

LA MIELOPATIA DEGENERATIVA DEL CANE

Gualtiero Gandini, DECVN – Dipartimento Clinico Veterinario, Università degli Studi di Bologna.
<ggandini@vet.unibo.it>

INTRODUZIONE

La Mielopatia Degenerativa (MD) è una malattia degenerativa del midollo spinale a carattere progressivo e ingravescente, descritta per la prima volta nel 1973 nel Pastore Tedesco (Averill, 1973). La malattia è stata nel tempo denominata anche “Mielopatia degenerativa del Pastore Tedesco” (Braund e Vandeveldel, 1978), “Mielopatia progressiva” (Waxman et al, 1980a; Waxman et al, 1980b), “Radicolomielopatia cronica degenerativa” (Griffiths e Duncan, 1975). Sebbene sia osservata con particolare frequenza nel Pastore Tedesco, la MD è stata descritta anche in altre razze di cani, soprattutto di grossa taglia (Bichsel e Vandeveldel, 1983; Barclay e Haines, 1994). In letteratura veterinaria sono reperibili segnalazioni estremamente rare della malattia in razze di cani di piccola taglia (Matthews e deLahunta, 1985). Un’unica segnalazione testimonia la presenza della malattia nella specie felina (Mesfin et al., 1980).

La MD colpisce soprattutto animali adulti in un’età compresa tra i 5 e i 14 anni, ma è diagnosticata con una certa frequenza anche negli animali più giovani (Longhofer et al., 1990) e non mostra predilezione di sesso.

EZIOPATOGENESI

A tutt’oggi l’eziologia della malattia è sconosciuta. Tra le ipotesi eziopatogenetiche più accreditate vanno annoverate quelle che hanno chiamato in causa carenze nutrizionali e meccanismi degenerativi immuno-mediati (Williams et al., 1984; Williams et al., 1985; Waxman et al, 1980a; Waxman et al, 1980b; Clemmons, 1992). In alcuni soggetti affetti da MD è stata riscontrata una concomitante enteropatia cronica con crescita abnorme di batteri nel piccolo intestino, malassorbimento e ridotti livelli ematici di tocoferoli (Vit. E) e cianocobalamina (Vit B12). La supplementazione con Vit B12 per via parenterale non ha modificato sostanzialmente il decorso clinico della malattia (Williams et al., 1984; Williams et al., 1985) e al presente il significato di questi risultati sembra essere molto poco chiaro. Un recente lavoro su 25 cani affetti da MD, esclude il ruolo della carenza di Vit. E nella patogenesi della malattia (Johnston et al., 2000).

Un'altra ipotesi considera che la MD possa essere il risultato di un processo degenerativo immuno-mediato. Questa affermazione deriva dai risultati ottenuti nei primi anni '80 del secolo scorso da un gruppo di ricercatori dell'Università della Florida. L'ipotesi immuno-mediata è supportata dal ritrovamento in cani affetti da MD di alterate risposte cellulo-mediate, di un elevato numero di linfociti "suppressor" e di immunocomplessi circolanti, nonché di infiltrati linfoplasmocitari in diversi organi (Waxman et al, 1980a; Waxman et al, 1980b; Clemmons, 1992). Secondo questi autori, sebbene non sia ancora chiarita la correlazione tra queste alterazioni e l'esordio della malattia, vi è sempre maggior consapevolezza del fatto che le lesioni della MD siano dovute all'attivazione autoimmune di popolazioni di linfociti che attaccano i tessuti nervosi (Clemmons, 1996). Studi immunoistochimici hanno dimostrato la presenza di depositi di IgG e della componente C3 del complemento a livello delle lesioni e nelle pareti dei vasi di zone in cui non era ancora apparente nessuna alterazione, suggerendo così che il deposito di queste sostanze potesse precorrere la formazione di un danno istologicamente evidente al midollo spinale (Barclay e Haines, 1994). Alcuni autori, infine, non scartano la possibilità che la MD sia una malattia neurodegenerativa a sviluppo tardivo su base genetica (Griffiths e Duncan, 1975; Johnston et al., 2000). Al presente, è in corso alla Texas University una ricerca volta a correlare gli aspetti clinici, istopatologici e genetici. con possibili marker dello stress ossidativo nel liquido cerebrospinale (LCS).

NEUROPATOLOGIA

A dispetto delle perplessità che ancora caratterizzano l'eziologia della malattia, gli aspetti neuropatologici delle lesioni del midollo spinale sono ben conosciuti e descritti (Averill, 1973, Griffiths e Duncan, 1975; Braund e Vandeveld, 1978; Johnston et al., 2000; Braund, 2003).

Le lesioni istopatologiche si possono rinvenire lungo tutto il midollo spinale, ma interessano con maggior severità le parti caudali del tratto toracico e quelle craniali del tratto lombare. Le lesioni, bilaterali ma non necessariamente simmetriche, sono caratterizzate da degenerazione della sostanza bianca soprattutto a livello dei fascicoli dorsolaterali e ventromediali del tratto toraco-lombare del midollo spinale, che interessa sia i fasci ascendenti che quelli discendenti.

Istologicamente, il riscontro caratteristico è quello di degenerazione assonale con frammentazione e scomparsa dell'assone associata ad alterazione della guaina

mielinica, che si presenta rigonfia, spezzettata e attorniata da macrofagi. Tale quadro è associato a gliosi e astrocitosi (Braund e Vandeveld, 1978; Summers et al., 1995; Johnston et al., 2000). Lesioni analoghe sono state rinvenute in alcuni soggetti nelle radici dorsali dei nervi che afferiscono ai primi segmenti lombari. Le radici ventrali ed i fascicoli spinocerebellari non mostrano segni di alterazioni patologiche.

La maggior parte degli autori esclude un interessamento delle strutture nervose intracraniche, anche se un recente lavoro ha dimostrato la presenza di cromatolisi, gliosi e perdita neuronale in alcuni nuclei del tronco cerebrale (Johnston et al., 2000). Il significato di questi risultati è ancora da chiarire, perché risultati simili sono stati trovati dagli stessi autori in un gruppo di controllo costituito da cani con lesioni focali del midollo spinale imputabili ad altre patologie ((Johnston et al., 2000).

PRESENTAZIONE CLINICA

La Mielopatia Degenerativa è una malattia caratterizzata da un esordio insidioso e da un decorso cronico progressivo che, negli stadi terminali, porta all'incapacità a deambulare il soggetto colpito. Sebbene il decorso della malattia sia invariabilmente progressivo e ad esito infausto, diversi autori riferiscono di periodi di fluttuazione nella gravità dei sintomi clinici, con momenti di relativa stabilizzazione alternati ad altri di sensibile e rapido peggioramento. Il decorso della malattia, dal momento in cui vengono riconosciuti i sintomi, viene quantificato di norma in un periodo compreso tra 6 e 36 mesi, anche se la maggior parte dei cani colpiti viene sottoposto ad eutanasia dopo non più di 12 mesi dall'inizio della sintomatologia (Clemmons, 1992; Braund, 2003). Il soggetto colpito viene inizialmente riferito al veterinario perché il proprietario nota una lieve difficoltà nella deambulazione a carico degli arti posteriori. Altra nota caratteristica è il fatto che non riesca ad essere definita una vera e propria data di esordio della sintomatologia. Queste iniziali disfunzioni testimoniano soprattutto un disturbo delle funzioni propriocettive, che si caratterizza con ritardo nell'inizio di alcuni movimenti, dorsoflessione spontanea del piede con consumo eccessivo delle unghie e dismetria degli arti posteriori. L'attenta valutazione della postura rivela un soggetto che, pur essendo in grado di sostenere il proprio peso, presenta evidenti alterazioni a carico degli arti posteriori, tenuti a volte abnormemente allargati o, al contrario, incrociati. I segni di paraparesi, in questa fase, sono modesti ed il cane non mostra all'esame clinico nessun segno di dolore. La sintomatologia evolve nel tempo con una accentuazione delle disfunzioni propriocettive, che evolvono in una vera e

propria atassia del tronco, caratterizzata da dismetria e ipermetria, abnorme circumduzione e incrociamiento degli arti durante la deambulazione. In questa fase diventano più evidenti i segni di paresi, testimoniati da ipometria e trascinamento degli arti posteriori nonché incapacità a sostenere il proprio peso (con cedimento del ginocchio) quando l'arto è poggiato a terra. Tali segni evolvono nel tempo fino a produrre, in fase terminale, la totale incapacità alla deambulazione. Il cane colpito da MD non mostra in nessuna fase sintomi riferibili a dolore. La sensibilità dolorifica profonda è mantenuta normale anche negli stadi più avanzati della malattia (Clemmons, 1992; Braund, 2003). In alcuni soggetti è descritta una asimmetria dei segni clinici, successivamente confermata dalla asimmetria delle lesioni istologiche a carico del midollo spinale (Johnston et al., 2000).

La regolazione degli sfinteri, e pertanto la minzione e la defecazione, non viene alterata per lungo tempo, anche se Clemmons (1992) riferisce della comparsa di incontinenza fecale e urinaria negli stadi finali della malattia, quando il soggetto colpito è pressoché paraplegico. Di norma il paziente in questa fase viene sottoposto ad eutanasia ma, se viene mantenuto in vita, il cane può (sempre secondo Clemmons) sviluppare nel tempo segni progressivi a carico anche degli arti anteriori e, in ultima analisi, anche del tronco cerebrale (Clemmons, 1992).

L'esame dei riflessi spinali degli arti posteriori testimonia il coinvolgimento del tratto toraco-lombare del midollo spinale: caratteristici possono essere l'iperriflessia patellare e la presenza del riflesso estensore crociato (Clemmons, 1992). Al contrario di quanto appena affermato, diversi autori hanno segnalato una depressione (fino all'assenza) del riflesso patellare nei soggetti colpiti. Questo reperto è giustificato dalle lesioni alle radici dorsali dei segmenti costituenti il nervo femorale, come dimostrato dai quadri istologici e dall'assenza di segni elettromiografici riferibili a lesioni del motoneurone inferiore (Griffiths e Duncan, 1975; Clemmons, 1992; Johnston et al., 2000). I riflessi anale, perineale e pannicolare, sono normali.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE E PROTOCOLLO DIAGNOSTICO

La diagnosi eziologica di Mielopatia Degenerativa è una diagnosi neuropatologica post-mortem. Nell'animale in vita, la diagnosi clinica di Mielopatia Degenerativa si effettua sulla base dei dati del segnalamento, dell'anamnesi, dell'esame neurologico e sull'effettuazione di un rigoroso protocollo diagnostico volto ad escludere le altre malattie poste in diagnosi differenziale. Queste ultime sono rappresentate da malattie

a decorso cronico-progressivo del midollo spinale che colpiscono i cani adulti-anziani. Seguendo lo schema del Vitamin D, le categorie interessate nel processo di esclusione diagnostico-differenziale sono quella degenerativa (protrusioni discali, lesioni degenerative con successiva compressione del midollo spinale), quella neoplastica (neoplasie primarie e secondarie del midollo spinale e dei corpi vertebrali), quella infiammatoria/infettiva (discospondilite; cimurro cronico).

Il protocollo diagnostico collaterale standard di un paziente con sospetta Mielopatia Degenerativa si compone pertanto dell'esame del sangue (esame emocromocitometrico e profilo biochimico), della mielografia del tratto toraco-lombare della colonna vertebrale, dell'esame del liquido cerebrospinale (LCS).

Altri esami utili nell'esclusione di altre patologie possono essere rappresentati dalla Risonanza Magnetica Nucleare e dall'esame elettromiografico.

La mielografia è in grado di riconoscere la presenza di compressioni midollari dovute a protrusioni discali di tipo Hansen II, a stenosi acquisite del canale vertebrale, a neoplasie intra- ed extra-midollari, a cisti subaracnoidee. La lesione compressiva di più frequente riscontro è senz'altro rappresentata dalle protrusioni discali di tipo Hansen II. Non sempre l'entità di tali compressioni è tale da giustificare i segni clinici riscontrati e alle volte, specie in soggetti anziani, non è da escludere la concomitante presenza di una o più compressioni discali in soggetti con Mielopatia Degenerativa. Sebbene non siano stati pubblicati ancora studi specifici, la Risonanza Magnetica sembra rappresentare uno strumento in grado di differenziare la presenza di lesioni intramidollare riferibili e Mielopatia Degenerativa.

L'esame del LCS è volto ad escludere la presenza di patologie infiammatorie a carico del midollo spinale. Negli ultimi anni la Focalizzazione Isoelettrica, nell'ambito dell'esame del LCS, ha suscitato notevole interesse per le possibilità di dimostrare una eventuale sintesi intratecale di bande oligoclonali di anticorpi specifici per la mielopatia degenerativa, in analogia con quanto riscontrato in medicina umana per la sclerosi multipla. Un recentissimo studio effettuato su 10 cani con diagnosi di MD ha però dato risultati incerti (Ruaux et al., 2003)

PROTOCOLLO TERAPEUTICO

Non vi è accordo tra i diversi Autori sull'efficacia del trattamento terapeutico in corso di Mielopatia Degenerativa. Tra questi, il solo Clemmons ritiene che un opportuno trattamento effettuato quando la malattia è ancora nelle fasi iniziali possa bloccare o

quantomeno ritardare lo sviluppo della malattia. Il protocollo terapeutico raccomandato comprende la combinazione di esercizio fisico, supplementazione di vitamine associate alla somministrazione di acido aminocaproico alla dose di 500 mg per os TID (Clemmons, 1992).

L'esercizio fisico ha lo scopo di prevenire l'atrofia da disuso dei muscoli degli arti posteriori e di ottimizzarne il tono e la tenuta. Il nuoto moderato e le passeggiate al guinzaglio sono considerati un eccellente esempio di attività fisica aerobica che deve essere effettuata con continuità e per intervalli non troppo lunghi.

La supplementazione di alte dosi di Vitamine del complesso B e di Vitamina E ha lo scopo di ridurre i fenomeni degenerativi conseguente all'ossidazione delle membrane cellulari e migliorare il metabolismo nervoso. L'acido aminocaproico sembra essere l'unico farmaco in grado di modificare il decorso della malattia, probabilmente bloccando la fase finale della cascata infiammatoria cellulare, grazie alla sua attività antiproteasica. Clemmons (1989) riporta nella sua esperienza clinica un rallentamento nella progressione della malattia nel 50% dei casi trattati e di un miglioramento nel 15-20%. Deve comunque essere sottolineato che, al presente, non esiste studio pubblicato che confermi la validità di queste affermazioni. Molti Autori non condividono l'ottimismo sollevato da questo tipo di terapia e ritengono che sia estremamente difficile quantificare i progressi in una malattia che presenta decorsi clinici così spontaneamente variabili.

L'uso dei corticosteroidi non è stato legato a successi terapeutici dimostrabili (Braund, 2003). Clemmons (1992) suggerisce l'impiego "giudizioso" dei corticosteroidi solo nelle fasi di recrudescenza acuta della malattia e per un limitato periodo di tempo.

BIBLIOGRAFIA

- Averill, DR (1973) Degenerative myelopathy in the aging German Shepherd dog: clinical and pathologic findings. *JAVMA* 162: 1045-1051.
- Barclay KB, Haines DM (1994) Immunoistochemical evidence for immunoglobulin and complement deposition in spinal cord lesions in Degenerative Myelopathy in German Shepherds dogs. *Can J Vet Res* 58: 20-24.
- Bichsel P, Vandeveld M (1983) Degenerative myelopathy in a family of Siberian Husky dogs. *JAVMA* 183: 998-1000.
- Braund KG. (2003) Degenerative disorders of the central nervous system. In: Clinical neurology in small animals: localization, diagnosis and treatment - http://www.ivis.org/special_books/Braund/toc.asp
- Braund KG, Vandeveld M (1978) German Shepherd dog myelopathy – a morphologic and morphometric study. *Am J Vet Res* 39: 1309-1315.

Clemmons RM (1992) Degenerative Myelopathy – *Vet Clin N am – Small Anim Pract* 22:965-971.

Clemmons RM (1996) Degenerative myelopathy of German Shepherd dogs. [Http://www.siriusdog.com](http://www.siriusdog.com)

Griffiths IR, Duncan ID (1975) Chronic degenerative radiculomyelopathy in the dog. *J Small Anim Pract* 16:461-471.

Johnston PE, Barrie JA, Mc Culloch MC et al. (2000) Central nervous system pathology in 25 dogs with chronic degenerative radiculomyelopathy. *Vet Rec* 146: 629-633.

Longhofer SL, Duncan ID, Messing A. (1990) A degenerative myelopathy in young German Shepherds dogs *J Small Anim Pract* 31: 199-203.

Matthews NS, deLahunta A (1985) Degenerative myelopathy in an adult Miniature Poodle *JAVMA* 186: 1213-1215.

Mesfin GM, Kusewitt D, Parker A (1980) Degenerative myelopathy in a cat *JAVMA* 176: 62-64.

Ruax CG, Coates JR, March PA, Williams DA (2003) Analysis of oligoclonal banding in CSF and serum from dogs with degenerative myelopathy (abs) *Journal Vet Int Med* 17:401-402.

Summers BA, Cumming JF, daLahunta A (1995) Degenerative diseases of the central nervous system. In: *Veterinary Neuropathology – Mosby, St Louis (USA)* 319-321

Waxman FJ, Clemmons RM, Johnson G et al. (1980a) Progressive myelopathy in older German Shepherd dogs. I. Depressed response to thymus-dependent mitogens *J Immunol* 124: 1209-1215.

Waxman FJ, Clemmons RM, Hinrichs DJ. (1980b) Progressive myelopathy in older German Shepherd dogs. II. Presence of circulating suppressor cells. *J Immunol* 124: 1216-1222.

Williams D, Batt R, Sharp N (1984) Degenerative myelopathy in German Shepherd dogs: an association with mucosal biochemical changes and bacterial overgrowth in the small intestine. *Cli Sci* 66:25.

Williams D, Primack C, Baughan J. (1985) Tocopherol (Vitamin E) status in canine degenerative myelopathy, In: *Proceedings of the 3 rd Annu Meet Vet Med Forum, Am Coll Vet Int Med* . 154