiografico convenzionale, eseguito su tutti i soggetti secondo le modalità descritte, è stata valutata la forma delle vertebre cervico-toraciche, l'allineamento dei corpi vertebrali, la morfologia delle faccette articolari, la dimensione del canale vertebrale, le sue dimensioni e la sua radiopacità, lo spazio intersomatico tra due corpi vertebrali confrontandolo anche con gli spazi adiacenti .

Protocollo mielografico

Successivamente si è passati al lo studio mielografico con introduzione di mezzo di contrasto iodato non ionico (Visipaque 270[®] – Iodixanolo 270 mg/ml) alla dose di 0.2 ml/kg. Dopo posizionamento in decubito laterale, si è passati alla somministrazione di mezzo di contrasto a livello di cisterna magna mediante l'utilizzo di aghi spinali 22 gauge e 75 mm di lunghezza. Per l'acquisizione dei radiogrammi nelle proiezioni ortogonali latero-laterale e ventro-dorsale, i soggetti sono stati posizionati come descritto precedentemente. In questo modo è stato possibile individuare il sito/i di compressione midollare. Lo studio mielografico statico descritto è stato accompagnato da uno studio dinamico ovvero l'acquisizione di radiogrammi in posizioni "stressate" ovvero in iperestensione, trazione e iperflessione del collo permettendo così una migliore valutazione per la scelta dell'eventuale intervento chirurgico.

Le lesioni evidenziate dallo studio mielografico sono state classificate, in base al numero di punti di compressione, come singole e multiple; in base al punto di compressione midollare come dorsali e ventrali. Lo studio dinamico (in trazione, iperestensione, iperflessione) ha permesso di distinguere le lesioni in statiche e dinamiche.

Protocollo tomografico computerizzato

In un soggetto, per ottenere maggiori informazioni per la terapia chirurgica, è stata effettuata una mielo-TC.

Per lo studio ci si è avvalsi un apparecchio TC di quarta generazione (Picker PQS Philips). Anche in questo caso il cane è stato sottoposto ad anestesia generale, secondo il protocollo anestesiológico precedentemente descritto e posizionato in decubito dorsale. Il corretto posizionamento è stato garantito da supporti in gommapiuma e fasce contenitive. Si è proceduto all'esecuzione di una prima scansione, pilota, del tratto di interesse permettendo di delimitare i segmenti di interesse dello studio e di valutare il corretto posizionamento del soggetto.

Particolare attenzione è stata posta nella valutazione degli spazi intersomatici, dove, per evitare artefatti di volume parziale, si è proceduto ad acquisire sezioni di dimensioni ridotte. Per cercare di ottimizzare la rappresentazione tomografica si è, inoltre, provveduto a ruotare il *gantry* in modo adeguato da ottenere una certa perpendicolarità delle sezioni rispetto al canale vertebrale e lo spazio vertebrale.

e. Prelievo ed esame del liquido cerebrospinale

In tutti i cani prima dell'esecuzione della mielografia è stato prelevato ed analizzato il liquido cerebro-spinale (LCS, liquor). Il prelievo è stato fatto nella stessa sede dove si è poi passati ad inoculare il mezzo di contrasto (cisterna magna) mediante lo stesso ago utilizzato in seguito per la mielografia. L'esame completo del LCS ha previsto analisi di parametri fisici (colore, torbidità e peso specifico), analisi citologica (numero e tipo di cellule) e l'analisi biochimica per la determinazione delle proteine con metodica al rosso di pirogallolo. L'analisi citologica

quantitativa è stata eseguita con utilizzo di camere contaglobuli di Fuchs Rosental modificata. Sono stati considerati normali campioni di liquor con cellule da 0 a 5 per microlitro. L'analisi qualitativa è stata eseguita mediante tecnica di citocentrifugazione mediante citocentrifuga Hettich Ritofix 32.

f. Terapia e follow up

- **Terapia per l'ipotiroidismo e follow up**

La terapia per i soggetti ipotiroidei (n=2) ha previsto la supplementazione con L-tiroxina di sintesi (Eutirox[®] compresse) al dosaggio di 15-20µg/kg/bid. Sono stati trattati anche i soggetti che a fronte di segni clinici di ipotiroidismo hanno presentato alterazioni aspecifiche degli esami di funzionalità tiroidea. Il follow up in soggetti in terapia con L-tiroxina è avvenuto a 4-6 settimane dall'inizio della supplementazione. La titolazione del TT4 in questi soggetti è avvenuta su campioni di siero raccolti dopo circa 6 ore dalla somministrazione della L-tiroxina. La concentrazione serica di TT4 è stata considerata nel range terapeutico se superiore al valore di riferimento.

- **Terapia medica per la SMCC e follow up**

I soggetti con segni clinici modesti caratterizzati da lieve alterazione dell'andatura (atassia e paresi) e con esame mielografico indicativo di una lesione statica del midollo spinale sono stato sottoposti a terapia medica conservativa costituita da riposo assoluto e FANS e nello specifico Carprofen 2 mg/kg/bid per 2 giorni e per poi continuare per un mese alla dose di 2 mg/kg/die

(Rimadyl[®] - Pfizer). Alla fine della terapia è stato chiesto un controllo per la valutazione dell'eventuale miglioramento della sintomatologia clinica.

- **Terapia chirurgica per la SMCC**

Nei soggetti in cui i deficit neurologici sono stati considerati gravi e non risolvibili mediante terapia medica è stato consigliato l'intervento chirurgico di decompressione e/o stabilizzazione in base al tipo di lesione messa in evidenza dall'esame mielografico e/o di mieloTC. Per le compressioni ventrali statiche o dinamiche è stato effettuato un intervento di slot ventrale; per le lesioni dorsali statiche singole o multiple stata eseguita una laminectomia dorsale singola o continua rispettivamente.

RISULTATI

a. Segnalamento ed anamnesi

Dei 12 soggetti inclusi nel presente studio 9 sono maschi, 3 femmine. Il peso medio dei soggetti è di 37.3 Kg (range 30-44 Kg); l'età dei soggetti è stata compresa tra 4.5 - 10.1 anni (media 6.9 anni). Tutti i cani sono stati portati alla visita per problemi neurologici relativi ad alterazioni dell'andatura; in 8 cani i proprietari hanno riferito un andamento lento e progressivo della sintomatologia neurologica che si è conclamata nell'arco di alcuni mesi (una media di 4 mesi), in 4 cani è stata riferita un'insorgenza acuta dei deficit.

7 cani, al momento della visita, erano già in terapia con FANS (Carprofen 2 mg/kg/die per os), 1 con corticosteroidi (prednisone 1.1mg/kg/die per os) e tramadolo (1mg/kg/bid per os). I soggetti in terapia con FANS sono migliorati in corso di terapia ma con la sospensione della stessa sono ricomparsi i segni clinici. L'unico animale trattato con corticosteroidi e tramadolo è stato riferito sintomatologia neurologica acuta (il giorno antecedente alla visita clinica) per cui non è stato possibile valutare l'efficacia della terapia.

b. Esame obiettivo generale ed esame obiettivo particolare dell'apparato nervoso (tabelle 13 e 14)

All'esame obiettivo generale erano presenti segni clinici riconducibili ad ipotiroidismo in tutti gli animali inclusi nello studio. In 10 soggetti si riscontrano alterazioni dermatologiche: in 7 era presente forfora diffusa e in 3 mantello secco ed opaco. In 4 dei cani era presente incremento ponderale senza che a questo fosse accompagnato aumento dell'appetito. Questi 4 cani (#3, #4, #5, #12) hanno avuto un punteggio 5 alla valutazione del body condition score (BCS). In 2 cani

si riscontrava cambio di voce, in 2 intolleranza al freddo. In tutti gli animali la comparsa di questi segni risale a 4-6 mesi prima della visita.

All'esame obiettivo particolare dell'apparato nervoso (esame neurologico) tutti i soggetti presentavano alterazioni neurologiche riferibili a lesione del midollo spinale cervico-toracico. I risultati dell'esame neurologico sono sintetizzati per ciascun cane nella tabella 14. Tutti i cani mostravano uno stato mentale nella norma; 9 mostravano ampia base d'appoggio dei posteriori, 1 soggetto presentava ampia base d'appoggio ed emprostotono, 2 erano in decubito e 1 mostrava la tendenza ad incrociare gli arti posteriori. 10 soggetti erano in grado di deambulare senza sostegno, negli altri 2 (#3,#5) la valutazione dell'andatura è stata possibile con l'ausilio di un sostegno. 9 animali presentavano tetraparesi, atassia spinale maggiormente evidente a carico del bipede posteriore, ipermetria degli arti posteriori, ipometria degli anteriori; nei 2 cani con tetraparesi non deambulante si osservava, se aiutati a sostenere il peso, dorsoflessione spontanea degli arti anteriori, con una lateralizzazione sinistra nel cane #5. Nel cane #8 i deficit erano più lievi rispetto agli altri cani dello studio e sono riferibili ad atassia e paraparesi. La valutazione delle risposte posturali (posizionamento propriocettivo sui 4 arti, saltellamento sugli arti posteriori e carriola) in tutti i cani evidenzia alterazioni di entità variabile; il posizionamento propriocettivo dei 4 arti è alterato in tutti i 12 cani a carico dei posteriori; il saltellamento e la carriola sono risultate alterate in tutti i soggetti: con la carriola si notava lo strisciare delle unghie sul pavimento, mentre con il saltellamento un ritardo nell'iniziare il movimento; nei cani in cui è presente tetraparesi non deambulante risultava difficoltoso eseguire i test di valutazione delle risposte posturali: nell'animale #3 si osservavano alterazioni più gravi a carico dell'emilato di sinistra e nel cane #5 i deficit propriocettivi erano molto gravi su tutti gli arti. In 2 cani si riscontrava lieve diminuzione del riflesso palpebrale destro e sinistro e conseguente riduzione della risposta alla minaccia in entrambi gli occhi e in 1 riduzione del palpebrale sinistro.

I riflessi spinali sono risultati diminuiti sui 4 arti in 8 animali, (#3, #4, #5, #6, #7, 9, #11, #12, e gravemente diminuiti in 1 (#1). A carico degli arti posteriori è stata valutata soprattutto la forza con l'esecuzione del riflesso flessorio. Nei 9 cani in cui alle alterazioni tipiche di una lesione midollare cervico-toracica si sommava la presenza di diminuzione della forza è stata emessa diagnosi clinica di lesione midollare associata a polineuropatia. In 4 (#4,#5, #7, #12) soggetti le manovre passive sull'articolazione del collo hanno evocato dolore. L'atrofia muscolare dei muscoli della spalla è stata evidenziata in 1 cane in cui era presente anche ipotonia generalizzata.

# N	SESSO	ETA'	PESO (KG)	ESAME OBIETTIVO GENERALE	TERAPIA IN ATTO
#1	M	7anni 1mese	40	Forfora diffusa, disfonia	NO
#2	M	5anni	41.5	Forfora diffusa	NO
#3	M	7anni 10mesi	43	Forfora diffusa,obesità	CARPROFEN
#4	F	3anni 6mesi	45	Forfora diffusa, obesità	CARPROFEN
#5	M	6anni 8mesi	43	Disfonia, obesità	CARPROFEN
#6	M	7anni 3mesi	42	Forfora e pelo rarefatto sugli arti	CARPROFEN
#7	M	8anni 3mesi	33	Pelo ispido e secco, intolleranza al freddo	NO
#8	M	8anni 3mesi	31	Pelo ispido e secco, intolleranza al freddo	CARPROFEN
#9	M	6anni 11mesi	39	Pelo ispido e secco	CARPROFEN
#10	F	5anni 7mesi	35	Forfora, intolleranza al freddo	PREDNISONE E TRAMADOLO
#11	M	7anni	38	Nella norma	CARPROFEN
#12	F	9anni 3mesi	40	Forfora, obesità	NO

Tab. 13: soggetti inclusi: segnalamento, EOG

# N	ESORDIO e DECORSO	ESAME NEUROLOGICO
#1	Progressivo	Tetraparesi ed atassia spinale dei 4 arti ipometria arti anteriori ipermetria arti posteriori; reazioni posturali diminuite sui 4 arti; grave diminuzione dei flessori 4 arti; diminuzione bilaterale r. palpebrale
#2	Acuto	Tetraparesi ed atassia spinale dei 4 arti ipometria arti anteriori ipermetria arti posteriori; reazioni posturali diminuite sui 4 arti; diminuzione dei riflessi spinali degli arti anteriori
#3	Progressivo	Tetraparesi non deambulante (maggiori deficit ant. Sx). gravi deficit propriocettivi sui 4 arti. diminuzione dei riflessi spinali dei 4 arti
#4	Acuto	Tetraparesi ed atassia spinale dei 4 arti ipometria arti anteriori ipermetria arti posteriori; deficit propriocettivi dei 4 arti diminuzione dei riflessi spinali dei 4 arti
#5	Acuto	Tetraparesi non deambulante Dorsoflessione spontanea arti anteriori. gravi deficit propriocettivi sui 4 arti; diminuzione dei riflessi spinali dei 4 arti; diminuzione bilaterale r. palpebrale
#6	Progressivo	Tetraparesi ed atassia spinale dei 4 arti ipometria arti anteriori ipermetria arti posteriori. deficit propriocettivi dei 4 arti; diminuzione dei riflessi spinali dei 4 arti. Diminuzione r. palpebrale sx
#7	Progressivo	Tetraparesi ed atassia spinale dei 4 arti ipometria arti anteriori ipermetria arti posteriori; deficit propriocettivi dei 4 arti; diminuzione dei riflessi spinali dei 4 arti
#8	Progressivo	Paraparesi Atassia; deficit propriocettivi a carico soprattutto degli arti posteriori diminuzione dei riflessi spinali degli arti anteriori
#9	Progressivo	Tetraparesi ed atassia spinale dei 4 arti ipometria arti anteriori ipermetria arti posteriori, deficit propriocettivi dei 4 arti; diminuzione flessorio 4 arti
#10	Acuto	Tetraparesi ed atassia spinale dei 4 arti ipometria arti anteriori ipermetria arti posteriori; deficit propriocettivi dei 4 arti; diminuzione dei riflessi spinali degli arti anteriori
#11	Progressivo	Tetraparesi ed atassia spinale dei 4 arti ipometria arti anteriori ipermetria arti posteriori, deficit propriocettivi dei 4 arti; grave diminuzione flessorio 4 arti
#12	Progressivo	Tetraparesi ed atassia spinale dei 4 arti ipometria arti anteriori ipermetria arti posteriori, deficit propriocettivi dei 4 arti; diminuzione flessorio 4 arti

Tab. 14: soggetti inclusi: esame neurologico

c. Esami ematobiochimici e test coagulativi

L'esame emocromocitometrico eseguito su tutti i cani non ha evidenziato alcuna alterazione risultando, quindi nella norma. L'esame biochimico ha evidenziato in 2 soggetti ipercolesterolemia (#3,#10) (range 140-350mg/dL), in 5 cani (#1,#2,#3,#8,#12) è presente lieve/moderato incremento dell'ALT; in 3 di loro l'aumento dell'ALT non è riconducibile all'assunzione di farmaci, 8 hanno presentato lieve aumento dell'ALKP e di questi 1 ha una storia di terapia corticosteroidi quindi, probabilmente in questo soggetto, c'è stata induzione enzimatica. La valutazione di PT e APTT (PT = 5-7.5 sec, APTT = 8-16.5 sec) effettuato su 6 cani non ha mostrato alterazioni.

# N	Esame biochimico Chol (140-350mg/dl) ALT(20-55 UI/l) ALKP (42-180 UI/l)	Esame coagulativo PT(5-7.5sec) PTT(8-16.5sec)	TT4 (13-51nmol/l)	ft4 (11-44.5pmol/l) ft4 eq. Dialitico (7-40.5pmol/l)	TSH (0.03-0.38ng/ml)	Stimolazione rh-TSH
# 1	ALT =87UI/l, ALKP =220UI/l		22	11.7 (eq. Dialitico)	0.11	
# 2	ALT=96 UI/l, ALKP=206UI/l	Normale	18.8	11.5	0.09	
#3	CHOL= 412, ALT=123 UI/l, ALKP=236UI/L	Normale	6.4	8.9	3	
# 4	Nella norma		13.6	8	0.4	
# 5	Nella norma	Normale	13.1	26.8	0.45	
# 6	Nella norma		15.2	20.5	0.44	Post stim. T4=20.5
# 7	ALKP=234UI/l	Normale	6.7	9.1	0.25	
# 8	ALT 88=UI/l, ALKP=191UI/l		8.3	21.9	0.23	
# 9	Nella norma		19			Post stim. T4=21.4
#10	CHOL =554, ALKP=205UI/l	Normale	6.4	13.2	0.79	
#11	ALKP=216UI/l	Normale	31.8	21.8	0.32	
#12	ALT=97UI/l, ALKP=192UI/l		15.1	17.4	0.31	

Tab. 15: Risultati degli esami di laboratorio e dei test di funzionalità tiroidea

d. Risultati della diagnostica per immagini: esame radiografico, mielografia e mieloTc (tabella 16)

In tutti i 12 soggetti sono stati effettuati, in anestesia generale, radiogrammi nelle proiezioni ortogonali latero-laterali e ventrodorsali della colonna cervico-toracica; in tutti i soggetti è stata documentata una alterazione morfologica del corpo vertebrale di C7 e in 6 cani (#3,#4,#7,#8,#10,#11) è presente anche alterazione morfologica del corpo vertebrale di C6; in 10 cani era presente una riduzione dello spazio intersomatico C6-C7 (ad eccezione di #6,#12); in 6 cani era presente “tipping” del corpo vertebrale di C7 (#3,#4,#7,#8,#10,#11). L’esame mielografico, con introduzione di mezzo di contrasto iodato a livello di cisterna magna è stato eseguito in 12 animali e in 1 cane è stata eseguita anche una mielo-TC (#5). In 5 soggetti l’esame mielografico ha evidenziato una lesione ventrale statica con compressione a livello dello spazio intersomatico C6-C7 (#1,#2,#5,#9,#11); nel cane #7 era presente una lesione ventrale dinamica in cui la trazione mostra diminuzione della compressione midollare a livello di spazio intersomatico C6-C7. In 2 animali (#6,#8) era presente una lesione dinamica statica; nel soggetto #12 la mielografia evidenziava una lesione dinamica con compressione a livello dello spazio intersomatico C6-C7. Nei cani #3, #4, #10 erano presenti lesioni dorsali multiple dinamiche con compressione midollare a livello degli spazi intersomatici C5-C6 e C6-C7. nel soggetto #5 la mieloTC confermava il dato della mielografia e non evidenziava atrofia midollare nel sito di compressione.

In nessun cane sottoposto ad esame mielografico o di mielo-TC si è riscontrato, al risveglio post anestesia, la comparsa di crisi convulsive.

e. Esame del liquido cerebro-spinale

In tutti i soggetti è stato eseguito esame fisico, esame citologico e biochimico del liquor. In nessun animale si è riscontrato né alterazione del colore né della torbidità. In nessun campione si è osservata pleocitosi ($\text{cell}/\mu\text{L} > 5$); in 6 campioni si è riscontrato un modico aumento delle proteine (range di riferimento 0-30 mg/dL. L'esame biochimico effettuato sul liquido cerebrospinale è risultato nella norma in tutti i cani.

f. Test di funzionalità tiroidea e terapia

In tutti i 12 animali è stata valutata la concentrazione serica di TT4, in 10 la concentrazione di fT4, in 1 la valutazione di fT4 è stata effettuata in equilibrio dialitico, in 11 è stato titolato il TSH e 2 cani sono stati sottoposti a test di stimolazione con rh-TSH (Thyrogen[®]). Dagli esami di funzionalità tiroidea 3 cani (#3, #4, #10) sono risultati chiaramente ipotiroidei cioè con valori di T4, fT4 bassi e TSH con valori al di sopra del limite di riferimento. In 1 cane (#8) il valore di T4 è risultato basso (8nmol/l) a fronte della normalità di fT4 e TSH ma c'è da sottolineare che lo stesso era in terapia con Carprofen, in 1 animale (#7) sia TT4 sia fT4 sono risultati bassi (6.7 nmol/l e 9.1pmol/l rispettivamente) a fronte di un TSH nella norma; in 2 soggetti (#5, #6) il TSH è risultato superiore al limite massimo (0.45ng/ml e 0.44ng/ml rispettivamente), ma nel soggetto #6 il test di stimolazione con rh-TSH (Thyrogen[®]) ha dato valori di TT4 nella norma (TT4 post stimolazione 20.5nmol/l). Nell'altro soggetto (#9) in cui è stato effettuato il test di stimolazione con rh-TSH i valori di T4 pre e post sono risultati nella norma. In 2 animali (#11, #12) TSH al limite rispetto al valore massimo del range di riferimento (0.32ng/ml e 0.31ng/ml rispettivamente).

I 3 cani risultati chiaramente ipotiroidei sono stati supplementari con L-tiroxina (Eutirox[®]) alla dose di 20mcg/kg/bid. Nei soggetti #5, #6, #7 è stata intrapresa una terapia di prova al fine di valutare la reale presenza di ipotiroidismo con miglioramento dei segni clinici. Anche in questi 3 animali la supplementazione è avvenuta con L-tiroxina (Eutirox[®]) alla dose di 20mcg/kg/bid.

Il controllo nei cani in terapia, previsto con la valutazione del T4, è stato effettuato ad un mese dall'inizio della supplementazione con L-Tiroxina. Nei cani #3, #4, #10 il TT4 dopo 30 giorni di supplementazione è ha raggiunto valori di 12.6nmol/l, 17.3nmol/l e 13nmol/l rispettivamente. Negli animali #5, #6, #7 in cui è stata intrapresa terapia di prova i valori di TT4 sono stati 15.1nmol/l, 16nmol/l, 15.5nmol/l rispettivamente. In tutti i soggetti si è assistito a miglioramento della sintomatologia riferibile alle alterazioni dermatologiche ed incremento di peso precedentemente descritto. Nel cane #6 si è assistito anche a risoluzione della paralisi del facciale sx presente alla prima visita neurologica.

In sintesi sia i 3 soggetti (#3, #4, #10) giudicati ipotiroidei in base ai risultati dei test di funzionalità tiroidea che nei 3 cani (#5, #6, #7) in cui è stata intrapresa terapia di prova hanno presentato miglioramento della sintomatologia e valori di TT4, a 1 mese dalla supplementazione di L-tiroxina, nei range di riferimento.

g. Terapia chirurgica (tabella 16) e medica per SMCC

7 soggetti (#2,#3,#5,#7,#8,#10,#11) sono stati sottoposti a terapia chirurgica per la spondilomielopatia cervicale caudale. In 4 cani (#2,#5,#7,#11) la terapia chirurgica più indicata in base all'esame mielografico eseguito è risulta essere uno slot ventrale a livello di spazio intersomatico vertebrale C6-C7; nel cane #8 è stato eseguito intervento di laminectomia dorsale a

livello di C6-C7 e nei soggetti #3 e #10 è stato effettuato intervento di laminectomia dorsale continua C5-C7.

Nei soggetti in cui si è deciso di intraprendere anche supplementazione con L-tiroxina (#5, #7, #10) 20µg/kg/bid (Eutirox[®]), l'intervento chirurgico è stato rinviato di circa 2 settimane. Nei restanti cani è stato prescritto riposo assoluto e negli animali #4 e #12 la terapia ha previsto solo il controllo dei segni clinici mediante l'uso di farmaci antiinfiammatori non steroidei [Carprofen (2 mg/kg/bid per 2 giorni, poi 2mg/kg/die per 10 giorni e poi un dosaggio di 1 mg/kg/die per altri 10 giorni)].

I soggetti sottoposti ad intervento chirurgico sono stati ricoverati presso l'ospedale didattico veterinario per un tempo variabile da 3-4 giorni per i cani #2, # 7 e #11 e alla dimissione si osserva lieve tetraparesi ed atassia soprattutto del treno posteriore con presenza di lievi deficit propriocettivi; per il soggetto #3 il ricovero è durato 9 giorni e alla dimissione il cane era in grado di mantenere la stazione e di deambulare con sostegno; nel cane #5 il ricovero è durato 10 e successivamente è stato inviato in un centro specializzato di fisioterapia. Alla dimissione il cane riusciva a mantenere la stazione, ma non a deambulare. Per gli altri 2 animali il ricovero è durato 5 giorni. Il cane #8 alla dimissione era in grado di deambulare quasi correttamente mentre persistevano lievi deficit propriocettivi a livello del bipede posteriore.

# N	Esame radiografico	Esame mielografico/mielo TC	Intervento chirurgico
#1	Alterazione morfologica del corpo di C7 e diminuzione spazio intersomatico C6-C7	Assottigliamento con deviazione dorsale binario ventrale in corrispondenza dello spazio intersomatico C6-C7. lesione statica	NO
#2	Alterazione morfologica del corpo di C7 e diminuzione spazio intersomatico C6-C7	Assottigliamento con deviazione dorsale binario ventrale in corrispondenza dello spazio intersomatico C6-C7. lesione statica	Slot ventrale
#3	Alterazione morfologica del corpo di C6 e C7 associata a tipping di C7 e riduzione dello spazio intersomatico C6-C7	Assottigliamento di entrambi i binari del mcd a livello dello spazio intersomatico C5-C6 e C6-C7. la proiezione dinamica in iperestensione accentua la compressione.	Laminectomia dorsale continua C5-C7
#4	Alterazione morfologica del corpo di C6 e C7 associata a tipping di C7 e riduzione dello spazio intersomatico C6-C7	Assottigliamento di entrambi i binari del mcd a livello dello spazio intersomatico C5-C6 e C6-C7. la proiezione dinamica in iperestensione accentua la compressione	NO
#5	Alterazione morfologica del corpo di C7 e diminuzione spazio intersomatico C6-C7	Assottigliamento con deviazione dorsale binario ventrale in corrispondenza dello spazio intersomatico C6-C7. lesione statica	Slot ventrale
#6	Alterazione morfologica del corpo di C7	Assottigliamento del binario dorsale a livello di spazio intersomatico C6-C7. lesione statica	NO
#7	Alterazione morfologica del corpo di C6 e C7 associata a tipping di C7 e riduzione dello spazio intersomatico C6-C7	Assottigliamento con deviazione dorsale binario ventrale in corrispondenza dello spazio intersomatico C6-C7. la proiezione dinamica in trazione riduce la compressione.	Slot ventrale
#8	Alterazione morfologica del corpo di C6 e C7 associata a tipping di C7 e riduzione dello spazio intersomatico C6-C7	Assottigliamento del binario dorsale a livello di spazio intersomatico C6-C7. lesione statica	Laminectomia dorsale C6-C7
#9	Alterazione morfologica del corpo di C7 e diminuzione spazio intersomatico C6-C7	Assottigliamento con deviazione dorsale binario ventrale in corrispondenza dello spazio intersomatico C6-C7. lesione statica	NO
#10	Alterazione morfologica del corpo di C6 e C7 associata a tipping di C7 e riduzione dello spazio intersomatico C6-C7	Assottigliamento di entrambi i binari del mcd a livello dello spazio intersomatico C5-C6 e C6-C7. la proiezione dinamica in iperestensione accentua la compressione	Laminectomia continua C5-C7
#11	Alterazione morfologica del corpo di C6 e C7 associata a tipping di C7 e riduzione dello spazio intersomatico C6-C7	Dislocazione dorsale del midollo spinale con assottigliamento del binario ventrale del mdc	Slot ventrale

#12	Alterazione morfologica del corpo di C7	Dislocazione dorsale con assottigliamento di entrambi i binari del mdc a livelli di spazio intersomatico C6-C7. La proiezione dinamica in iperestensione accentua la compressione	NO
-----	-----------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Tab. 16: soggetti inclusi: esame radiografico, mielografia, mieloTC, intervento chirurgico. mcd: mezzo di contrasto

DISCUSSIONE

La spondilomielopatia cervicale caudale è una patologia neurologica ben riconosciuta e documentata nel cane e in particolar modo nel Doberman pinscher e nell'Alano (1,2,8,12,14,23,24,44). La sintomatologia neurologica è causata da malformazioni delle vertebre cervicali caudali e anomalie delle strutture legamentose e/o articolari dello stesso tratto cervicale (disco intervertebrale, faccette articolari, legamento flavo) che portano a stenosi progressiva del canale vertebrale e mielopatia compressiva (44). Vari fattori concorrono allo sviluppo di tali alterazioni strutturali e un'eziologia multifattoriale (instabilità vertebrale, predisposizione genetica, alimentazione quantitativamente e qualitativamente eccessiva e non equilibrata) è stata proposta (9,13,15,16,22,24,33,34,35). I segni clinici che caratterizzano la malattia sono direttamente proporzionali alla gravità della compressione midollare instauratasi per cui sono variabili da soggetto a soggetto per entità e natura. La sintomatologia, ad andamento cronico – progressivo, in cani affetti da SMCC è caratterizzata da atassia e ipometria del treno posteriore (segno che solitamente compare per primo), tetraparesi e ipometria del treno anteriore (segno da Motoneurone Inferiore per coinvolgimento del segmento midollare C6-T2); i soggetti mostrano grave difficoltà soprattutto nei cambi di direzione, nel rialzarsi o accucciarsi. I deficit propriocettivi interessano i 4 arti. Tanto più è grave la compressione tanto più drammatici diventano i deficit soprattutto di andatura: la tetraparesi solitamente deambulante può aggravarsi fino a costringere il soggetto al decubito per incapacità a sorreggere il proprio peso (tetraparesi non deambulante). La valutazione dei riflessi spinali dei 4 arti sono diminuiti/assenti negli

anteriori e normali nei posteriori a conferma di una lesione midollare cervicale caudale. Non sempre le manovre passive sull'articolazione del collo evocano dolore.

La diagnosi di certezza si ottiene mediante diagnostica per immagini, sia convenzionale (mielografia) (34,45) sia con metodiche più avanzate (TC, mieloTC e RM) (43,48,50). La mielografia, nonostante l'avvento anche in medicina veterinaria di tecniche diagnostiche più avanzate, per molti rimane il *gold standard* per la diagnosi di SMCC in quanto consente, oltre ad individuare il sito/i di lesione, con posizioni stressate di distinguere una lesione statica da una dinamica permettendo così di pianificare un corretto e migliore protocollo di terapia chirurgica. La diagnostica per immagini avanzata, comunque, conserva e mantiene la sua importanza fornendo quelle informazioni utili soprattutto in termini prognostici; la TC consente di evidenziare l'eventuale presenza di atrofia midollare soprattutto nelle lesioni croniche (43); anche le alterazioni di segnale del midollo spinale riscontrabili con uno studio di RM possono essere interpretati come indice prognostico (50). In medicina umana sono state ben correlate il tipo di alterazione di segnale registrabile con studi di RM a carico del midollo spinale in soggetti affetti da mielopatia spondilotica e lesioni istopatologiche (51). Questo si traduce nella possibilità di differenziare una lesione reversibile da una irreversibile: la presenza di iperintensità delle lesioni in immagini pesate T2 e di ipointensità in T1 è un elemento indicatore di irreversibilità della lesione; la presenza di iperintensità in immagini pesate T2 invece è un elemento associato a prognosi favorevole perché legato a possibile reversibilità della lesione (51,52).

Nei cani affetti da SMCC le alterazioni di segnale registrate effettivamente confermerebbero la gravità della lesioni in quanto presenti in soggetti con sintomatologia clinica più grave (50), ma non ci sono per ora lavori che confrontano le alterazioni presenti in risonanza con i reperti istopatologici.

La precocità della diagnosi, comunque, può permettere un rallentamento dell'evoluzione della patologia. Cani con segni clinici modesti possono migliorare con il riposo e la terapia analgesica. Spesso però la sintomatologia clinica non lascia spazio ad una terapia medica e l'intervento chirurgico di decompressione o decompressione – stabilizzazione diventa obbligatorio.

In tutti i pazienti esaminati per SMCC, il nostro lavoro ha documentato anche alterazioni potenzialmente riconducibili all'ipotiroidismo (lesioni dermatologiche in 10 cani, obesità in 4, intolleranza al freddo in 2 soggetti, disfonia in altri 2. Se da una parte questo non deve sorprendere, perché tutti i soggetti appartengono alla razza Doberman, una delle razze maggiormente predisposte alla disendocrinia descritta (108) dall'altra parte non è mai significativamente stato segnalato in letteratura la compresenza di ipotiroidismo e SMCC. Lo scopo del lavoro era, infatti, riuscire a indicare l'incidenza della presenza concomitante delle due patologie, neurologica ed endocrina.

In questo studio i dati ottenuti sull'età media dei soggetti (6.9 anni), sito di lesione (C6-C7), tipologia e durata dei segni clinici variabili da qualche giorno a mesi sono assolutamente in linea con quelli descritti in letteratura per i cani affetti da spondilomielopatia cervicale caudale (14,19,44).

La presenza di una patologia del midollo cervicale caudale come la SMCC se associata ad una polineuropatia determina un quadro clinico di maggiore gravità; inoltre il quadro tipico e caratteristico della SMCC può mascherare i segni neurologici dell'ipotiroidismo, più generici e meno marcati, per cui può essere più difficile riconoscerli. Le alterazioni cliniche già presenti per la compressione midollare vengono di conseguenza esacerbate da debolezza generalizzata conseguente a polineuropatia. I soggetti (n=9) che presentavano associati segni di disfunzione del sistema nervoso centrale (midollo spinale cervico-toracico) e del sistema nervoso periferico hanno altresì mostrato alterazioni più classicamente riferibili a ipotiroidismo quali quelle

riportate in precedenza. Nel nostro caso l'attento esame dei riflessi spinali dei 4 arti, che sono risultati diminuiti in 9 cani dei 12 esaminati, ha permesso di evidenziare un ulteriore segno riferibile probabilmente all'ipotiroidismo, ovvero una polineuropatia. Il sospetto clinico emerso dell'esame obiettivo generale e dalla visita neurologica purtroppo, così come descritto in letteratura, si è scontrato con la difficoltà di diagnosticare con certezza l'ipotiroidismo; nel nostro studio, infatti solo 3 animali sono risultati inequivocabilmente ipotiroidei dai test di funzionalità della tiroide.

Il miglioramento delle condizioni cliniche negli animali sottoposti comunque a supplementazione con L-tiroxina ci ha indotto a pensare che tali animali potessero ugualmente essere ipotiroidei; l'aver riscontrato valori di TSH ancora nella norma associati a livelli di TT4 basso in 2 animali può indicare la possibilità di essersi trovati di fronte a fasi iniziali di ipotiroidismo, quando la ghiandola tiroidea è ancora in grado di produrre quantità sufficienti di T4. Un limite del lavoro è sicuramente non aver potuto effettuare, soprattutto in questi soggetti in cui c'è stata discrepanza tra le alterazioni emerse dalla visita clinica (EOG e EOP dell'apparato nervoso) e i risultati dei test di funzionalità tiroidea, un test di stimolazione con TSH per le difficoltà di reperire il farmaco (THYROGEN®).

I cani sottoposti ad intervento chirurgico per la decompressione del midollo spinale per causa della SMCC in cui si è provveduto alla supplementazione con L-Tiroxina, pur non essendo risultati ipotiroidei ai test specifici, hanno ottenuto sicuramente un beneficio dal punto di vista della sintomatologia che ha coinvolto il SNP e questo non confermerebbe una euthyroid sick syndrome.

A volte, però, gli effetti di patologie concomitanti possono confondere i risultati ottenuti dai test di funzionalità tiroidea. In medicina umana la supplementazione ormonale con L-Tiroxina in soggetti affetti da patologia cronica non tiroidea in cui i test di valutazione della funzionalità

della ghiandola hanno mostrato risultati incerti non ha portato ad alcun miglioramento della sintomatologia (181). In medicina veterinaria lo stesso studio (Kantrowitz, 2001) è stato effettuato su un numero cospicuo di cani (223 soggetti) affetti da patologie croniche non tiroidee di varia natura ed identità; il 60% dei soggetti affetti da patologia grave ha mostrato concentrazioni di T4 al di sotto del valore standard, il 22% dei cani ha mostrato concentrazioni basse di fT4 in equilibrio dialitico, e valori di c-TSH significativamente alti nell'8% dei soggetti (130). In un altro studio (Torres, 2003) la valutazione sull'effettiva presenza di ipotiroidismo è stata eseguita confrontando i valori delle concentrazioni ormonali e le alterazioni visibili all'esame istopatologico della tiroide di soggetti affetti da patologie croniche di diverse natura. Dei 66 soggetti inclusi nello studio il 59% ha presentato T4 basso, il 32% fT4 basso e solo l'8% c-TSH nella norma (valore ritenuto non significativo), ma in nessuno cane sono state riscontrate alterazioni istologiche riferibili all'ipotiroidismo. Questo ovviamente rinforza l'ipotesi che le alterazioni delle concentrazioni ormonali sono un effetto della patologia cronica, e non riflettono un reale ipotiroidismo (171).

Quindi ancora una volta è da ribadire che la valutazione della funzionalità della tiroide nel cane spesso non è cosa semplice; le manifestazioni cliniche sono aspecifiche, i test diagnostici messi finora a punto per la valutazione della funzionalità tiroidea spesso danno risultati incerti: basti pensare che circa il 25% di soggetti ipotiroidei mantiene dei valori di concentrazione serica di TSH nei limiti della normalità (138,139,140); inoltre diversi fattori come la presenza di alterazioni sistemiche (*euthyroid sick syndrome*) o la terapia con alcuni farmaci può alterare la corretta valutazione della funzionalità tiroidea. Sono non poche, quindi le difficoltà cui si trova di fronte il clinico e la scelta di una "terapia di prova" con supplementazione con L-tiroxina può essere l'unica scelta possibile al fine di confermare un sospetto clinico di ipotiroidismo.

Non è da escludere, quindi, che per alcuni soggetti la presenza di SMCC abbia agito da patologia cronica determinando alterazione della concentrazione di ormoni tiroidei senza la reale presenza di patologia endocrina concomitante nonostante la presenza di alterazioni cliniche aspecifiche evidenziate alla visita clinica. Nei soggetti in cui invece la supplementazione ha comunque portato a miglioramento dei sintomi non ci sentiamo di escludere la possibilità della reale presenza di ipotiroidismo. Sicuramente la valutazione del TT4 pre e post stimolazione con TSH avrebbe ridotto i dubbi in alcuni casi e consentito un miglior approccio terapeutico.

Non deve essere sottovalutata la possibilità che invece un ruolo nell'eziopatogenesi della spondilomielopatia cervicale caudale possa essere giocato dalle alterazioni causate dalla carenza di ormoni tiroidei sui tessuti ossei e cartilaginei.

Anche in medicina umana pochi studi sono stati condotti sugli effetti degli ormoni tiroidei sui tessuti molli. Bisogna però ricordare che una delle funzioni del TSH è quella di stimolare la produzione di acido ialuronico, ricco di polisaccaridi a livello di tessuto connettivo e, visto l'incremento delle concentrazioni di TSH negli ipotiroidei, questo potrebbe spiegare la patogenesi del mixedema riscontrabile in questi tessuti (172,173). Anche l'ormone Triiodotironina (T3) potrebbe avere un ruolo nell'eziopatogenesi dell'accumulo dei glicosamminglicani (GAG) con conseguente edema nei tessuti molli; questo ormone infatti sembra inibire in vitro, la sintesi dei GAG nei fibroblasti della cute umana e nei soggetti ipotiroidei la sua carenza favorirebbe l'accumulo degli stessi glicosamminglicani (173,174). È anche vero che l'ipotiroidismo nel cane come forma immunomediato si verifica in età adulto-anziana per cui queste modificazioni non dovrebbero influire granchè sull'eziopatogenesi della SMCC.

Volendo mettere in relazione le due patologie descritte dallo studio potremmo ipotizzare che la causa di instabilità, che sembra essere alla base dell'eziopatogenesi della SMCC, potrebbe essere dovuta anche ad alterazione della composizione in acqua (mixedema) dei tessuti legamentosi

coinvolti in soggetti ipotiroidei. Tali tessuti potrebbero, infatti, perdere la loro efficienza in senso di stabilità e perdere la capacità di avere, per l'appunto, "funzione contenitiva" delle strutture ossee favorendo l'instabilità, eventualmente responsabile delle alterazioni morfologico-strutturali riscontrabili in corso di SMCC.

Gli ormoni tiroidei svolgono un ruolo anche a livello di tessuto cartilagineo/osseo (180). La Tiroxina (T4) sembra essere necessaria per la maturazione e differenziazione dei condrociti (175), il TSH può stimolare la mitosi dei condrociti senza intervenire nella loro differenziazione (176) e il T3 sembra stimolare la maturazione delle cartilagini di accrescimento (177,179). Le alterazioni ormonali in corso di ipotiroidismo potrebbero spiegare le anomalie a livello di epifisi ossee descritte in medicina umana causate dall'alterazione del rimodellamento osseo nell'adulto e che invece nei bambini causa in riduzione della crescita ossea (178). È possibile ipotizzare, quindi, che le alterazioni morfologiche che si riscontrano in corso di SMCC che determinano alterazione del profilo delle vertebre (figura 3) possano essere conseguenza anche dell'alterato rimodellamento osseo e più strettamente epifisario imputabile all'ipotiroidismo. Questa ipotesi è ovviamente tutta da verificare con ulteriori studi; più semplicemente si potrebbe pensare che l'incipiente ipotiroidismo, potrebbe essere in grado di amplificare e le alterazioni già esistenti a livello osseo dei soggetti con SMCC.

CONCLUSIONI

In sintesi dal nostro studio emerge ancora una volta la difficoltà di una diagnosi di certezza dell'ipotiroidismo soprattutto se associata ad un'altra patologia cronica, nel nostro caso la spondilomielopatia cervicale caudale viste tutte le difficoltà interpretative degli esami di

laboratorio rispetto a quello che può essere il sospetto clinico. Va sottolineato, inoltre, che non è così raro, almeno secondo la nostra esperienza, trovarsi di fronte a soggetti affetti da lesione del midollo spinale cervico-toracico e in particolare da SMCC in cui sia presente anche un coinvolgimento del Sistema Nervoso Periferico caratterizzato soprattutto da debolezza e riduzione della forza testata con il riflesso flessorio sui 4 arti. Il nostro lavoro, ancorchè preliminare, con pochi casi e con alcune lacune diagnostiche, sembra dimostrare una associazione tra SMCC e ipotiroidismo. Questo deve spingere il clinico ad un attento esame obbiettivo generale per evidenziare l'eventuale presenza di segni riconducibili alla patologia endocrina e di conseguenza a testare la funzionalità tiroidea e per migliorare la sintomatologia clinica e per ottenere comunque un migliore risultato post terapia chirurgica eventuale. Poter escludere con sicurezza la contemporanea presenza di ipotiroidismo e SMCC sia con elementi clinici che dati laboratoristici, risulta assolutamente necessaria per cui ulteriori studi sono necessari per poter meglio definire la correlazione tra le due patologie.

BIBLIOGRAFIA

1. Lewis DG: Cervical spondilo-myelopathy (“wobbler” syndrome) in the dog: a study based on 224 cases. *J Small Anim Pract* 1989; 30:657-665.
2. Jaggy A, Gaillard C, Lang J, et al. Hereditary cervical spondylopathy (wobbler syndrome) in the Borzoi dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 1988; 24:453-460.
3. McKee WM, Lavelle RB, Richardson JL, et al. Vertebral distraction-fusion for cervical spondylopathy using a screw and double washer technique. *J Small Anim Pract* 1990; 31:21-26.
4. Olby NJ: Tetraparesis. In :*Manual of canine and feline neurology*. Ed. BSAVA, 2004.
5. Geary JC: Canine spinal lesion not involving discs. *JAVMA* 1969; 155: 2038-2044.
6. Dueland R, Furneaux RW, Kaye MM: Spinal fusion and dorsal laminectomy for midcervical spondylolisthesis in a dog. *JAVMA* 1973; 162:366-369.
7. Gage ED, Hoerein BF: Surgical repair of cervical subluxation and spondylolisthesis in the dog. *JAAHA* 1973; 9:385-390.
8. Parker AJ, Park RD, Cusick PK et al.: Cervical vertebral instability in the dog. *JAVMA* 1973; 163:71-74.
9. Mason TA: Cervical vertebral instability (wobbler syndrome) in the Doberman. *Austr Vet J* 1977; 53:440-445

10. Hurov LI: Treatment of cervical vertebral instability in the dog. JAVMA 1979; 175:278-285.
11. Selcer RR, Oliver JR: Cervical spondylopathy – wobbler syndrome in dogs. JAAHA 1975; 11:175-179.
12. Chambers JN, Betts CU: Caudal cervical spondylopathy in the dog: a review of 20 clinical cases and the literature. JAAHA 1977; 13:571-576.
13. Denny HR, Gibbs C, Gaskell CJ: cervical spondylopathy in the dog. A review of thirty-five cases. J Small Anim Pract 1977; 18:117-132.
14. Seim JN, Withrow SJ: Pathophysiology and diagnosis of caudal cervical spondylomyelopathy with emphasis on the Doberman pinscher. JAAHA 1982; 18: 244-251.
15. Read RA, Robbins GM, Carlisle CH: Caudal cervical spondylomyelopathy (wobbler syndrome) in the dog: a review of thirty cases. J Small Anim Pract 1983; 24:605-621.
16. Trotter EJ, deLahunta A, Geary JC et al.: Caudal cervical vertebral malformation-malarticulation in Great Danese and Doberman pinschers. JAVMA 1976; 168:917-930.
17. Raffe MR, Knecht CD: Caudal vertebral malformation – A review of 36 cases. JAAHA 1980; 16:881-883.
18. Rendano TC, Smith LL: Cervical malformation-malarticulation (wobbler syndrome). The value of the ventrodorsal view in defining lateral spinal cord compression in the dog. JAAHA 1981; 17:627-634.
19. Shores A: Canine cervical malformation/malarticulation syndrome. Compend Contin educ Pract Vet 1984 ; 6(4) :326-333.

20. Lincoln JD : Cervical vertebral malformation/malarticulation syndrome in large dogs.
In : The Veterinary Clinics of North America – Small animal practice- Disease of the spine. July 1992; 4:923-935.
21. Sharp NJ, Cofone M, Robertson ID, et al. Cervical spondylomyelopathy in the Doberman dog: a potential model for cervical spondylotic myelopathy in humans (abstr). *J Invest Surg* 1989;2:333.
22. Wright F, Rest JR, Palmer AC: Ataxia in the Great Dane caused by stenosis of the cervical vertebral canal: comparison with similar conditions in the basset hound, Doberman pinscher, ridgeback and the Thoroughbred horse. *Vet Rec* 1973; 92: 1-6.
23. Mason TA: Cervical vertebral instability (wobbler syndrome) in the dog. *Vet Rec* 1979; 104: 142-145.
24. Palmer AC, Wallace ME: Deformation of the cervical vertebra in Basset hounds. *Vet rec* 1967; 80:430.
25. da Costa RC, Parent J, Dobson GPH, Holmberg DL, LaMarre J: Morphologic and morphometric magnetic resonance imaging features of Doberman Pincher with and without clinical signs of cervical spondylomyelopathy. *Am J Vet Res* 2006;67:1601-1612.
26. Olsson SE, Stevenborn M, Hoppe F: Dynamic compression of the cervical spinal cord. A myelographic and pathologic investigation in Great Dane dogs. *Acta Vet Scand* 1982; 22:65.
27. Okada Y, Ikata T, Katoh S, et al. Morphologic analysis of the cervical spinal cord , dural tube, and spinal canal by magnetic resonance imaging in normal adults and patients with cervical spondylotic myelopathy. *Spine* 1994;19:2331–2335.

28. Yu YL, du Boulay GH, Stevens JM, et al. Computer-assisted myelography in cervical spondylotic myelopathy and radiculopathy. Clinical correlations and pathogenetic mechanisms. *Brain* 1986;109:259–278.
29. Watkins RG, Williams L, Watkins RG. Cervical spine injuries in athletes. In: Clark CR, ed. *The cervical spine*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005;567–586.
30. Burbidge HM, Pfeiffer DU, Guilford WG. Presence of cervical vertebral malformation in Dobermann puppies and the effects of diet and growth rate. *Aust Vet J* 1999;77:814–818.
31. Burbidge HM. Caudal cervical malformation in the Dobermann pinscher. PhD thesis, Massey University, Auckland, New Zealand, 1999.
32. Alexander JE: the effects of altered dietary calcium-phosphorus ratios on skeletal development. In *Proceedings of the International Racing greyhound Symposium*, Orlando, FL, 1988, p1
33. Hedhammar A, Wu F, Krook L et al.: overnutrition and skeletal disease. An experimental study in growing Great Dane dogs. *Cornel Vet*, 1974; 64 (suppl 5):58.
34. Lewis DG: Radiological assessment of the cervical spine of the Doberman with reference to cervical spondylo-myelopathy. *J Small Anim Pract*, 1991;32:75-82.
35. Vasseur PB: Anatomy and function of the ligaments of the lower cervical spine in the dog. *Am J Vet Res* 1977; 18:341-357.
36. Dimock WW, Errington BJ: Incoordination of equidae: Wobblers. *J Am Vet Med Assoc* 1939;95:261.
37. Trotter EJ: Canine wobbler syndrome, in Neuton C, Nunamarker D (eds): *Textbook of Small Animal Surgery*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1981,228-232.

38. King AS: Medial lemniscal system. In *Physiological and clinical anatomy of the domestic mammals. Central nervous system, Vol 1*, Blackwell publishing, 1987; 86-99.
39. Wright JA: The use of sagittal diameter measurement in the diagnosis of cervical spinal stenosis. *J Small Animal Pract* 1979;20:331-344.
40. Burbidge HM, Pfeiffer DU, Blair HT. Canine wobbler syndrome : a study of the Dobermann Pinscher in New Zealand. *N Z Vet J* 1994; 42:221-228.
41. Drost WT, Lehenbauer TW, Reeves J. Mensuration of cervical vertebral ratios in Doberman pinscher and great danes. *Vet Radiol Ultrasound* 2002; 43:124-131.
42. Summers BA, Cummings JF, de Lahunta A: Injuries to central nervous system. In: *Veterinary neuropathology*. Mosby-Year Book. 1995, 193-201.
43. Sharp NJH, Cofone M, Robertson ID, et al . Computed tomography in the evaluation of caudal cervical spondylomyelopathy of the Doberman Pinscher. *Vet Radiol Ultrasound* 1995;36:100-108.
44. VanGundy T. Canine wobbler syndrome. Part 1. Pathophysiology and diagnosis. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1989; 11:144-157.
45. Sharp NJH, Wheeler SJ, Cofone M: Radiological evaluation of “wobbler” syndrome-caudal cervical spondylomyelopathy. *J Small Anim Prac* 1992;33:491-499.
46. Batzdorf U, Flannigan BD. Surgical decompressive procedures for cervical spondylothic myelopathy. . A study using magnetic resonance. *Spine* 1991;16:123-127.
47. Smith JK, Castillo M. New sequences for Spinal MR imaging: basic concepts. In *Castillo M: Spinal imaging state of the art*, 1st ed. Philadelphia Hanley & Belfus Inc, 2001;1-6.

48. Muhle C, Weinert D, Falliner A, et al. Dynamic changes of the spinal canal in patients with cervical spondylosis at flexion and extension using magnetic resonance imaging. *Invest radiol* 1998; 33:444–449.
49. Muhle C, Metzner J, Weinert D, et al. Kinematic MR imaging in surgical management of cervical disease, spondylosis and spondylotic myelopathy. *Acta Radiol* 1999;40: 146-153.
50. da Costa RC, Parent J, Dobson H, Holmberg D, Partlow G: Comparison of Magnetic resonance imaging and myelography in 18 Doberman pinscher dogs with cervical spondylomyelopathy. *Vet Rad Ultras*, 2006;47:523-531.
51. Ohshio I, Hatayama A, Kaneda K, Takahara M, Nagashima K. Correlation between histopathologic features and magnetic resonance images of spinal cord lesions. *Spine* 1993;18:1140-1149.
52. al-Mefty O, Harkey HL, Marawi I, et al. Experimental chronic compressive cervical myelopathy. *J Neurosurg* 1993;79:550–561.
53. Suri A, Chhabra RP, Mehta VS, Gaikwad S, Pandey RM: Effect of intramidullary signal changes on the surgical outcome of patients with spondylotic myelopathy. *Spine J* 2003; 3:33-45.
54. Morio Y, Teshima R, Nagashima H, Nawata K, Yamasaki D, Nanjo Y: correlation between operative outcomes of cervical compression myelopathy and MRI of the spinal cord. *Spine* 2001;26: 1238-1245.
55. Seim HB. Diagnosis and treatment of cervical vertebral instability-malformation syndromes. In: Kirk's current veterinary therapy XIII, small animal practice. Bonagura JD (ed); Philadelphia: WB saunders Company, 2000; 992-1000.

56. Penderis J, Dennis R. Use of traction during magnetic resonance imaging of caudal cervical spondylomyelopathy (“wobbler syndrome”) in the dog. *Vet Radiol Ultrasound* 2004; 45:216-219.
57. Brueker KA, Seim HB, Blass CE: Caudal cervical spondilomyelopathy: decompression by linear traction and stabilization with Steimann pins and polymethyl methacrylate. *JAAHA* 1989; 25:677-683.
58. Brueker KA, Seim HB, Withrow SJ: Clinical evaluation of three surgical methods for treatment of caudal cervical spondylomyelopathy. *Vet Surgery*, 1989;18:197-203.
59. Chambers JN, Oliver JE, Bjorling DE: update on ventral decompression for caudal cervical disk herniation in Doberman pinschers. *JAAHA* 1986;22:775-778.
60. De Risio L, Munana K, Murray M, Olby N, Sharp NJ, Cuddon P: Dorsal laminectomy for caudal cervical spondylomyelopathy: postoperative recovery and long-term follow up in 20 dogs. *Vet Surgery* 2002;31:418-427.
61. Dixon BC, Tomlinson JL, Kraus KH: Modified distraction stabilization technique using an interbod polymethyl methacrylate plug in dogs with caudal cervical spondylomyelopathy. *JAVMA* 1996;208:61-68.
62. Rusbridge C, Wheeler SJ, Torrington AM, Pead MJ, Carlmicheal S: Comparison of two surgical techniques for the management of the caudal cervical spondylomyelopathy in Dobermans. *J Small Anim Pract* 1998;39:425-431.
63. Sharp NJH, Wheeler S: Cervical spondylomyelopathy. In: *Small animal spinal disorders diagnosis and surgery*. Elsevier Mosby 2005, 2nd ed; 211-246.
64. McKee WM: Dorsal laminar elevation as a treatment for cervical spondylopathy using a screw and washer technique. *J Small Anim Pract* 1988; 29:95-103.

65. Seim HB: Caudocervical spondylomyelopathy. 14th Annual Veterinary Surgical Forum, 1986;72-78.
66. Seim HB III: Diagnosis and treatment of cervical vertebral instability –malformation syndromes. In: Kirk's Current Veterinary Therapy XIII. Small Animal Practice. Bonagura JD (ed) Philadelphia, PA, Saunders, 2000 pp 992-1000
67. Benjamin SA, Stephens LC, Hamilton BF, et al. Associations between lymphocytic thyroiditis, hypothyroidism, and thyroid neoplasia in beagles. *Vet Pathol* 1996;33:486–94.
68. Benjamin SA, Lee AC, Angleton GM, et al. Mortality in beagles irradiated during prenatal and post natal development. I. Contribution of non-neoplastic diseases. *Radiat Res* 1998; 150:316-319.
69. Conaway DH, Padgett GA, Nachreiner RF. The familial occurrence of lymphocytic thyroiditis in borzoi dogs. *Am J Med Genet* 1985;22:409–14.
70. Chastain CB, McNeel SV, Graham CL, et al. Congenital hypothyroidism in a dog due to an iodide organification defect. *Am J Vet Res* 1983;44:1257–65
71. Panciera DL: Hypothyroidism in dogs: 66 cases (1987–1992). *JAVMA* 1994; 204:761–7.
72. Dixon RM, Reid SWJ, Mooney CT. Epidemiological, clinical, haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism *Vet Rec* 1999;145:481–7.
73. Scott-Moncrieff JC: Clinical signs and concurrent diseases of hypothyroidism in dogs and cats. *Vet Clin North Am*, 2007; 37:709-722.
74. Martin SL Capen CC.: Hypothyroidism and the skin. In *Vet Clin North Am* 1979; 1:29-39.

75. Nesbitt JH, Izzo J, Peterson L, Wilkins RJ: Canine hypothyroidism: a retrospective study of 108 cases. *JAVMA* 1980;177(11):1117-1122.
76. Gosselin SJ, Capen CC, Martin SL, Krakowka S.: Autoimmune lymphocytic thyroiditis in dogs. *Vet Immunol Immunopathol* 1982 Jan;3(1-2):185-201.
77. Milne KL, Hayes HM Jr: Epidemiologic features of canine hypothyroidism. *Cornell Vet* 1981; 71: 3-14.
78. Credille KM, Slater MR, Moriello KA, et al. The effects of thyroid hormones on the skin of beagle dogs. *J Vet Intern Med* 2001;15:539–546.
79. Greco DS, Rosychuk AW, Ogilvie GK, et al. The effect of levothyroxine treatment on resting energy expenditure of hypothyroid dogs. *J Vet Intern Med* 1998;12:7–10.
80. Beale KM, Bloomberg MS, Van Gilder J, et al. Correlation of racing and reproductive performance in greyhounds with response to thyroid function testing. *JAAHA* 1992; 28:263-269.
81. Fritz TE, Lombard LS, Tyler SA, et al Pathology and familial incidence of orchitis and its relation to thyroiditis in a closed beagle colony. *Exp Mol Pathol* 1976;24:142-158.
82. Jaggy A, Oliver JE, Ferguson DC, et al.: Neurological manifestation of Hypothyroidism : a retrospective study of 29 dogs. *J Vet Intern Med* 1994;8:328-336.
83. Budsberg SC, Moore GE, Klappenbach K: Thyroxine responsive unilateral forelimb lameness and generalized neuromuscular disease in four hypothyroid dogs. *JAVMA* 1993; 202:1859–1860.
84. Gaber CE, Amis TC, LeCouteur RA. Laryngeal paralysis in dogs. A review of 23 cases. *JAVMA* 1985; 186:377–380.

85. Jeffrey ND, Talbot CE, Smith PM, et al.: Acquired idiopathic laryngeal paralysis as a prominent feature of generalized neuromuscular disease in 39 dogs. *Vet Rec* 2006; 158:17–21.
86. Indrieri RJ, Whalen LR, Cardinet GH, et al. Neuromuscular abnormalities associated with hypothyroidism and lymphocytic thyroiditis in three dogs. *JAVMA* 1987; 190:544–548.
87. Dyer Kr, Duncan ID, Hammang JP et al.: Peripheral neuropathy in two dogs: correlation between clinical, electrophysiological and pathological findings. *J Small Anim Practice* 1986; 27: 133.
88. Jaggy A, Oliver JE: Neurological manifestations of hypothyroidism in dogs. 1990 In ACVIM meeting, Washington DC, p 1037.
89. Bichsel P, Jacobs G, Oliver JE: Neurological manifestations associated with hypothyroidism in four dogs. *JAVMA* 1988; 192: 1745.
90. Jaggy A, Oliver JE: Neurological manifestations of Thyroid disease. : *The Veterinary Clinics of North America – Small animal practice- Thyroid disorders*. May 1994; 3:487-493.
91. Bruchim Y, Kushnir A, Shamir MH: L-thyroxine responsive cricopharyngeal achalasia associated with hypothyroidism in a dog *J Small Anim Pract* 2005;46:553–4.
92. Braund KG, Steinberg HS, Shores a et al.: Laryngeal paralysis in immature and mature dogs as one sign of a more diffuse polyneuropathy. *JAVMA* 1989; 194:1735.
93. MacPhail CM, Monnet E. Outcome of and postoperative complications in dogs undergoing surgical treatment of laryngeal paralysis: 140 cases (1985–1998). *JAVMA* 2001; 218: 1949-1956.

94. Coates JR. Neurologic manifestations of hypothyroidism. *Canine Pract* 1997;22:27–28.
95. Patterson JS, Rusley MS, Zachary JF. Neurologic manifestations of cerebrovascular atherosclerosis associated with primary hypothyroidism in a dog. *JAVMA* 1985;186:499-503.
96. Zeiss CJ, Waddle G. Hypothyroidism and atherosclerosis in dogs. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1995; 17:1117–1128.
97. Beghi E, Delodovici ML, Bogliun G et al: Hypothyroidism and polyneuropathy. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 1989; 52: 1420–1423
98. Sidenius P, Nagel P, Larsen JR, et al. Axonal transport of slow component in sciatic nerves of Hypo- and hyperthyroid rats. *J Neurochem* 1987;496:1790-1795.
99. Suzuki M. Experimental cerebral atherosclerosis in the dog. A morphologic study. *Am J Pathol* 1972; 67:387–394.
100. Manning PJ. Thyroid gland and arterial lesions of beagles with familial hypothyroidism and hyperlipoproteinemia. *Am J Vet res* 1979; 40:820–828.
101. Liu S, Tilley PL, Tappe JP, et al. Clinical and pathologic findings in dogs with atherosclerosis: 21 cases (1970-1983). *JAVMA* 1986;189:227–232.
102. Veicheva I, Antonova N, Dimitrov N, Ivanov I.: Plasma lipids and blood viscosity in patients with cerebrovascular disease. *Clin Hemorrhel Microcirc* 2006;35:155-157.
103. Jones BR, Johnstone AC, Cahill JI , Hancock WS.: Peripheral neuropathy in cats with inherited primary hyperchylomicronemia. *Vet Rec* 1986;119:268–272.
104. Evans HE. The ear. In Evans HE, ed *Miller's Anatomy of the Dog*, 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1993:988-1008.

105. Vitale CL, Olby NJ: Neurologic Dysfunction in Hypothyroid, hyperlipidic Labrador retrievers. *JAVMA* 2007;21:1326-1322.
106. von Brevern M, Radtke A, Lezius F, et al: Epidemiology of benign paroxysmal positional vertigo. A population-based study. *J Neurol Neurosurg*; published online 29 Nov; doi: 10.1136/jnnp.2006.100420.
107. Satar B, Ozkaptan Y, Surucu HS, . Ozturk H. Ultrastructural effects of hypercholesterolemia on the cochlea *Otol Neurotol*2001;22:786 –789.
108. Feldman EC, & Nelson RW (1996) Hypothyroidism. In *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction* 2nd edn Philadelphia, W. B Saunders. Pp 68-117.
109. Higgins MA, Rossmeisl JH, Panciera DL. Hypothyroid associated central vestibular disease in 10 dogs: 1999-2005. *J Vet Intern Med* 2006; 20:1363–1369.
110. von Klopmann T, Boettcher IC, Rotermund A, et al.: Euthyroid sick syndrome in dogs with idiopathic epilepsy before treatment with anticonvulsant drug. *J Vet Intern Med* 2006;20:516–22.
111. Kelly MJ, Hill JR.: Canine myxedema stupor and coma. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*1984;6:1049-1055.
112. Henik RA, Dixon RM. Intravenous administration of levothyroxine for treatment of suspected myxedema coma complicated by severe hypothyroidism in a dog. *JAVMA* 2000;216:713–717.
113. Chastain CB, Graham CL, Riley MG. Myxedema coma in two dogs. *Canine Pract*1982;9:20–34.
114. Haas MJ, Mreyoud A, Fishman M et al. : Microarray analysis of thyroid hormone-induced changes in mRNA expression in the adult rat brain. *Neuroscience Lett* 2004;365:14-18.

115. König S, Neto VM. Thyroid hormone actions on neural cells. *Cell Molec Neurobiol* 2002;22(5):517–544.
116. Rudas P, Ronai ZS, Bartha T. Thyroid hormone metabolism in the brain of domestic animals. *Domestic Anim Endocrinol* 2005;29:88–96.
117. Bernal J. Action of thyroid hormone in the brain. *J Endocrinol Invest* 2002;25:268–288.
118. Sarlieve LL, Rodriguez-Pena A, Langley K. Expression of thyroid hormone receptor isoforms in the oligodendrocyte lineage. *Neurochem Res* 2004;29:903–922.
119. Panciera DL. Conditions associated with canine hypothyroidism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2001;31: 935–50.
120. Phillips DE, Harkin KR. Hypothyroidism and myocardial failure in two Great Danes. *JAAHA* 2003;39:133–137.
121. MacGregor JM, Rozanski EA, McCarthy RJ, et al.: Cholesterol-based pericardial effusion and aortic thromboembolism in a 9 year old mixed breed dog with hypothyroidism. *J Vet Intern Med* 2004;18:354–358.
122. Panciera DL.: An echocardiographic and electrocardiographic study of cardiovascular function in . *JAVMA* 1994;205:996-1000.
123. Kern TJ, Riis RC. Ocular manifestations of secondary hyperlipidemia associated with hypothyroidism and uveitis in a dog. *JAAHA* 1980;16:907–14.
124. Crispin SM, Barnett KC. Arcus lipoids corneae secondary to hypothyroidism in the Alsatian. *J Small Anim Pract* 1978;19:127–42.
125. Fein Hg, Rivlin RS.: Anemia in thyroid disease. *Med Clin North Am*, 1975; 59(5):1133-45.

126. Bush BM.: Thyroid disease in the dog. A review I. *J Small Anim Pract*, 1969; 10(2):95-109.
127. Braund KG, Dillon AR, August JR, Ganjam VK.: Hypothyroid myopathy in two dogs. *Vet Pathos*, 1981; 18(5):589-98.
128. Ferguson DC, Graham P, Kintzer P, et al. Thyroid function : SCE consensus refined and defined. Presented at the American College of Veterinary Internal Medicine Forum Proceedings. Charlotte(NC), May 2003.
129. Ferguson DC. Effect of nonthyroidal factors on thyroid function tests in the dog. *Compendium for Continuing Education (Small Animal)* 1988;10(12): 1365–77.
130. Kantrowitz LB, Peterson ME, Melian C, et al. Serum total thyroxine, total triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations in dogs with nonthyroidal disease. *JAVMA* 2001; 219: 765–9.
131. Kantrowitz LB, Peterson ME, Trepanier LA, et al. : Serum total thyroxine, total Triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations in epileptic dogs. *JAVMA* 1999;214:1804–8.
132. Kaptein EM, Hays MT, Ferguson DC. Thyroid hormone metabolism a comparative evaluation. *Vet Clin North Am* 1994;24(3):431–66.
133. Daminet S, Ferguson DC. Influence of drugs on thyroid. *J Vet Int Med* 2003; 17:463–472.
134. Gulikers KP, Panciera DL. Influence of various medications on canine thyroid function. *Compend Contin Educ Pract Vet* 2002; 24:511–523.
135. Nelson RW, Ihle SL, Feldman EC, et al. Serum free thyroxine concentration in healthy dogs, dogs with hypothyroidism, and euthyroid dogs with concurrent illness. *JAVMA* 1991; 198:1401–1407.

136. Ladenson PW. Optimal laboratory testing for diagnosis and monitoring of thyroid nodules, goiter, and thyroid cancer. *Clin Chem* 1996;42:183-187.
137. Boretti FS, Reusch CE.: Endogenous TSH in the diagnosis of hypothyroidism in dogs. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 2004; 146:183–188.
138. Scott-Moncrieff JC, Nelson RW, Bruner JM, et al.: Comparison of serum concentrations of thyroid-stimulating hormone in healthy dogs hypothyroid dogs, and euthyroid dogs with concurrent disease. *JAVMA* 1998; 212: 387–391.
139. Peterson ME, Melian C, Nichols R. Measurement of serum total thyroxine triiodothyronine, free thyroxine and thyrotropin concentrations for diagnosis of hypothyroidism in dogs. *JAVMA* 1997; 211: 1396–1402.
140. Dixon RM, Mooney CT Evaluation of serum free thyroxine and thyrotropin concentrations in the diagnosis of canine hypothyroidism. *J Small Anim Pract* 1999; 40:72–8.
141. Ramsey IK, Evans H. Herrtage. Thyroid-stimulating hormone and total thyroxine concentrations in euthyroid, sick euthyroid and hypothyroid dogs. *J Small Anim Pract* 1997; 38(12):540-545.
142. Reese S, Breyer U, Deeg C, et al. Thyroid sonography as an effective tool to discriminate between euthyroid sick and hypothyroid dogs. *J Vet Int Med* 2005; 19(4):491–498.
143. Klett M, Muller M, Schönberg D, Gruttner R, Clemens P: False-positive and false-negative results in the screening of newborns for hypothyroidism. *Dtsch Med Wochenschr* 1983; Dec 23;108(51-52):1984-5.

144. Reimers TJ, Cowan RG, Davidson HP, Colby ED: Validation of radio immunoassay for triiodothyronine, thyroxine, and hydrocortisone (cortisol) in, canine feline and equine sera. *Am J Vet Res.* 1981 Nov;42(11):2016-21.
145. Kaptein EM, Robinson WJ, Grieb DA, Nicoloff JT.: Peripheral serum thyroxine, triiodothyronine and reverse triiodothyronine kinetics in the low thyroxine state of acute nonthyroidal illness. A non compartmental analysis. *J Clin Invest* 1982 Mar;69(3):526-35.
146. Panciera DL. Is it possible to diagnose canine hypothyroidism? *J Small Anim Pract* 1999;40:152-157.
147. Ferguson DC. Thyroid function tests in the dog. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1984;14:783-808.
148. Boretti FS, Sieber-Ruckstuhl NS, Willi B, et al.: Comparison of the biological activity of recombinant human with bovine and evaluation of recombinant human thyroid-stimulating hormone in healthy dogs of different breeds. *Am J Vet Res* 2006; 67:1169–1172.
149. Paull LC, Scott-Moncrieff JCR, DeNicola DB, et al.: Potassium bromide effects on thyroid function and morphology. *JAAHA* 2003;39:193–202.
150. Gulikers KP, Panciera DL. Evaluation of the effects of clomipramine on canine thyroid function tests. *J Vet Intern Med* 2003;17(1):44–9.
151. Gookin JL, Trepanier LA, Bunch SE. Clinical hypothyroidism associated with trimethoprim-sulfadiazine administration in a dog. *JAVMA* 1999;214:1028–31.
152. Hall IA, Campbell KL, Chambers MD, et al: Effect of trimethoprim/sulfamethoxazole on thyroid function in dogs with pyoderma. *JAVMA* 1993;202:1959–62.

153. Panciera DL, Post K. Effect of oral administration of sulfadiazine and trimethoprim in combination with thyroid function in dogs. *Can J Vet Res* 1992;56: 349–52.
154. Post K, Panciera DL, Clark EG. Lack of effect of trimethoprim and sulfadiazine in combination in mid- to late gestation on thyroid function in neonatal dogs. *J Reprod Fertil* 1993;47(suppl) 477–82.
155. Williamson NL, Frank LA, Hnilica KA. Trimethoprim-sulfamethoxazole effect on thyroid function. *JAVMA* 2002;221:802–6.
156. Gaskill CL, Burton SA, Gelens HCJ, et al. Effects of phenobarbital treatment on serum thyroxine and thyroid-stimulating hormone concentrations in epileptic dogs. *Am Vet Med Ass* 1999;215(4):489–96.
157. Gieger TL, Hosgood J, Taboada J, et al. Thyroid function and serum hepatic enzymes activity in dogs after phenobarbital administration. *J Vet Int Med* 2000; 14:277–81.
158. Müller PB, Wolfsheimer KJ, Taboada J, et al. Effects of long-term phenobarbital treatment on the thyroid and adrenal axis and adrenal function tests in dogs. *J Vet Int Med* 2000;14: 157–64.
159. Moore GE, Ferguson DC, Hoenig M. Effects of oral administration of anti-inflammatory doses of prednisone on thyroid hormone response to thyrotropin-releasing hormone and thyrotropin in clinically normal dogs. *Am J Vet Res* 1993;54:130-135.
160. Torres S, McKeever PJ, Johnston SD. Effects of oral administration of prednisolone on thyroid function in dogs. *Am J Vet Res* 1991;52:416–21.

161. Ferguson DC, Moore GE Hoenig M. Carprofen], lowers total T4 and TSH but not free T4 concentrations in the dog. *J Vet Intern Med* 1999;13:243
162. Suave F, Paradis M, Refsal KR, et al. Effects of oral administration of meloxicam carprofen, and a nutraceutical on thyroid function in dogs with osteoarthritis. *Can Vet J* 2003; 44:474-479.
163. Center SA, Mitchell J, Nachreiner RF, et al.] Effects of propranolol on thyroid function in dogs. *Am J Vet Res* 1984;45:109-11.
164. Daminet S, Croubels S, Duchateau L, et al. Influence of acetylsalicylic acid and ketoprofen on canine thyroid function tests. *Vet J* 2003;166:224-232.
165. Kaptein EM, Hays MT, Ferguson DC. Thyroid hormone metabolism. A comparative evaluation. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1994;24:431-461.
166. Scott-Moncrieff JC: Diagnosis and treatment of canine hypothyroidism and Thyroiditis. In proceedings of NAVC, Orlando 2007.
167. Reese S, Breyer U, et al. Thyroid sonography as an effective tool to discriminate between euthyroid sick and hypothyroid dogs. *J Vet Int Med* 2005; 19:491-498.
168. Bromel C, Pollard RE, et al. Ultrasonographic evaluation of the thyroid gland in healthy, hypothyroid and euthyroid Golden retrievers with nonthyroidal illness. *J Vet Int Med* 2005; 19:499-506.
169. Ferguson DC: Update on thyroid diagnostic test for dogs. In 56th Annual Meeting of the American College of Veterinary Pathologists(ACVP) and 40th Annual Meeting of the American Society for Veterinary Clinical Pathology(ASVCP), 2005 Boston, MA, USA.
170. Lewis DG. Cervical spondylomyelopathy(“Wobbler”) syndrome in dogs. *In Pract* 1992;125-130.

171. Torres SM, Feeney DA, Lekcharoensuk C, et al. Comparison of colloid, thyroid follicular epithelium, and thyroid hormone concentrations in healthy and severely sick dogs and function of the thyroid in severe sickness. *JAVMA* 2003; 222:1079-1085.
172. Asboe-Hansen G, Iversen K: Influence of Thyrotrophic hormone on connective tissue pathogenetic significance of mucopolysaccharides in experimental exophthalmos. *Acta ERndocr* 1951;8:90-96.
173. McLean RM, Podell N: Bone and joint manifestations of hypothyroidism. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 1995;24:282-290.
174. Smith TJ, Murata Y, Horwitz AL et al: regulation of Glicosaminglycan synthesis by thyroid hormone in vitro. *J Clin Invest*, 1982; 70:1066-1073.
175. Dziewiatkowoski DD: Effect of Thyroxine and thiuracil on S35 deposition in articular cartilage. *JBiol chem.* 1951;189:717-727.
176. Corvol MT, Malemud CJ, Sokoloff L: A pituitary growth-promoting factor of articular chondrocytes in monolayer culture. *Endocrinology*, 1972;90:262-271.
177. Burch WM, Lebovitz HE: Triiodothyronine stimulates maturation of porcine growth-plate cartilage in vitro. *J Clin Invest*, 1982;70:496-504.
178. Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P: effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocr Metab Clin N Am*, 1990;19:35-63.
179. Robson H, Siebler T, Stevens DA, et al. Thyroid hormone acts directly on growth plate chondrocytes to promote hypertrophic differentiation and inhibit clonal expansion and cell proliferation. *Endocrinology* 2000;141(10):3887-3897.
180. Mundy GR, Shapiro JL, Bandelin JG, et al. Direct stimulation of bone resorption by thyroid hormones. *J Clin Invest* 1976;58(3):529-534.

181. Ferguson DC: The effect of stress on thyroid function and disease and viceversa. In: 56th Annual Meeting of the American College of Veterinary Pathologists (ACVP) and 40th Annual Meeting of the American Society for Veterinary Clinical Pathology (ASVCP), 2005, Boston, MA, USA.
182. de Lahunta A. Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology. 2nd ed Philadelphia: WB . Saunders Co, 1983;199-204.
183. Seim HB, Withrow SJ: Ventral decompression for treatment of herniated cervical intervertebral disk in the dog. In Bojrab MJ, ed: Current Techniques in Small Animal Surgery, ed 3 Philadelphia, WB saunders, 1990,p586.
184. Swaim Sf: ventral decompression of cervical spinal cord in the dog.JAVMA, 1974;164:491.
185. Dixon, B.C. (1996) Modified distraction-stabilisation technique using an interbody polymethyl methacrilate plug in dogs with caudal cervical spondylomyelopathy. JAVMA, 1996;208:61-68.
186. Sharp, N.J.H Evaluation of ventral decompression in cervical vertebral instability of the Doberman using conventional and CT enhanced myelography. Vet Surg, 1987; 16: 102
187. Goring, L. The inverted cone decompression technique: a surgical treatment for cervical vertebral instability “wobbler syndrome” in Dobermann pinschers. Part1. ,1991;27:403-408.
188. Bruecker KA, Seim HB III: Caudal cervical spondylomyelopathy. In Slatter D (ed): Textbook of Small Animal Surgery. Philadelphia, PA, Saunders, 1993, pp 1056-1070.

189. Bruecker KA: Caudal cervical spondylomyelopathy in large breed dogs, in Bojrab MJ (ed): Current Techniques in Small Animal Surgery. Baltimore, MD Williams & Wilkins, 1998, pp 828-834.
190. Seim HB: Cervical spine. In Bojrab MJ, ed Current Techniques in Small Animal Surgery. Ed 3 Philadelphia, WB Saunders,1990, pp579.
191. Dueland R, Furneaux RW, Kane MM.: Spinal fusion and dorsal laminectomy for mid cervical spondylolisthesis in the dog. JAVMA 1973;162:366.
192. Lyman R. Wobbler syndrome. Continuous dorsal laminectomy is the procedure of choice. Progress in Veterinary Neurology. 1991;2:143-146..
193. Ellison, G.W.: Distracted cervical fusion for management of caudalcervical spondylomyelopathy in large breeds dogs. JAVMA 1988; 193: 447-453.
194. Bruecker, K.A: Caudal Cervical Spondylomyelopathydecompression by linear traction and stabilisation with Steinmann pins and polymethyl methacrilate. JAAHA 1989; 25: 677-688.
195. Jeffery, N.D.: Surgery for disc-associated wobbler syndrome in the dog-an examination of the controversy J Small Anim Pract 2001; 42: 574-581.
196. Musser E., Graham WR.: Familial occurrence of thyroiditis in purebred beagles. Lam anim care,1968;18:58-68.
197. Fritz TE, Norris WP, Kretz ND Influence of lymphocytic thyroiditis on iodine metabolism in the beagle. Proc Soc Exp Biol Med1970 Jun;134(2.):450-8.
198. Melendez LD, et al. Concurrent hypoadrenocorticism and hypothyroidism in 10 dogs. J Vet Intern Med 1996; 10:182.

199. Hargis AM, Stephens LC, Benjamin SA, et al. Relationship of hypothyroidism to diabetes mellitus, renal amyloidosis, and thrombosis in purebred beagles. *Am J Vet Res* 1981; 42:1077-1081.
200. Ford SL, Nelson RW, Feldman EC, et al. Insulin resistance in three dogs with hypothyroidism and diabetes mellitus. *JAVMA* 1993;202:1478-1480.
201. Graham PA, Nachreiner RF, Refsal KR, et al. Lymphocytic thyroiditis. *Vet Clin North Am* 2001;31:915-933.
202. Greco DS, Feldman EC, Peterson ME, et al. Congenital hypothyroid dwarfism in a family of giant schnauzers. *J Vet Intern Med* 1991;5:57-65.
203. Mooney CT, Anderson TJ. Congenital hypothyroidism in a boxer dog. *J Small Anim Pract*, 1993; 34:31-4.
204. Midroni G, Bilbao JM. *Biopsy diagnosis of peripheral neuropathy Boston: Butterworth-Heinemann, 1995;153-195.*
205. Johnson C, Olivier NB, Nachreiner R, et al. Effect of ¹³¹I-induced hypothyroidism on indices of reproductive function in adult male dogs. *J Vet Intern Med* 1999;13:104-110.
206. Graig FA, Smith JC: serum creatine phosphokinase activity in altered thyroid states. *J Clin Endocrinol Metab.* 1965 Jun;25:723-731.
207. Dewey CW, Shelton GD, Bailey CS, et al. Neuromuscular dysfunction in five dogs with acquired Myasthenia gravis and presumptive hypothyroidism. *Prog Vet and Neurol*, 1995;6:117 -123.
208. McDaniel HG, Pittman CS, Oh SJ, et al. Carbohydrate metabolism in hypothyroid myopathy. *Metabolism* 1977;26:867-873.

209. Dixon RM, Reid SWJ, Mooney CT.: Treatment and therapeutic monitoring of canine hypothyroidism. *J Small Anim Pract* 2002;43:334–340.
210. Le Traon G, Burgaud S, Horspool LJI. Pharmacokinetics of total thyroxine in dogs after administration of an oral solution of levothyroxine sodium. *J Vet Pharmacol Therap* 2008; 31:95-101.
211. Le Traon G., Brennan S.F., Burgaud S., Daminet S., Gommeren K., Horspool L.J.I., Rosenberg D. Mooney CT: Clinical Evaluation of a Novel Liquid Formulation of L-Thyroxine for Once Daily Treatment of Dogs with hypothyroidism. *J Vet Intern Med* 2009;23:43-49.