# Rassegna di 2010 Medicina Felina



Associazione

taliana

Veterinari

PAtologia

FElina

# In questo numero:

Management dell'ipertensione felina

La thelaziosi oculare nel gatto: aspetti epidemiologici, clinici e terapeutici

Valutazione dell'espressione delle molecole di segnale cellulare PTEN, PI3K e NFKB quali indicatori di pathways implicati nella genesi del fibrosarcoma felino postvaccinale

La gestione del dolore nel gatto



# **AIVPAFE**

# Sommario

# **RASSEGNA DI MEDICINA FELINA**

Direttore Responsabile Raffaella Bestonso

Direttore scientifico

Fausto Quintavalla

Progetto Grafico

Fabrizio Calzetti

Fotocomp. impaginazione

EDITION 2001

Stampa

Stamperia S.c.r.l.

Pubblicità

Fabrizio Calzetti

Tel. 0521/657969 Cell. 339/2373530

# **AIVPAFE**

Associazione Italiana Veterinari Patologia **Felina** 

affiliata a:

**AIVPA** 

Associazione Italiana Veterinari

Piccoli Animali

**ESFM** 

Europen Society of Feline Medicine

Feline Veterinary Federation

# Comitato scientifico:

Alfredo Buonaccorsi

Facoltà di Medicina Veterinaria di Pisa

Maurizio Del Bue

Facoltà di Medicina Veterinaria di Parma

Franco Guarda

Facoltà di Medicina Veterinaria di Torino

Lorenzo Masetti

Facoltà di Medicina Veterinaria di Bologna

Maria Grazia Pennisi

Facoltà di Medicina Veterinaria di Messina

Stefano Romagnoli

Facoltà di Medicina Veterinaria di Padova

Giuliano Zaghini

Facoltà di Medicina Veterinaria di Bologna

Giuseppe Zannetti

Facoltà di Medicina Veterinaria di Parma

Tutti i diritti di proprietà letteraria e scientifica sono riservati.

Manoscritti, fotografie ed elaborati originali, anche se non pubblicati, non saranno restituiti.

**Editoriale** 

Cari colleghi

Sanna N.

Pag.

Lavori originali

Management dell'ipertensione felina

Pag. 7

Quintavalla F., Fusari A., Ubaldi A.



Comunicato stampa

Il dolore negli animali: dalla fisiopatologia ai principi di terapia

Manuguerra B.

Pag. 21

Pag. 23

Pag. 29

La mia tesi

La thelaziosi oculare nel gatto:

Aspetti epidemiologici, clinici e terapeutici

Tosco S.

Valutazione dell'espressione delle molecole di segnale cellulare PTEN, PI3K e NFkB quali indicatori di pathways implicati nella genesi del fibrosarcoma felino postvaccinale

Marzialetti A.

La gestione del dolore nel gatto

Manuguerra B.

Pag. 35

**Manifestazioni** 

Orecchio naso e bocca - Lecce 24 ottobre 2010

Pag. 46

# L'UNICA GAMMA VACCINALE COMPLETA PRIVA DI ADIUVANTI CHE OFFRE:

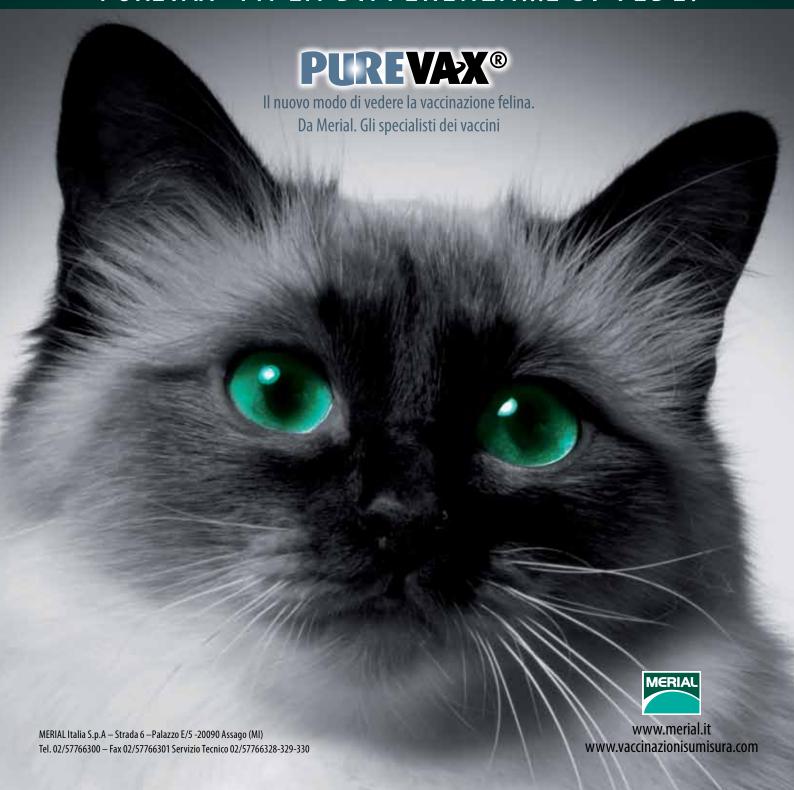
Ceppi di Calicivirus correlati a quelli di campo Valenza FeLV a vettore virale Canarypox

Chlamydia viva attenuata

Flessibilità di gamma per una protezione personalizzata

PUREVAX® RCP • PUREVAX® RCPFeLV • PUREVAX® RCPChFeLV • PUREVAX® FeLV

# PUREVAX® FA LA DIFFERENZA...E SI VEDE!



# **AIVPAFE**

# PRESIDENTE

Dott.ssa Natalia Sanna tel/fax: 081 76 45 695 e-mail: n.sanna@aivpafe.it

VICE PRESIDENTE Prof.ssa Grazia Guidi

tel: 050 22 16 799 fax: 050 22 16 813 e-mail: g.guidi@aivpafe.it

SEGRETARIO Dott. Fabio Spina

tel/fax: 06 52 310 302 e-mail: f.spina@aivpafe.it

TESORIERE Dr.ssa Margherita Calcara

Tel./0445.300 222

CONSIGLIERI Dott.ssa Cristina Bettini

tel: 320 863 1472 e-mail: c.bettini@aivpafe.it

Prof.ssa Maria Grazia Pennisi

tel: 090 35 03 735 fax: 090 35 03 977 e-mail: mg.pennisi@aivpafe.it

Dr. Angelo Troi

tel/fax: 0421 31 22 44 e-mail: a.troi@aivpafe.it

Past President Prof. Francesco Porciello

tel: 075 58 57 610 fax: 075 58 57 613 e-mail: f.porciello@aivpafe.it

Pubblicazione trimestrale

Registrazione presso il Tribunale di Parma n. 20/95 del 30/05/1995.

Tiratura 2000 copie.

Abbonamento annuo: €. 30,00 + IVA Copie arretrate, inclusa spedizione per l'Italia €. 15,00 cad.

La Casa editrice ed il Comitato di Redazione della Rassegna di Medicina Felina non si assumono responsabilità per errori ed omissioni, né per opinioni espresse dagli autori dei testi, sui quali ricade ogni responsabilità di quanto affermato.

SEGRETERIA DELEGATA MEDICINA VIVA Servizio Congressi SpA Via Marchesi 26 D 43126 Parma tel 0521-290191 fax 0521-291314 aivpafe@mvcongressi.it www.aivpafe.it

# **EDITORIALE**



# Cari colleghi,

anche quest' anno AIVPAFE in collaborazione con IAMS premia la migliore tesi sul gatto tra quelle pervenute ed è con molto piacere che noto come questa iniziativa sta riscuotendo sempre più successo, testimoniato dal numero crescente di partecipanti.

L'intento che ci eravamo prefissi era quello di mettere in luce i giovani laureati che rivolgevano il loro interesse professionale sul gatto e vi comunico che questo anno la giuria preposta ha assegnato il "premio AIVPAFE La mia tesi" alla dott.ssa Serena Tosco .

La tesi vincitrice è "La Thelaziosi oculare nel gatto: aspetti epidemiologici, clinici e terapeutici" discussa dalla dott.ssa Serena Tosco presso la Facoltà di Medicina Veterinaria di Torino.

Riporto le sue testuali parole in risposta alla domanda del perché avesse scelto tale argomento: "per poter dare un contributo attivo alla ricerca considerata la mancanza di dati in letteratura riguardo a questo particolare parassita in un paziente così particolare come il gatto, paziente che spesso ci nasconde le patologie! Inoltre desideravo una tesi sperimentale che potesse darmi la possibilità di entrare nel campo della medicina felina, che è la mia passione, senza rinunciare al contatto con la quotidianità dell'ambulatorio e con realtà rurali quasi scomparse."

AIVPAFE augura alla dott.ssa Tosco una lunga e soddisfacente carriera e ringrazia coloro che hanno reso possibile tutto ciò ed in particolar modo il prof. Francesco Porciello, ideatore del premio, il prof. Fausto Quintavalla e la dott.ssa Patrizia Sica.



5 Anno 2010

Gestione nutrizionale dei

# Disturbi Gastrointestinali



# Intestinal per Cuccioli, Cani e Gatti

Diete ad alta digeribilità, con MOS e prebiotici FOS

I batteri intestinali sono importanti nell'eziopatogenesi delle enteropatie croniche.1-3

Gli alimenti Eukanuba Veterinary Diets\* con prebiotici FOS possono migliorare volume e consistenza fecale in cani con disbiosi intestinale.4



- cytokine mRNA, and clinical disease activity in cats with inflammatory bowel disease. Vet Microbiol 2008;128:178-193
  Westermarck E, Skrzypczak T et al. Tylosin-responsive chronic diarrhea in dogs. J Vet Int Med 2005; 19: 177-186
  Simpson KW. Host floral interactions in the gastrointestinal tract. ACVIM Forum Proceedings, Montreal, Canada, 2009: 437-439
  Ruaux CG, Tetrick MA, Steiner JM, and Williams DA. Fecal consistency and volume in dogs with suspected
- small intestinal bacterial overgrowth receiving broad spectrum antibiotic therapy or dietary fructo-oligosaccharide supplementation. J Vet Int Med 2004; 18: 425 [abstract]





# MANAGEMENT DELL'IPERTENSIONE FELINA

# Fausto Quintavalla, Antonella Fusari, Antonio Ubaldi

Dipartimento di Salute Animale Università degli Studi di Parma

# **SUMMARY**

Systemic hypertension refers to the persistent elevation of systemic blood pressure. Feline hypertension is more common in older cats. Kidney failure and hyperthyroidism are generally identified as the two predisposing factors for development of feline hypertension. The etiology and pathogenesis of hypertension in cats is largely unknown. Target organs of hypertension include the brain, the heart and vessels, the kidney and the eye. Therapies for feline hypertension have varied and have not often been systematically evaluated. The underlying disease that caused hypertension to develop must be cured or controlled. Recommendations are frequently based on anecdotal information and theoretical concerns. Therapies that have been employed and reported upon include angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium channel blocker, beta-blockers, diuretics, and diet.

**Key words**: cats, systemic hypertension, therapy

# **INTRODUZIONE**

L'ipertensione sistemica è un evento relativamente frequente nella popolazione felina geriatrica e può sussistere transitoriamente, in conseguenza di paura o eccitamento, o essere prolungata e patologica. Non a caso i soggetti più esposti ad un evento ipertensivo sono i gatti di oltre 11 anni di età (Tabella 1), a volte con una ridotta concentrazione plasmatica di potassio (Elliott, 2004). Solo l'11-20% dei gatti presenta

una ipertensione idiopatica (Grauer, 2008), a differenza dell'uomo dove la maggioranza dei casi di ipertensione sistemica è considerata idiopatica ("essenziale" o "sine materia"). Nel gatto, una condizione ipertensiva è frequente nelle malattie croniche renali (19-65% dei casi), con o senza proteinuria, e nell'ipertiroidismo (40-60%), dove spesso si associa una ipertrofia ventricolare sinistra (Grauer, 2008). Uno stato ipertensivo può anche essere la conseguenza diretta di una progressiva rigidità arteriosa correlata all'età.

Gruppi di età (anni)	N° gatti	mmHg sistolica	mmHg diastolica	mmHg media
2.2-3.8	16	137.3	102.5	114.5
4.0-5.2	12	151.3	122.7	132.1
9.0-13.7	28	157.0	124.2	135.6

Tabella 1: Variazioni della pressione ematica nel gatto in rapporto all'età (da Lawler e coll., 1995 *modificata*)

Nel gatto è possibile rilevare una risposta ipertensiva sistemica, in percentuale decisamente inferiore (e comunque non sempre ben documentata), anche in presenza di anemia, iperadrenocorticismo, iperaldosteronismo, diabete mellito, feocromocitoma, acromegalia. Si può riscontrare una ipertensione sistemica anche in conseguenza di eventi traumatici con insorgenza di edema cerebrale, come pure nelle situazioni cliniche caratterizzate da

intenso dolore. In rare circostanze la viscosità ematica può aumentare fino ad indurre ipertensione. Questo può verificarsi in caso di gammopatie (ehrlichiosi, mieloma multiplo) o policitemia (Carr, 2008). In corso di anestesia la stimolazione del SNS determina un improvviso stato ipertensivo (Egger, 2008). A differenza dell'uomo e del cane, l'obesità felina non sempre determina un innalzamento pressorio. Per contro, diversi gatti apparentemente normotesi, a seguito della somministrazione di farmaci (fluidoterapia, steroidi,

eritropoietina o di principi attivi vasocostrittori) presentano ipertensione sistemica o localizzata.

2aia.

L'ipertensione è una condizione che

compromette diversi organi vulnerabili, in particolare quelli che hanno un abbondante presenza di arterie e arteriole, come l'occhio (circa il 60% dei gatti ipertesi presenta retinopatia/coroidopatia ipertensiva), il cervello ed il sistema nervoso, il cuore ed i vasi ematici (il coinvolgimento delle coronarie nel gatto è raro, così come una insufficienza cardiaca cronica), ed i reni, quindi deve essere presa in considerazione nella diagnosi differenziale e sarà

CATEGORIA DI RISCHIO	SISTOLICA	DIASTOLICA	RISCHIO DI DANNO
	(mmHg)	(mmHg)	D'ORGANO
I (normale) II (pre-ipertensivo) III (stadio I ipertensione) IV (stadio II ipertensione)	<150	<95	Minimo
	150-159	95-99	Aumentato (borderline)
	160-179	100-119	Significativo
	≥180	≥120	Elevato

Tabella 2: Rischio di lesione d'organo e dello sviluppo di ipertensione (ACVIM Hypertension Consensus Statement)



imperativo intervenire in maniera adeguata e tempestiva se si vuole ridurre il rischio di danno d'organo (Tabella 2).

# TERAPIA ANTI-IPERTENSIVA

Il trattamento anti-ipertensivo dovrebbe essere riservato solamente a quei pazienti che presentano un reale innalzamento pressorio o che presentano manifestazioni cliniche imputabili ad uno stato ipertensivo. Di solito è preferibile sottoporre a terapia quei soggetti con pressione ematica sistolica >200 mmHg o diastolica >120 mmHg. Chiaramente previa stabilizzazione della eventuale patologia sottostante.

In tale ottica è importante che il clinico, indipendentemente dal motivo per cui viene sottoposto il paziente alla visita, riporti routinariamente i valori pressori sulla cartella clinica, al pari di quanto viene fatto ambulatorialmente nell'uomo oppure nel cane con l'albumina sierica per la valutazione della speranza di vita. Ciò potrebbe permettere di rilevare alterazioni della pressione sistemica in altre condizioni patologiche feline, come per esempio nell'epatopatia colestatica cronica e nel diabete mellito, al pari di quanto documentato in medicina umana (Huet e coll., 2008), ma anche di identificare dal punto di vista prognostico quei soggetti che sono nello stadio di pre-ipertensione. Il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa consente inoltre di valutarne il ritmo circadiano, e non sarebbe azzardato impostare la terapia antiipertensiva cercando di "restaurare" il fisiologico ritmo circadiano della pressione arteriosa del soggetto.

L'obiettivo della terapia anti-ipertensiva è quello di agire riducendo la gittata cardiaca o le resistenze periferiche totali, od entrambe. In pratica l'approccio terapeutico prevede una terapia dietetica ed una farmacologia, che andranno gestiti con aggiustamenti dei dosaggi o modificazioni dei protocolli terapeutici in base alla risposta clinica. In linea generale questi aggiustamenti devono essere presi in considerazione ogni 7-14 giorni. Logicamente, se si è di fronte ad una situazione ipertensiva grave, il monitoraggio terapeutico dovrà essere effettuato molto più frequentemente. La durata della terapia varia in base della condizione patologica primaria, pertanto in alcuni casi sarà protratto per tutta la vita del paziente o quantomeno per diversi mesi. Va da se che differenti classi di farmaci antiipertensivi possono esplicare diversi effetti sulla morfologia dell'onda pulsatoria e sui parametri emodinamici centrali, nonostante esplichino effetti simili sulla pressione rilevata. Un discorso a parte merita il trattamento anti-ipertensivo in condizioni di emergenza.

# Terapia dietetica

Per quanto concerne il ruolo della dieta nel gatto iperteso sono disponibili pochi dati in bibliografia. Spesso vengono estrapolati aneddoticamente da quanto riportato nell'uomo. In bibliografia, in un gatto, è stato ricondotto un caso di ipertensione idiopatica con retinopatia ipertensiva secondaria ad una dieta ad elevato apporto di sale (Turner e coll., 1990).

Il principio di fornire diete a basso contenuto di sodio può valere anche per i felini, anche se è risaputo che gli alimenti per questi animali sono maggiormente ricchi di cloruro di sodio rispetto a quelli per i cani, inoltre è riconosciuto il potenziale beneficio fornito dalle diete ricche di sodio nel management della malattie delle basse vie urinarie. Diete contenenti elevate quantità di sale (1,11% di sodio e 1,78% di cloro), sommini-

strate per 6 mesi a gatti dell'età media di 7 anni, non determinano modificazioni della pressione ematica sistolica (Xu e coll., 2009). Cowgill (2008) invece riporta che la somministrazione di una dieta ad elevato contenuto di sodio (1,3% di sale) per 4 settimane produce un innalzamento statisticamente significativo del 4-7% della pressione ematica sistolica, diastolica e media, paragonata con quella di gatti alimentati con una dieta a basso contenuto di sodio (0,22%).

Non è tuttavia sufficiente modificare la dieta, occorre anche intervenire sulla sedentarietà, tipica di molti gatti, specialmente anziani. Una ridotta attività fisica è strettamente connessa con un eccessivo accrescimento ponderale. Non a caso nell'uomo la riduzione del peso, ottenuto migliorando lo stile di vita, si accompagna ad una riduzione della pressione arteriosa in misura di 1 mmHg per ogni kg di peso perduto.

Soprappeso/obesità e pressione arteriosa vanno di pari passo, anche fin dalla più giovane età. I meccanismi attraverso i quali il soprappeso induce l'aumento della pressione arteriosa non sono ancora completamente chiariti, ma sicuramente sono coinvolti molteplici fattori umorali (insulina, catecolamine, angiotensina, adipochina) che convergono tutti ad aumentare il patrimonio sodico corporeo e le resistenze arteriolari periferiche.

La cellula adiposa si comporta come una vera e propria cellula endocrina. Studi recenti indicano che la leptinoresistenza (la leptina è un ormone di produzione adipocitaria) preserverebbe l'iperattivazione del sistema nervoso simpatico in sede renale. L'aumentato tono adrenergico in sede renale determinerebbe una aumentata secrezione di renina che, a sua volta, innescherebbe l'attivazione dell'angiotensina e dell'aldosterone con conseguente rialzo

Diuretici: clorotiazide idroclorotiazide furosemide	20-40 mg/kg/12-24 h PO	
clorotiazide idroclorotiazide	20-40 mg/kg/12-24 h PO	
idroclorotiazide		I diuretici tiazidici alterano i fabbisogni
	2-4 mg/kg/12-24 h PO	di insulina. Monitorare la kaliemia.
furosomido	2 4 mg/ kg/ 12 24 m 10	di ilisolilia. Molillordre la kallerilia.
	1-2 mg/kg/12-48 h PO	Con dosi elevate (10 volte la
Torosciniae	1 2 mg/ kg/ 12 40 m 10	dose terapeutica) si può verificare
		irrequietezza ed ototossicità
spironolattone	1-2 mg/kg/12 h PO	irrequielezza ea ololossicila
tiamterene	1-2 mg/kg/12 h PO	
numerene	1 2 1119/ kg/ 12 1110	
α-bloccanti:		
prazosin	0.5.2.0 mg/ggHg/9.12 h PO	Trova impiego anche nella terapia
prazosin	0,5-2,0 mg/gatto/8-12 h PO	dell'ostruzione funzionale dell'uretra.
	0,25-0,5 mg/gatto/24 h PO	dell'ostruzione funzionale dell'urefra.
fenossibenzamina	0.5 / /0.101	Lief Land and American
renossibenzamina	2,5 mg/gatto/8-12 h aumentando di 2,5	Utile nel trattamento pre-operatorio
	mg fino ad un massimo di 10 mg/gatto/12	dell'ipertensione da feocromocitoma.
	h PO	Trova utilizzo anche nell'incontinenza
		urinaria da occlusione funzionale
		dell'uretra
β-bloccanti:		
propranololo	0,4-1,2 mg/kg/8-12 h PO; 0,2-1,0 mg/	Non sembra essere efficace
	kg/8-12 h PO; 2,5-5,0 mg/gatto/8-12 h	nell'ipertensione felina; attenzione nei
	PO;	soggetti asmatici; sperimentalmente ha
	0,1 mg/gatto EV lentamente; 0,02-0,06	causato lesioni esofagee.
	mg/kg/2-3 volte al dì EV	J
	9, 9, 4 4 4 4	
atenololo	6,25 mg/gatto/24 h PO (dose iniziale);	Antagonista beta-1 selettivo;
	0,25-2,0 mg/kg/2-3 volte al dì PO	controlla la tachicardia; utile
	0,20 2,0 mg, kg, 2 0 volic ai ai i 0	nell'ipertiroidismo; uso limitato
		nell'ipertensione
		Their iperiorisione
metoprololo	2-15 mg/gatto/8 h PO	Prestare attenzione nei pazienti diabetio
	2 13 mg, gano, 3 m 3	per le interferenze sulla glicemia
		per le linerer en 20 come gironina
Bloccanti canali del calcio:		
	1.75.0 / // /0.10 / DO 1.0.0 5 /	
diltiazem	1,75-2,4 mg/kg/8-12 h PO; 1,0-2,5 mg/	Biodisponibilità del 50-80% con emivita
	kg/24 h PO;	di circa 2-4 ore
	7,5 mg/gatto/3 volte al dì PO	a. a. a. a.
I le e	0.0/05 / " /0.41 PO / 51 )	
amlodipina	0,0625 mg/gatto/24 h PO (<5 kg);	Riduce la proteinuria; ben tollerata
	0,125-0,2 mg/kg/24 h PO (>5 kg)	
Vasodilatatori:		
benazepril	0,25-0,5 mg/kg/24 h PO	Riducono la proteinuria; rallentano la
enalapr <sup>'</sup> il	0,25-0,5 mg/kg/12-24 h PO	progressione della malattia renale; sono
lisinopril	0,25-0,5 mg/kg/24 h PO	ben tollerati. A volte sangue nelle feci
ramipril	0,125 mg/kg/24 h PO	con benazepril.
таттртт	0,120 mg/ kg/ 24 m l 0	Metabolismo epatico per ramipril.
idralazina	0,5 mg/kg/12 h PO; 0,25-2,0 mg/kg/12	Induce l'insorgenza di vomito e
MICHAELING	h PO	anoressia
sodio nitroprussiato	2,5-15 μg/kg/min EV;1-3 μg/kg/min EV in	
(nitroprussiato sodico)	infusione continua; 0,5-1 µg/kg/min EV	L'inoculazione extravasale è istolesiva
(ilinoprossialo sodico)	miosione commod, 0,5-1 pg/ kg/mm EV	
Attivi sul SNC:		
acepromazina	1,1-2,2 mg/kg/12 h PO; 0,5-2 mg/kg/8	Può colorare le urine di rosa-marrone
•	h PO	



pressorio (Cesareo e coll., 2007).

# Terapia farmacologia

Il trattamento medico dell'ipertensione felina è stato inizialmente estrapolato dai protocolli impiegati in medicina umana per poi essere successivamente adattato alla specie animale.

La scelta farmacologia risulta essere relativamente ampia (Tabella 3). Gli agenti anti-ipertensivi più frequentemente raccomandati sono i vasodilatori, specialmente nelle situazioni che vedono associata una insufficienza renale, per gli effetti dilatatori sulle arteriole intrarenali. Due classi di agenti hanno evidenziato effetti renoprotettivi nei roditori e nell'uomo: agenti che interferiscono con l'asse renina-angiotensinaaldosterone (per esempio inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o ACE-inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina o ARBs, e gli antagonisti dei recettori dell'aldosterone) ed i bloccanti dei canali del calcio o CCBs.

Gli ACE-inibitori e gli ARBs inibiscono la formazione di angiotensina Il o le sue azioni, dilatando le arteriole efferenti. Inoltre interferiscono con gli effetti profibrotici del sistema intrarenale renina-angiotensina. Gli antagonisti dei recettori dell'aldosterone hanno un simile effetto renoprotettivo tramite il blocco degli effetti profibrotici dell'aldosterone. Nonostante i vasodilatatori siano ritenuti farmaci di prima scelta, gli ACE-inibitori nel gatto iperteso hanno una efficacia limitata in quanto 1) RAAS non sembra significativamente elevato nella malattia cronica renale o nell'ipertiroidismo, 2) i gatti rispondono generalmente poco alle proprietà vasoattive degli ACEinibitori rispetto all'uomo (Green, 2008). Pertanto questi farmaci non vengono prescritti per il loro ruolo sul sistema renina-angiotensinaaldosterone, ma per l'azione renoprotettrice. Syme e coll. (2006) hanno dimostrato che la riduzione della proteinuria nei gatti con insufficienza renale cronica ipertensiva è il miglior indice di renoprotezione disponibile. Inoltre gli ACE-inibitori sono indicati nelle situazioni di danno renale in quanto presentano una escrezione prevalentemente biliare. Gli ACE-inibitori hanno un significativo effetto antiossidante che può essere importante nel trattamento dei pazienti anziani con ipertensione (Kedziora-Kornatowska e coll., 2006). La scelta ricade preferibilmente su enalapril o benazepril. L'enalapril, alla dose di 0,5 mg/ kg/24 ore, riduce progressivamente la pressione sistolica, diastolica e la pressione arteriosa media ed aumenta di ora in ora la frequenza cardiaca. La pressione arteriosa media ritorna poi ai valori basali approssimativamente in 17 ore dalla post-somministrazione. La funzione renale non viene sfavorevolmente coinvolta dalla terapia con enalapril (Miller e coll., 1998).

Morar e coll. (2009) hanno utilizzato il benazepril in gatti con insufficienza renale cronica alla dose iniziale di 0,25 mg/kg/die PO la prima settimana, poi alla dose di 0,5 mg/kg/die per complessive 12 settimane. Gli Autori riportano che in quarta settimana la pressione sistolica, diastolica, l'arteriosa media e la proteinuria erano tutti significativamente più bassi dei valori iniziali. Il benazepril non ha influenzato in maniera significativa i parametri

biochimico-clinici di funzionalità renale.

Recentemente Van Israel e coll. (2009) hanno valutato l'impiego del ramipril (0,125 mg/kg una volta al giorno) in monoterapia nei gatti ipertesi, dimostrandone la tollerabilità e l'efficacia nel ridurre la pressione ematica sistolica.

I bloccanti dei canali del calcio (CCBs) sono classificati in tre gruppi (Tabella 4), anche se alcuni Autori preferiscono suddividerli in diidropiridine e non-diidropiridine in base al sito d'azione. Le diidropiridine agiscono primariamente sulla vascolatura, le altre presentano sia effetti vascolari sia cardiaci (Cook e Snyder, 1998). Sembrerebbe inoltre che i CCBs possono intervenire sulla disfunzione delle cellule endoteliali modificandone la sintesi e la disponibilità dell'ossido nitrico (Jepson, 2007). I CCBs attualmente impiegati in Medicina Veterinaria sono specifici per i canali tipo-L, quelli che si trovano in elevata concentrazione negli atri, vasi ematici e muscolo scheletrico.

L'amlodipina besilato è una diidropiridina di seconda generazione a lunga durata d'azione, impiegata in monoterapia nel gatto iperteso come farmaco di scelta alla dose di 0,625 mg ogni 24 ore *per os* (nei gatti di peso superiore ai 4 kg può essere richiesta una dose di 1,25 mg). Snyder (1998) riporta che il dosaggio ideale nei gatti ipertesi è di 0,18±0,03 mg/kg. Come gli altri bloccanti dei canali del calcio, l'amlodipina agisce rilassando la musco-

> latura liscia della parete arteriosa, facendo calare la resistenza periferica e quindi la pressione ematica. Inoltre l'amlodipina dilata di preferenza le arteriole afferenti ed interferisce con l'aggiustamento di autoregolazione della pressione ca-

Fenilalchilamine	Benzotiazepine	Diidropiridine
Verapamil*	Diltiazem*	Nifedipina
Gallopamil	Clentiazem	Nimodipina Nizoldipina Amlodipina* Isradipina Felodipina

Tabella 4: Bloccanti dei canali del calcio
\*= CCBs maggiormente utilizzati in Medicina Veterinaria

	n	media	25°, 75° percentile
Valore pressorio sistolico al momento della diagnosi	141	195,2	[184, 213.6]
di ipertensione			
Totale numero di visite/gatto	141	7	range: 3-42
Sopravvivenza (giorni)	89	259	range: 18-1584
Follow up dei gatti vivi al termine dello studio (giorni)	52	255	range: 28-1232

Tabella 5: Dati relativi alla sopravvivenza dei gatti con ipertensione sistemica (Jepson e coll., 2007).

pillare glomerulare. In questo modo i gatti ipertesi in regime terapeutico con amlodipina presentano un drastico calo della pressione ematica di 30-70 mmHg. Nel gatto l'effetto di riduzione del valore pressorio si registra entro 4 ore dalla somministrazione orale e perdura per circa 30 ore (Brown, 2009). Jepson e coll. (2007) hanno riportato che il trattamento con amlodipina determina una sopravvivenza media nei gatti ipertesi molto variabile (Tabella 5). Il protocollo terapeutico prevede di ricontrollare il paziente dopo 7 e 14 giorni dall'inizio della terapia. Se dopo questo periodo la pressione ematica sistolica è ancora all'incirca sui 165 mmHg, si può aumentare la dose di amlodipina a 1,25 mg e ricontrollare ancora il paziente dopo 7 e 14 giorni. Di routine è ipotizzabile monitorare questi casi ogni 6 settimane una volta che si sono stabilizzati. Se la pressione sistolica si abbassa al di sotto di 110 mmHg è indicato ridurre la dose (Elliott, 2004).

L'amlodipina è stata impiegata anche per uso trasdermico applicandola nella parte interna della pinna auricolare una volta al giorno ai medesimi dosaggi di quelli utilizzati per la via orale. L'applicazione trasdermica di amlodipina per 7 giorni nei gatti ipertesi ha determinato una sostanziale riduzione della pressione ematica sistolica nonostante una bassa biodisponibilità (31%) rispetto a quella impiegata per via orale (Helms, 2007). L'utilizzo di questa via di somministrazione presenta certamente minori problemi per il cliente (occorre ricordare di far applicare la formulazione in maniera alterna sulle orecchie, prima di procedere alla nuova applicazione rimuovere gli eventuali residui di prodotto, utilizzare sempre i guanti) e per il gatto (minor stress legato alla somministrazione del farmaco) rispetto alla via orale.

L'associazione ACE-inibitore + amlodipina è consigliata nei soggetti con malattia renale cronica (CRD). Brown (2009) riferisce che l'effetto anti-ipertensivo della amlodipina attiverebbe il sistema RAAS ed il SNS. i quali possono contribuire ad una condizione pro-infiammatoria all'interno del parenchima renale. I gatti mediamente azotemici (come nello stadio II e III dell'IRIS) mostrerebbero un significativo aumento del TGF-Beta 1 urinario e della renina, e delle catecolamine plasmatiche qualora ricevono amlodipina. L'associazione farmacologia trova pertanto il suo razionale nei gatti con CRD e ipertensione poiché la proteinuria è la variabile significativamente associata con la sopravvivenza nei gatti ipertesi (Jepson, 2007).

Per quanto riguarda il diltiazem ci sono poche informazioni sulla sua applicazione nello stato ipertensivo del gatto. I gatti, rispetto ai cani presentano una riduzione del metabolismo epatico di primo passaggio con una biodisponibilità del 71% mentre, se si utilizza una formulazione di diltiazem a lento rilascio, questa è del 36%. La concentrazione picco a seguito della somministrazione orale si registra dopo 45±36 minuti, contro i 340±140 minuti della formulazione a lento rilascio. La sua somministrazione per periodi

prolungati (>6 mesi) nei gatti con HCM determina una riduzione dello spessore delle pareti del ventricolo sinistro e del setto, come anche le dimensioni dell'atrio sinistro (Cook e Snyder, 1998).

I beta-bloccanti sono spesso raccomandati in corso di tachicardia e di ipertensione. L'atenololo, un antagonista beta-1 cardioselettivo, trova indicazione nei gatti ipertesi con ipertiroidismo al dosaggio di 6,25 mg due volte al di per bloccare gli effetti cardiovascolari e neuromuscolari dell'ormone tiroideo. L'atenololo andrà somministrato fino al raggiungimento dell'eutiroidismo, ricordandosi che la terapia con beta-bloccanti può compromettere la perfusione renale. L'aggiunta di amlodipina o di un ACE-inibitore può essere necessaria per ridurre la pressione ematica in quanto, come hanno evidenziato Henik e coll. (2008), la somministrazione del solo atenololo come agente antiipertensivo riduce efficacemente la frequenza cardiaca, ma è inefficace nel 70% dei gatti a ridurre la pressione ematica sistemica.

I **diuretici** possono essere utilizzati nel management dell'ipertensione, in particolare nell'ipertensione refrattaria, in associazione con un ACE inibitore e amlodipina (Keene, 2010).

I diuretici dell'ansa (furosemide: 1-2 mg/kg/die per os), così come quelli tiazidici, sono raramente impiegati in corso di ipertensione sistemica nel gatto per la marcata riduzione della kaliemia. Necessiterebbe pertanto un costante monitoraggio plasmatico della concentrazione del potassio e della creatinina, specialmente nei gatti con malattia cronica renale. E' preferibile quindi ricorrere alla somministrazione di spironolattone, un diuretico risparmiatore di potassio antagonista dell'aldosterone. L'aldo-



sterone sembra implicato nella resistenza al trattamento dell'ipertensione con due diversi meccanismi: se presente in eccesso causa sovraccarico intravascolare e intracardiaco; a livelli più bassi contribuisce ad aumentare la resistenza vascolare. Basse dosi di spironolattone possono inoltre migliorare la risposta fisiologica della pompa cardiaca in pazienti con ipertensione resistente.

# Miscellanea

Accanto ai principi attivi sopra riportati, in corso di ipertensione essenziale possono essere associati farmaci coadiuvanti, come gli antiossidanti. Per esempio, la melatonina (N-acetyl-5-methoxytryptamine), somministrata alla dose di 10 mg/kg/die a ratti albini Wistar, protegge nei confronti dei danni tissutali indotti da ipertensione renovascolare e migliora la funzionalità cardiaca, presumibilmente per la sua azione preventiva nei confronti dello stress ossidativo dovuto all'ipertensione (Ersahin e coll., 2009).

In corso di ipertensione l'interesse maggiore è volto alla protezione dell'emuntorio renale. I gatti con malattia cronica renale hanno una ridotta escrezione urinaria di PGI, e TxA, e ciò suggerisce che nelle nefropatie si verifichi una minor produzione di questi prostanoidi (Suemanotham e coll., 2009). I FANS, in particolare il ketoprofene (1 mg/ kg) e non il robenacoxib (1 mg/kg), somministrati 1-2 volte al giorno, sarebbero in grado di ridurre l'attività reninica plasmatica ed il valore di PGE, urinario (Pellihand e Elliott, 2009).

# Le nuove frontiere terapeutiche dell'ipertensione

La ricerca in questi ultimi anni sta focalizzando molti dei suoi interessi sulla ipertensione, specialmente studiando nuovi approcci terapeutici. Gli interessi maggiori logicamente sono indirizzati verso l'uomo, ma ciò non impedisce che da queste ricerche si possano estrapolare eventuali approcci da trasferire in campo felino. I sartani ne sono un esempio. Il candesartan è un potente selettivo antagonista recettoriale AT, ad azione long-acting che nel gatto, alla dose di 3 µg/kg EV, è in grado di bloccare la risposta dell'angiotensina II, III e IV (Champion e Kadowitz, 1997). I sartani sono utilizzati in associazione anche ad altre molecole. Il candesartan per esempio è disponibile in associazione alla idroclorotiazide. L'associazione amlodipina/ valsartan si è dimostrata in grado di ridurre la pressione centrale (sistolica e pulsatoria) in modo più efficace rispetto alla combinazione amlodipina/atenololo. Il Comitato per la valutazione dei Farmaci per Uso Umano (Chmp) dell'Ema ha espresso recentissimamente parere positivo per l'associazione in una unica compressa di telmisartan e amlodipina, dopo che gli studi clinici hanno evidenziato una riduzione significativa dei valori pressori significativamente superiore a quella raggiunta con le rispettive monoterapie. Occorre tuttavia ricordare che negli uomini anziani in trattamento con ACE-inibitori e sartani, l'impiego di trimethoprim e sulfametoxazolo, rispetto ad altri antimicrobici, si associa ad un maggiore incremento del rischio di iperkaliemia.

Un nuovo farmaco appartenente agli antagonisti dell'aldosterone, l'eplerenone, è stato di recente impiegato nell'uomo con iperaldosteronismo al posto dello spironolattone, in quanto quest'ultimo presenta anche affinità per i recettori di androgeni, estrogeni e progesterone e quindi più suscettibile di effetti indesiderati (Schulman, 2010). Sempre in medicina umana si nutrono speranze per un nuovo anti-ipertensivo a duplice azione (LCZ696), capostipite di una nuova classe di farmaci

che inibiscono non solo il recettore dell'angiotensina II ma anche la neprilisina, una peptidasi coinvolta nella regolazione pressoria, con risultati promettenti.

# IL MANAGEMENT DELL'IPERTENSIONE FELINA

Una condizione di ipertensione sistemica non controllata può avere devastanti conseguenze a livello di alcuni organi. I principali organi danneggiati dall'ipertensione sistemica sono gli occhi, i reni, il cuore ed il sistema nervoso centrale. Le manifestazioni oftalmiche sono rappresentate da emorragie retiniche e distacco retinico e ciò può portare ad un repentino disturbo visivo o cecità. L'ipertensione sistemica può sviluppare una ipertensione glomerulare e accelerare la progressione dell'insufficienza renale e spesso complicare l'insufficienza renale acuta e cronica. Il danno cardiaco provocato dalla ipertensione sistemica è l'ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro. Il perdurare di una condizione ipertensiva può sfociare in una ipertrofia delle arterie e può conseguire in debolezza della parete del vaso ematico. I segni a carico del sistema nervoso centrale indotti dalla ipertensione sistemica includono encefalopatia ipertensiva con severa ipertensione, o l'improvvisa insorgenza di manifestazioni neurologiche focali (epilessia, deficit neurologici) conseguenti ad un sanguinamento nel sistema nervoso centrale. L'epistassi può rappresentare anch'essa una sequela dell'ipertensione sistemica.

Quando è indicato il trattamento anti-ipertensivo?

Nei grandi anziani è dibattuto il problema dell'utilità e dell'innocuità della riduzione della pressione arteriosa poiché è notoria la loro fragilità per molteplici cause (Beckett e coll., 2008). Parimenti è ipotizzabile nel gatto. I gatti di età superiore ai 15 anni presentano alterazioni anatomo-funzionali renali (l'incidenza della insufficienza renale cronica è del 30%), cardiache, disturbi cognitivi, ecc. (Adams, 2008). La sopravvivenza media nei gatti anziani ipertesi è di 732 giorni (2 anni) e la risposta alla terapia non sembra tuttavia avere un impatto sul tempo di sopravvivenza (Litmann, 1992; Atkins, 2007). Non solo, le politerapie, comuni nei pazienti anziani, aumentano il rischio di interazioni farmacologiche non prevedibili. Ne potrebbe conseguire, come postulato da Paul Dodley White e ripreso da Kostis (2008), che "nelle situazioni patologiche avanzate, l'ipertensione potrebbe rappresentare un meccanismo compensatorio che non dovrebbe essere manomesso".

Ad eccezione della presenza di un avanzato stato di coroidopatia o encefalopatia ipertensiva, la terapia anti-ipertensiva non è un intervento di emergenza (Brown e coll., 2007). Anzi, nei gatti la terapia farmacologia anti-ipertensiva da sola non è spesso sufficiente in quanto l'ipertensione è ≥80% dei casi secondaria. Per questo, prima di procedere ad istaurare un trattamento anti-ipertensivo, a volte è consigliabile un approfondimento diagnostico supplementare o richiedere un parere da parte di altri esperti.

La terapia farmacologia dovrebbe prevedere una sola somministrazione giornaliera o preferibilmente poche somministrazioni. Ciò è ancor più importante nei gatti anziani in quanto hanno una ridotta tolleranza allo stress, un alterato ciclo sonno/veglia, ridotto senso dell'olfatto, nonché diverse condizioni cliniche che possono interferire sfavorevolmente sulla risposta terapeutica-farmacologica.

Nei pazienti ipertesi il follow-up do-

vrebbe essere effettuato ogni 7-14 giorni, mentre nei gatti con lesioni (segni oculari o neurologici) gravi o rapidamente progressive il paziente andrebbe ricontrollato ogni 1-3 giorni. Una volta stabilizzato il gatto dovrà essere riesaminato mensilmente oppure ogni 4 mesi.

A grandi linee, i gatti con valori pressori <150/95 mmHg sono a minimo rischio di danno d'organo e quindi non è raccomandata la terapia anti-ipertensiva, ma solo il monitoraggio periodico della pressione ematica. Il ricorso alle misure managementali pertanto sarà riservato, in maniera diversa, ai soggetti appartenenti alle categorie II, III e IV:

Categoria II o di lieve ipertensione (pressione ematica > 150/95)

Il trattamento farmacologico non è richiesto di routine ma solo se:

- le misure generali non farmacologiche (gestione nutrizionale volta alla riduzione dell'obesità e della eventuale assunzione di sale) o il trattamento della patologia primaria non permette la riduzione della pressione ematica entro le 4-6 settimane;
- si osserva una progressione dell'ipertensione;
- danno d'organo presente o proba-

Categoria III o di moderata ipertensione (pressione ematica > 160/100) Elevati riscontri di ipertensione nell'arco di pochi giorni. Il trattamento farmacologico, associato alle misure dietetiche specifiche per la patologia primaria, è raccomandato quando:

- il danno d'organo è pre-esistente;
- se il trattamento della patologia primaria non è in grado di ridurre sufficientemente la pressione ematica entro 10-14 giorni.

Categoria IV o di grave ipertensione (pressione ematica >180/120).

Indipendentemente dal fatto che il paziente abbia una ipertensione diastolica-sistolica oppure diastolica o sistolica, è in genere necessario intervenire farmacologicamente immediatamente, monitorando la pressione arteriosa per prevenire l'insorgenza o la progressione del danno d'organo (elevato rischio di coroidopatia ed encefalopatia ipertensiva).

La terapia iniziale dell'ipertensione sfrutterà le dosi più basse di un singolo farmaco (monoterapia) e solo se la riduzione pressoria non è sufficiente si procederà alla associazione con un altro principio attivo appartenente ad un'altra classe farmacologica. Si può aggiungere un terzo farmaco (appartenente sempre ad un'altra classe farmacologica) solo se si registra un insuccesso, ponendo particolare attenzione alle possibili interazioni farmacologiche.

# Proteinuria e ipertensione associata a nefropatia cronica

L'ipertensione sistemica, in relazione alla entità e alla durata dell'innalzamento della pressione ematica, può contribuire alla perdita progressiva dei nefroni causando un danno glomerulare irreversibile tramite l'aumento della pressione intraglomerulare e la glomerulosclerosi.

E' importante monitorare la creatinina e l'urea ematica ed il rapporto PU/CU in tutti i pazienti prima di iniziare la terapia anti-ipertensiva e durante il periodo iniziale del trattamento, soprattutto nei pazienti con disfunzioni renali pre-esistenti. La proteinuria, prima e dopo il trattamento dell'ipertensione, è fortemente associata con la sopravvivenza, ma non la pressione ematica sistolica (Jepson, 2007).

Il management della CRD riconosce alcuni punti cardine rappresentati da: idratazione (determinante per la perfusione tissutale, l'eliminazione dei cataboliti e dell'omeostasi acido-base), controllo del vomito e dell'inappetenza, corretto apporto alimentare ed eliminazione dello



stato ipertensivo.

I gatti con insufficienza renale sono generalmente in uno stato di acidosi metabolica, pertanto è preferibile ricorrere alla somministrazione di fluidi alcalinizzanti. Il vomito e l'inappetenza possono essere controllati con gli antagonisti dei recettori H<sub>2</sub> (famotidina: 0,5 mg/kg PO ogni 24-48 ore oppure ranitidina: 2-3 mg/kg PO ogni 12 ore), utili tra l'altro per il controllo dell'acidosi metabolica, oppure con ciproeptadina (1 mg/gatto PO ogni 12 ore) o mirtazapina (3 mg/gatto PO ogni 72 ore) i quali associano anche un benefico effetto antiemetico (Scherk, 2008).

Il trattamento anti-ipertensivo di solito sfrutta l'amlodipina, ma un antagonista dei canali del calcio da solo può attivare il sistema renina-angiotensina-aldosterone e potenzialmente creare un innalzamento della pressione intraglomerulare tramite una ulteriore vasocostrizione delle arteriole efferenti. La scelta pertanto in questi casi ricade preferibilmente sugli ACE-inibitori, aggiungendo un antagonista dei canali del calcio nei casi in cui l'ipertensione sistemica persiste.

Nella insufficienza renale cronica può essere necessario anche il ricorso ad eritropoietina (75-100 U/kg SC 3 volte alla settimana fino che l'ematocrito ha raggiunto il 35%, poi ridurre la dose a 50-75 U/kg due volte alla settimana) per la correzione dell'anemia quando il valore dell'ematocrito è <20%. Recentemente è stata proposta anche

ERITROPOIETINA (U/settimana)	DARBEPOIETINA (µg/settimana)
<1.500	6,25
1.500-2.499	6,25
2.500-4.999	12,5
5.000-10.999	25
11.000-17.999	40
18.000-33.999	60

Tabella 6: Tabella di conversione del dosaggio totale settimanale tra eritropoietina e darbepoietina (Scherk, 2008)

la darbepoietina (0,45 µg/kg/settimana) per i suoi minori effetti antigenici (Tabella 6).

È importante ricordare che alla perdita della funzionalità renale corrisponderà una riduzione delle escrezione dei farmaci, pertanto è indispensabile aggiustare la dose sulla base del valore della creatinina sierica secondo lo schema seguente (Scherk, 2008), in particolare nei pazienti geriatrici:

impiego è improntato a prevenire l'aumento dei livelli ormonali per la lenta progressione della insufficienza renale cronica e prevenire i segni clinici correlati alla tossicità dell'ormone paratiroideo.

# *Ipertiroidismo*

L'ipertiroidismo è la più frequente endocrinopatia felina (incidenza del 2%) dovuta, in più del 98% dei gatti, ad una iperplasia adenomatosa o

Nuova dose = Vecchia dose x

Livello normale della creatinina sierica

Livello sierico della creatinina del paziente

Livello sierico della creatinina del paziente

Nuovo intervallo = Vecchio intervallo x

Livello normale della creatinina sierica

La dieta dovrà tener conto dell'apporto proteico, fermo restando che la restrizione dietetica delle proteine non interferisce sulla progressione dell'insufficienza renale nel gatto. Più importante è invece la restrizione del fosforo nei pazienti moderatamene azotemici. Per questo si può ricorrere alla somministrazione di idrossido di alluminio (30-90 mg/ kg/die), modulandone la dose in base alla risposta, o ai chelanti del fosforo a base di lantanio. In caso di nefropatia ipertensiva l'assunzione di bicarbonato di sodio per via orale può rappresentare una efficace protezione per il rene, complementare al trattamento anti-ipertensivo. La supplementazione con potassio dovrebbe essere garantita per i gatti con insufficienza renale cronica ed ipokaliemia (potassio gluconato: 2-4 mEq due volte al giorno PO), in particolare una volta corretta l'acidosi. Il ricorso al calcitriolo (si inizia con 2,5-3,5 ng/kg/die PO negli stadi iniziali dell'insufficienza renale e con valori di creatinina sierica di 2-3 mg/ml; i soggetti con valori di creatininemia > 3 mg/dl e di fosforemia <6 mg/dl la dose è di 3,5 ng/ kg/die) è ancora controverso. Il suo

adenoma tiroideo. I gatti affetti da ipertiroidismo spesso manifestano insufficienza renale cronica ed anche ipertrofia ventricolare sinistra (Carr, 2006; Graves, 2009).

La pressione ematica, nel 5-22% dei gatti ipertiroidei, presenta valori medi compresi tra 140 e 186 mmHg (Morrow e coll., 2009).

Numerosi farmaci possono essere impiegati nel management dell'ipertiroidismo (Tabella 7), ma il trattamento di scelta nel gatto si basa sulla somministrazione di carbimazolo o metimazolo, oppure sulla tiroidectomia.

Il metimazolo deve essere somministrato per almeno 30 giorni. Poiché l'emivita del T₁ nel gatto è inferiore alle 8 ore, è consigliabile fare un "recheck" una settimana dopo l'inizio del protocollo terapeutico prima di procedere ad una eventuale innalzamento della dose. Il metimazolo può sviluppare effetti collaterali (vomito, epatopatia, leucopenia, discrasia ematica, escoriazioni facciali) e quindi è consigliabile controllare il paziente ogni 2 settimane. Il metimazolo è disponibile anche in PLO gel (pleuronic lecithin organogel) per uso transdermico. La dose

FARMACI	DOSAGGIO	AVVERTENZE
Sodio o Calcio Ipodate	30 mg/kg/die suddiviso in due somministrazioni	Prodotto impiegato come mezzo di contrasto per la colecistografia. Efficace ma non ancora sufficientemente valutato nel gatto
Propiltiouracile 2,5 mg/kg in 2 somministrazioni giornaliere		Complicazioni epatiche. Non raccomandato per terapie prolungate
Ioduro	lodio: 30-100 mg/die (1-2 volte al giorno) per 10-14 giorni. Soluzione di Lugol (5 g di iodio con 10 g di ioduro di potassio ogni 100 ml di soluzione, cedendo circa 6 mg di iodio per goccia): 21,25 mg 3 volte al dì per 10 giorni	Riduce la sintesi dell'ormone tiroideo (Wolff-Chaikoff effect). La soluzione di Lugol ha un sapore metallico che induce scialorrea e disoressia in alcuni gatti. Da non utilizzare come singola terapia. Preferibile associarlo a metimazolo, carbimazolo o propranololo
Carbimazolo	15 mg/die suddiviso in 2-3 somministrazioni, per 2 settimane	Rapidamente convertito in metimazolo. A volte vomito (10%), leucopenia, linfocitosi (5%)
Metimazolo (tiamazolo)  10-15 mg/die suddiviso in 2-3 giorno per 2-3 settimane		Il 15% dei gatti trattati presenta reazioni avverse: vomito con o senza anoressia, depressione. Il 16% di questi presenta anomalie ematologiche: eosinofilia, linfocitosi, leucopenia

Tabella 7: Dosaggi e avvertenze dei più comuni farmaci utilizzati nel management dell'ipertiroidismo felino

iniziale è di 2,5 mg una volta al giorno fino a 10 mg due volte al dì (Graves, 2010). Non sempre però il metimazolo in questa formulazione è ben assorbito dal gatto (Papich, 2004).

Nel controllo dell'ipertensione in presenza di ipertiroidismo, per controvertire gli effetti del T<sub>3</sub> sui recettori beta, si preferisce ricorrere ai farmaci beta-bloccanti, come l'atenonolo. Se non si ottiene nessun beneficio, si può aggiungere enalapril (Atkins, 2007).

Alcuni gatti, tuttavia, diventano o restano ipertesi dopo che si è trattata efficacemente questa disendocrinopatia. La prevalenza di un grave stato ipertensivo è dell'ordine di circa il 20% dopo 6 mesi di trattamento (Morrow e coll., 2009).

# Iperaldosteronismo primario

L'iperaldosteronismo, noto anche come Conn's disease o PHA, è una patologia scarsamente diagnosticata nel gatto, probabilmente per la mancata applicazione di uno screening diagnostico sistematico: l'aldosterone non è misurato di routine in tutti i casi di ipertensione (Schulman, 2010). L'aumentata concentrazione di aldosterone determina una ritenzione di sodio e acqua nei tubuli distali e dotti collettori dei reni, inducendo anche vasocostrizione e un aumento della resistenza vascolare periferica. I segni tipici dell'iperaldosteronismo primario sono l'ipertensione sistemica, l'ipokaliemia e l'acidosi metabolica.

La maggioranza dei gatti con iperaldosteronismo primario presentano un carcinoma unilaterale surrenalico, e in minor misura adenoma o iperplasia che, clinicamente, si manifesta con affaticamento associato a ventroflessione cervicale, midriasi, e cecità per una retinopatia ipertensiva. Alcuni gatti presentano anche poliuria/polidipsia.

Il trattamento iniziale dovrebbe essere diretto ad alleviare l'ipertensione e l'ipokaliemia utilizzando un antagonista dell'adosterone (spironolattone 1 mg/kg ogni 12 ore PO) e un bloccante dei canali del calcio (amlodipina besilato), oltre a richie-

dere una integrazione con potassio. Successivamente l'adrenalectomia è il trattamento di scelta per quegli animali che non presentano metastasi tumorali (Reusch e coll., 2010).

# Insufficienza cardiaca e alterazioni vascolari

L'ipertensione determina un incremento del lavoro del cuore ed un'aumentata richiesta di ossigeno da parte del miocardio, fino a determinare una ipertrofia ventricolare sinistra, ischemia miocardica e aritmie cardiache (Egger, 2008).

L'ipertensione è la più comune causa di insufficienza cardiaca nell'uomo (64%), mentre non lo si può dire nei gatti ipertesi (<2%), dove invece l'insufficienza cardiaca è associata ad una insufficienza aortica (Atkins, 2007, Green, 2008).

L'ipertensione nell'anziano determina una modificazione della risposta vascolare con ipertrofia della muscolatura liscia arteriosa dei piccoli e grandi vasi e con una riduzione dello stress della parete ("adattativa"). Dopo anni di una ciclica ten-



sione stressante, la risposta diventa "disadattativa" con attenuazione della portata delle arterie ed eventuale rottura delle molecole di elastina. Lo stress della parete è innalzato dalla legge di Laplace, la quale promuove un ulteriore stress sulla elastina, innalzamento della pressione ematica sistolica e della pressione arteriosa differenziale. In aggiunta alle modificazioni anatomiche, l'alterazione vasale diventa più responsiva alle forze vasocostrittive e meno responsiva alle forze vasodilatatorie. Dopo un iniziale periodo di rimodellamento e di ipertrofia eccentrica, il carico pressorio ventricolare sinistro risponde con una ipertrofia concentrica, cioè minimizzando lo stress della parete e, precocemente nel corso della malattia, fornendo performances normali o abnormi.

Nei gatti è stata riportata l'ipertrofia delle arteriole coronariche conseguente all'aumentato tono arteriolare e all'aumentata resistenza vascolare coronarica indotta dall'attivazione del RAAS (Littmann, 1992).

La terapia da mettere in atto deve essere ragionata sul singolo individuo e si baserà su diversi principi attivi utilizzati per il controllo della ipertensione.

# *Iperadrenocorticismo*

L'iperadrenocorticismo è raro nel gatto e di conseguenza non è ancora noto se si verifica regolarmente ipertensione in corso di questa endocrinopatia. L'approccio terapeutico si basa principalmente sulla adrenalectomia bilaterale poiché nel gatto gli interventi farmacologici hanno spesso scarso successo. Nel gatto sono riportati pochi studi sulla reale efficacia del trilostano (30 mg/gatto/24 ore).

# **Feocromocitoma**

Il feocromocitoma è un tumore neuroendocrino secernente catecolamine (epinefrina), in particolare dalle cellule cromaffini della midollare surrenalica, raro nella popolazione felina. L'ipertensione che si osserva in corso di questa neoplasia è principalmente la conseguenza di una eccessiva stimolazione dei recettori  $\alpha_1$  e  $\beta_1$ . La diagnosi può essere difficoltosa e richiedere un approfondimento tramite la diagnostica per immagini e la misurazione delle metanefrine urinarie. Anche in questo caso l'adrenalectomia costituisce il trattamento di scelta (Reusch e coll., 2010).

# Diabete mellito

Informazioni sulla pressione ematica nei gatti diabetici sono scarse, anzi si è sempre più convinti che nei gatti diabetici non ci sia ipertensione (Carr, 2006; Reusch e coll., 2010). L'evento ipertensivo potrebbe essere riscontrato nei gatti acromegalici, che spesso presentano concomitantemente un diabete mellito insulinoresistente (Rossmeisi, 2008). In questi casi si dovrebbe ricorrere alla irradiazione della pituitaria.

# Encefalopatia ipertensiva

L'encefalopatia ipertensiva è una sindrome neurologica acuta scatenata da un repentino innalzamento della pressione ematica arteriosa sistemica. Nei gatti è un evento documentato in quei soggetti con ipertensione e danno renale cronico o a seguito di trapianto renale. Si verifica quando la pressione ematica eccede il limite massimo di autoregolazione vascolare cerebrale (generalmente >220 mmHg di pressione sistolica) e le forze sovradistensive delle arteriole cerebrali (Rossmeisi, 2008). Nel gatto anche la malattia vestibolare centrale può riconoscere come evento scatenante uno stato ipertensivo (Platt, 2008).

Brown (2007) riferisce che i segni clinici sviluppati dai gatti con encefalopatia ipertensiva a seguito di riduzione della massa renale sono: atassia, letargia, stupore, convulsioni, coma, cecità, polifagia, vocalizzazioni anomale, fotofobia, frequenti ammiccamenti, premere la testa contro ostacoli e rigidità degli estensori. I segni clinici possono subire un rapido peggioramento se si verifica una emorragia acuta o edema. I segni macroscopici e microscopici delle lesioni cerebrali evidenziano un edema interstiziale, più marcato quando si seziona il cervello longitudinalmente.

L'encefalopatia ipertensiva è considerata una emergenza medica. Occorre utilizzare agenti anti-ipertensivi a rapida azione per ridurre la pressione arteriosa sistolica a valori di 120-150 mmHg. La scelta ricade sulla idralazina (0,2 mg/kg EV o IM, ripetuta se necessario ogni 2 ore) come agente per uso parenterale, e l'amlodipina (alla dose di 0,1-0,25 mg/kg ogni 24 h) per os. Lo status neurologico generalmente migliora entro le 6 ore dalla riduzione della pressione ematica se l'edema è l'anomalia intracranica primaria (Brown, 2007). Tuttavia gli animali con manifestazioni neurologiche centrali derivanti dal sanguinamento indotto dall'ipertensione hanno esiti molto variabili (Keene, 2010).

# Ipertensione oculare

Le lesioni oculari sono le più comuni complicazioni che si verificano in corso di ipertensione sistemica e possono essere presenti alla comparsa di uno stato ipertensivo o verificarsi diversi mesi più tardi. La loro frequenza aumenta con l'età e con la pressione ematica, in particolare quando la pressione sistolica >168 mmHg. I segni clinici, nella loro drammaticità, sono caratterizzati da cecità improvvisa, pupille dilatate o emorragia intraoculare (ifema o emorragia retinica/vitrea), generalmente riferiti come retinopatia ipertensiva. Molti studi hanno evidenziato che le modificazioni indotte dallo stato ipertensivo si verificano più precocemente e più frequentemente a carico della coroide che della retina (Dietrich, 2007). Con la riduzione della pressione ematica, si osserva nel corso del tempo il riattacco della retina e la risoluzione delle emorragie retiniche. Il riattacco può avvenire entro una settimana dall'istituzione del trattamento, mentre le emorragie retiniche si risolvono in diverse settimane o mesi. Il trattamento topico oculare non sempre è necessario, a meno che sia stato diagnosticato ifema in associazione con uveite o glaucoma secondario. L'uveite con ifema richiede un trattamento con corticosteroidei topici (prednisolone acetato 1% ogni 6-8 ore) e midriatici (atropina 1% ogni 12 ore). Il glaucoma secondario ad ifema necessita un trattamento topico ed eventualmente sistemico antiglaucomatoso. Il trattamento di scelta nei gatti prevede la somministrazione topica di inibitori dell'anidrasi carbonica (dorzolamide 2% ogni 8 ore) in associazione a corticosteroidi. Gli inibitori della anidrasi carbonica per uso orale (metazolamide: 1-2 mg/kg 2 volte al giorno) nel gatto devono essere impiegati con cautela se la pressione intraoculare è molto elevata. Vale la pena ricordare che nel gatto la somministrazione topica di steroidi per uso oftalmico determina un innalzamento della IOP che si diversifica in base allo steroide applicato (desametasone 0,1%>prednisolone acetato 1,0%>rimexolone 1,0%>loteprednol etabonato 1,0%>fluorometolone 0,25%) (Bhattacherjee e coll., 1999).

ı	perten	sione	gestio	nale
	•		•	

Nel gatto mancano dati relativi alla ipertensione gestionale, l'ipertensione che si manifesta nella donna nell'ultimo terzo di gravidanza o subito dopo il

TIPO DI FLUIDO	DOSE
Soluzione Ringer lattato, Soluzione salina	45-60 ml/kg/h EV
Destrano	10-20 ml/kg ad effetto EV 4-6 ml/kg EV in bolo
Soluzione salina al 7%	4-6 ml/kg EV in bolo
Plasma	10-15 ml/kg EV
Ossiglobina	30 ml/kg EV
pRBC, sangue intero	10-20 ml/kg EV

Tabella 8: Tipi di fluidi e loro dosaggi da utilizzare in corso di ipotensione nel gatto (da Marks, 2007, *modificato*)

parto. E' un problema che coinvolge una unità fisiologicamente complessa, quella materno-fetale, caratterizzata da una elevata suscettibilità agli insulti sia emodinamici che farmacologici. Qualora una gatta ipertesa risultasse gravida il trattamento sarà riservato solo ai casi con severa ipertensione, evitando possibilmente di intervenire nelle situazioni di lieve o moderata ipertensione. Il farmaco anti-ipertensivo da utilizzare dovrebbe avere determinate caratteristiche: innocuo per il feto, capacità di ridurre la pressione arteriosa in modo rapido, efficace e graduale, essere maneggevole, produrre scarsi effetti collaterali, essere capace di migliorare il flusso utero-placentare ed essere in grado di agire sui meccanismi eziopatogenetici dei quali l'ipertensione può essere soltanto un epifenomeno (Lunati e coll., 2008). Ad ogni modo è preferibile evitare la somministrazione di farmaci nel post-partum per evitare il passaggio di elevate concentrazioni farmacoloaiche nel latte.

# Trattamento anti-ipertensivo in condizioni di emergenza

Le emergenze ipertensive sono relativamente rare. La crisi ipertensiva necessita di un rapido intervento terapeutico in quanto sussiste un elevato rischio di danno d'organo (emorragia cerebrale, distacco retinico, aneurisma aortico).

Si sfruttano di solito associazioni farmacologiche, quali idralazina e furosemide, eventualmente insieme ad un beta-bloccante, oppure solo nitroprusside sodica in infusione continua (è pertanto necessario disporre di una pompa da infusione) monitorando costantemente la pressione ematica (continuamente se possibile, oppure in maniera intermittente ogni 5-10 minuti) per evitare il rischio di scatenare una crisi ipotensiva. La nitroprusside sodica è ritenuta il farmaco di scelta iniziando con una dose di 1-2,5 µg/kg/ min. L'emivita della nitroprusside è breve (minuti) e lo steady state è raggiunto dopo solo 15-20 minuti. Se nel volgere di 15-30 minuti non si registra una riduzione pressoria la dose è innalzata sequenzialmente di 2 µg/kg/min ogni mezz'ora fino al raggiungimento dell'obiettivo (Keene, 2010).

La prognosi nelle condizioni ipertensive di emergenza è enormemente variabile. Non tutti gli animali con distacco retinico riacquisteranno la visione e l'insorgenza di emorragia cerebrale induce ad emettere una prognosi riservata.

# **Ipotensione**

Un eccessivo repentino calo presso-

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGI PROPOSTI				
Epinefrina (adrenalina)	0,0005-0,001 mg/kg/min EV; 0,02 mg/kg				
Dobutamina	0,0025-0,005 (massimo 0,02) mg/kg/min EV; 5-15				
	µg/kg/min EV per infusione continua ad effetto				
Dopamina	0,003-0,005 mg/kg/min EV; 1-10 μg/kg/min				
Norepinefrina (noradrenalina)	0,0001-0,001 mg/kg/min EV (evitare la via IM e SC)				
Tabella 9: Farmaci anti-ipotensivi e loro dosaggio					



rio può verificarsi qualora la dose del farmaco è troppo elevata oppure si associano più farmaci vasodilatatori. L'ipotensione si manifesta quando la pressione arteriosa media è <80 mmHg con: letargia, debolezza, riduzione del flusso ematico renale con conseguente riduzione della funzione d'organo, riduzione del flusso ematico coronario. In questa situazione clinica è essenziale il ricorso alla fluidoterapia (Tabella 8) e alla somministrazione di farmaci anti-ipotensivi (simpaticomimetici). La scelta dei fluidi include cristalloidi e colloidi, ma anche la soluzione salina ipertonica (7%) può costituire una valida terapia alternativa per ottenere una rapida espansione del volume.

La terapia con simpaticomimetici è indicata quando i fluidi non producono una adeguata risposta emodinamica. I farmaci più comunemente utilizzati sono riportati in Tabella 9. Prima della somministrazione di adrenalina è importante accertarsi della contrazione della formulazione commerciale. Sono disponibili difatti concentrazioni da 1:1000 (1 mg/ml) e 1:10.000 (0,1 mg/ml). Gli effetti della dopamina sono dose-dipendenti; a dosi elevate (8-20 µg/ kg/min) è un potente vasocostrittore. Essa è controindica in corso di feocromocitoma, tachiaritmie, ipovolemia, emorragie gastrointestinali. La dobutamina è invece controindicata in presenza di cardiomiopatia ipertrofica. Nel gatto si consiglia di iniziare con la dose di 1 µg/kg/min ed aumentare di 1 µg/kg/min fino a raggiungere l'effetto clinico.

# CONCLUSIONI

E' emblematico che un uomo iperteso su quattro non sa di esserlo e di quelli che ne sono a conoscenza solo la metà si cura. Non solo. Anche tra chi fa la terapia, solo la metà la segue in modo corretto. In sintesi, solo un iperteso su cinque è efficacemente protetto da rischi di gravi malattie cardiovascolari e danni renali. Figurarsi i nostri gatti dove il monitoraggio pressorio viene raramente effettuato e spesso la situazione ipertensiva è asintomatica e spessissimo secondaria. Per questo si può definire l'ipertensione sistemica un perfetto "silent-killer" dove il Medico Veterinario deve necessariamente intervenire preventivamente e, qualora il problema sia presente, agire in maniera corretta personalizzando la terapia, caso per caso.

# **BIBLIOGRAFIA**

### Adams L.G.:

Updates in management of chronic kidney disease. Proceedings of NAVC Conference, 721-724

### Atkins C.E.:

Diagnosis and management of cardiovascular complications of hypertension. Proceedings of The North American Veterinary Conference 2007, 135-136

# Atkins C.E.:

Feline hypertension. Proceedings of The North American Veterinary Conference 2007, 142-144

Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al.:

for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age and older. N. Engl. J. Med. 2008, 358: 1887

Bhattacherjee P., Paterson C.A., Spell-man J.M., et al.:

Pharmacological validation of a feline model of steroid-induced ocular hypertension. Arch. Ophthalmol. 1999; 117: 361-364

### Brown C.:

Diagnosis and management of neural complications of hypertension. Proceedings of The North American Veterinary Conference 2007, 727-728

# Brown S.A.:

Amlodipine and hypertensive nephropathy in cats. Proceedings 19<sup>th</sup> ECVIM-CA Congress 2009; 194-195

Brown S., Atkins C., Bagley R., Carr A., Cowgill L., Davidson M., Egner B., Elliott J., Henik R., Labato M., Littman M., Polzin D., Ross L., Snyder P., Stepien R.:

Guidelines for the identification,

evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. J. Vet. Intern. Med. 2007; 21: 542-558

### Carr A.P.:

Blood pressure in endocrine disease. Proceedings 16th ECVIM-CA Congress – Amsterdam 2006; 72-73

### Carr A.:

Hypertension – target organ damage and therapy. Proceedings of NAVC Conference, 2008; 186-187

Cesareo R., lozzino M., Napoletano C., De Rosa P., De Rosa B., Orsini A.: Obesità ed ipertensione arteriosa. Recenti acquisizioni eziopatogenetiche. Recenti Progressi in Medicina 2007; 98(7/8): 398-400

# Champion H.C., Kadowitz P.J.:

Analysis of the effect of candersatan in the mesenteric vascular bed of the cat. Hypertension 1997; 30: 1260-1266

# Cook K.L., Snyder P.S.:

Calcium channel blockers in veterinary medicine. J. Vet. Intern. Med. 1998; 12: 123-131

# Cowgill L.D.:

What's new with feline renal disease. Proceedings of NAVC Conference, 2008; 738-741

# Dietrich U.M.:

Diagnosis and management of ocular hypertension in cats. Proceedings NAVC Conference 2007: 823-827

# Egger C.:

Anesthetic complications. Proceedings of NAVC Conference 2008, 93-98

# Egner B., Carr A., Brown S.:

Essential facts of blood pressure in dogs and cats. Beate Egner Vet Verlag, 2003

# Elliott J.:

Feline hypertension: risk factors and treatment protocols. Proceedings of The North American Veterinary Conference 2004, 125-127

Ersahin M., Sehirli O., Toklu H.Z., Suleymanoglu S., Emekli-Alturfan E., Yarat A., Tatlidede E., Yegen B.C., Sener G.:

Melatonin improves cardiovascular function and ameliorates renal, cardiac and cerebral damage in rats with renovascular hypertension. J. Pineal. Res. 2009; 47: 97-106

### Grauer G.F.

Management of proteinuria and hypertension associated with chronic kidney disease. Proceedings of NAVC Conference, 2008; 745-747

### Graves T.K.:

Feline hyperthyroidism update. Proceedings NAVC Conference 2010, 480-481

# Lavori originali

### Green H.W.:

Feline systemic hypertension: diagnosis and treatment. Proceedings of NAVC Conference, 2008; 213-215

### Helms S.R.:

Treatment of feline hypertension with transdermal amlodipine: a pilot study. Journal of the American Animal Hospital Association 2007; 43: 149-156

Henik R.A., Stepien R.L., Wenholz L.J., Dolson M.K.:

Efficacy of atenolol as a single antihypertensive agent in hyperthyroid cats. Journal of Feline Medicine and Surgery 2008; 10: 577-582

Huet P.M., Vincent C., Deslaurier J. et al.:
Portal hypertension and primary
biliary cirrhosis: effect of long-term
ursodeoxycholic acid-treatment.
Gastroenterology 2008, 153: 1552

Kedziora-Kornatowska K., Czuczejko J., Szewczyk-Golec K., Motyl J., Szadujkis-Szadurski L., Kornatowski T., Pawluk H., Kedziora J.:

Effects of perindopril and hydrochlorothiazide on selected indices of oxidative stress in the blood of elderly patients with essential hypertension. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 2006; 33: 751-756

### Keene B.:

Diangosis and treatment of hypertension. Proceedings of NAVC Conference 2010, 274-275

### Kostis J.B.:

Treating hypertension in the very old. N. Engl. J. Med. 2008, 358: 1958 epson R.E.:

Clinical research into feline hypertension. Proceedings 17<sup>th</sup> ECVIM-CA Congress – Budapest 2007; 72-74

Jepson R.E., Elliott J., Brodbelt D., Syme H.M.:

Effect of control of systolic blood pressure on survival in cats with systemic hypertension. J. Vet. Intern. Med. 2007; 21: 402-409

Lawler D.F., Keltner D.G., Binns S. et al.: Age-related differences in feline blood pressure (Abstract). Proc. 2<sup>nd</sup> Ann. Purina Nutr. Forum, St Louis, 1995

# Littmann M.P.:

Spontaneous systemic hypertension in 24 cats. J. Vet. Intern. Med. 1992; 8(2): 79-86

Lunati F., Dugnani M., Campanini M.: Ipertensione in gravidanza. Recenti Progressi in Medicina 2008; 99(9): 432-439

## Marks S.L.:

Hypotension. Proceedings The North American Veterinary Conference 2007; 157-158

Miller R.H., Letunkuhl L.B., Radin M.J.,

DiBartola S.P., Smeak D.D.:

The effect of enalapril on blood pressure, renal function, and the renin angiotensin aldosterone system in cats with polycystic kidney disease. Proceeding 16th ACVIM Forum, San Diego 1998; 103

Mizutani H., Koyama H., Watanabe T., Kitagawa H., Nakano M., Kajiwara K., King J.N.:

Evaluation of the clinical efficacy of benazepril in the treatment of chronic renal insufficiency in cats. J. Vet. Intern. Med. 2006; 20: 1074-1079

Morar D., Falca C., Mot T., et al.:

The effect of benazepril on cats with chronic renal failure. Bulletin UAS-VM, Veterinary Medicine 2009; 66(2): 50-54

Morrow L.D., Adams V.J., Elliott J. et al.: Hypertension in hyperthyroid cats: prevalence, incidence, and predictors of its development. J. Vet. Intern. Med. 2009; 29: 699

# Papich M.G.

The feline-friendly pharmacy: avoiding problems with drugs in cats. Proceedings The North American Veterinary Conference 2004; 876-878

# Pellihand L., Elliott J.:

Effect of selective in vivo cycloxygenase inhibition on acute saluretic response to furosemide, rennin activity and urinary prostanoid excretion in the cat. Proceedings 19th ECVIM-CA Congress – Porto 2009; 216

### Platt S R

Feline upside down – vestibular disease in the cat. Proceedings of NAVC Conference, 2008; 787-788

Reusch C.E., Schellenberg S., Wenger M.: Endocrine hypertension in small animals. Vet. Cli. Small Anim. 2010; 40: 335-352

### Rossmeisi J.H.:

Neurologic manifestations of canine and feline endocrinopathies. Proceedings of NAVC Conference, 2008; 792-795

## Scherk M.:

Chronic renal insufficiency and associated disorders: kitty kidney and the kitchen sink. Proceedings NAVC Conference 2008: 761-764

# Schulman R.L.:

Feline primary hyperaldosteronism. Vet. Clin. Small Anim. 2010, 40: 353-359

# Snyder P.S.:

Amlodipine: a randomized, blinded clinical trial in 9 cats with systemic hypertension. J. Vet. Intern. Med. 1998; 12: 157-162

Suemanothan N., Berhane Y., Syme H., Elliott J.:

Urinary prostanoids in feline chron-

ic kidney disease. Proceedings 19th ECVIM-CA Congress – Porto 2009; 213-214

Syme H.M., Markwell P.J., Pfeiffer D. et al.: Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure is related to severity of proteinuria. J. Vet. Int. Med. 2006; 20: 528-535

Turner J.L., Brogdon J.D., Lees G.E. et al.: Idiopathic hypertension in a cat with secondary hypertensive retinopathy associated with a high-salt diet. J. Am. Animal Hospital Assoc. 1990; 26: 647-651

Van Israel N., Desmoulins P.P., Hyghe B., Burgaud S., Horspool L.J.I.: Ramipril as a first line monotherapy for the control of feline hypertension and associated clinical signs. Proceedings 19th ECVIM-CA Congress, Porto 2009, 220-221

Xu H., Laflamme D.P.L., Long G.L.: Effects of dietary sodium chloride on health parameters in mature cats. Journal of Feline Medicine and Surgery 2009; 11, 435-441





# Hill's™ Prescription Diet™ j/d™ è scientificamente provato per ridurre il dosaggio dei FANS fino al 25%¹\*



Studi clinici comparativi mostrano che la somministrazione di j/d™ nei cani con osteoartrite consente al veterinario di ridurre il dosaggio di carprofen fino al 25%1 con la stessa efficacia nella gestione dell'osteoartrite.

Solo i/d" è clinicamente testato per aiutare a ridurre la degenerazione cartilaginea?.

Includi subito j/d™ nella gestione nutrizionale dell'osteoartrite e vedi la differenza in soli 21 giorni\*\*3,4,5



Dietetica clinica per una migliore qualità della vita™



- Riferimenti Bibliografici

  1. James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and in-flammatory mediator productions. Am J Clin Nutr 2000; 71 (suppl.) 3435–3485.

  2. Calder PC. Dietary modification of inflammation with lipids. Proceedings of the Nutrition Society 2002; 61: 345–358.
- Fritsch D, Allen TA, Dodd CE, et al. Dose-titration effects of fish oil omega-3 fatty acids in osteoarthritic dogs. Unpublished.
- 4. Fritsch D. Final Report, 10-10-08.
- Sparkes A, Allen TA, Fritsch D, and Hahn KA. Effective dietary management of spontaneous appendicular osteoarthritis in cats. Unpublished.
- Study conducted on dogs.
- \*\*28 days for cats.



# IL DOLORE NEGLI ANIMALI: DALLA FISIOPATOLOGIA AI PRINCIPI DI TERAPIA

Primo percorso formativo CeSDA sulla terapia del dolore negli animali

Il 19 e 20 giugno 2010 si è tenuto, nell'Aula Magna della Facoltà di Medicina Veterinaria di Perugia, il 1° incontro del primo percorso formativo sulla terapia del dolore negli animali organizzato e condotto da relatori appartenenti al Centro di Studio sul Dolore Animale (CeSDA). Ha aperto i lavori di questa anteprima del percorso formativo che il Centro intraprenderà nel prossimo futuro la prof.ssa Giorgia della Rocca, Direttore Scientifico del CeSDA, dando il benvenuto ai partecipanti e ricordando che il CeSDA (http:// centri.unipg.it/cesda/) è un centro neoformato, al momento unico in Italia e in Europa, nato dalla volontà e dalla collaborazione multidisciplinare tra alcuni docenti della Facoltà di Medicina Veterinaria di Perugia e liberi professionisti che operano nel settore, con l'obiettivo di fare ricerca e formazione in materia di dolore animale.

Nell'ambito della formazione, ha puntualizzato la prof.ssa della Rocca, uno degli scopi principali del CeSDA è quello di sensibilizzare i veterinari al problema "dolore", affinché possano essere completamente consapevoli che esso non è solo un sintomo, ma può diventare una vera e propria patologia debilitante, la "malattia dolore".

In questo primo incontro propedeutico sono state fornite appunto le basi necessarie ad affrontare l'argomento in maniera dettagliata e specifica nell'ambito di un percorso che si articolerà in diverse fasi future.

In particolare, nella prima giornata del corso sono stati approfonditi

dalla prof.ssa Silvana Diverio aspetti quali le basi fisiopatologiche attraverso una breve ricapitolazione di quelle che sono le strutture anatomiche e le rispettive funzioni fisiologiche responsabili della nocicezione e della percezione dolorifica. La prof. ssa della Rocca ha potuto così approfondire i meccanismi molecolari alla base dei processi algici, sottolineando come a tali funzioni possano seguire modificazioni a carico del sistema nervoso che determinano il passaggio da dolore adattativo a dolore maladattativo (plasticità neuronale) e come la conoscenza di questi meccanismi rappresenti il presupposto all'uso dei farmaci analge-

La prof.ssa Maria Beatrice Conti ha quindi effettato un'attenta disamina delle conseguenze cliniche del dolore: l'attivazione dell'asse ipofisiipotalamo-surrene e tutte le modificazioni ormonali e metaboliche che ad essa conseguono, possono comportare una compromissione a carico della funzione di diversi sistemi ed apparati, comprendenti il sistema cardiocircolatorio, quello respiratorio, quello gastroenterico e quello nervoso, nonché disturbi a carico del sistema immunitario e dei metabolismi in genere, a cui può far seguito un ritardo nella guarigione se non addirittura un peggioramento delle condizioni generali del sog-

Ai <u>metodi diagnostici</u> atti a riconoscere la presenza di uno stato algico nell'animale è stato dedicato quasi un pomeriggio intero. Nei suoi interventi la prof.ssa Diverio ha messo

in evidenza gli approcci per effettuare una diagnosi di uno stato algico attraverso l'adozione di sistemi di riconoscimento basati su indici fisiologi, biochimici e metabolici ma soprattutto dei segni comportamentali oggettivamente rilevabili e quantificabili nell'animale. Infatti, l'incapacità degli animali di verbalizzare e l'innato istinto a nascondere una condizione di dolore per non mostrare debolezza complicano notevolmente in quasi tutte le specie l'individuazione della presenza e soprattutto dell'intensità del dolore provato. Nonostante siano stati proposti indici comportamentali e metabolici quali metodi oggettivi per "misurare" il dolore, tali indici non risultano sempre attendibili in quanto la loro variazione rispetto alla norma si verifica anche in assenza di dolore, qualora sia presente uno stato di stress. Al contrario, l'individuazione, sia da parte del veterinario che da parte del proprietario dell'animale, di comportamenti che si discostano dal consueto pattern comportamentale del soggetto, rappresenta il miglior approccio diagnostico, sia per quanto riguarda il dolore acuto che per quello cronico. Proprio su questa base, la prof.ssa della Rocca ha discusso l'impiego di scale del dolore, che si stanno facendo strada dalla medicina umana anche al mondo veterinario, quale metodo oggettivo per attestare la presenza di uno stato algico: già esistono numerosi "pain score" destinati all'individuazione del dolore acuto nel cane e nel gatto. Nell'ambito del processo di valutazione fi-



nalizzato ad approntare la terapia del dolore più appropriata ed efficace, si stanno facendo molti sforzi nel tentativo di formulare nuove scale adattabili ad altre specie animali e scale atte all'individuazione del dolore cronico.

La mattina della seconda giornata di corso è stata interamente dedicata ad una rassegna delle principali classi farmacologiche ad azione analgesica, in cui la prof.ssa della Rocca ha sapientemente puntualizzato i meccanismi d'azione, le principali caratteristiche farmacocinetiche ed i principali impieghi terapeutici dei farmaci che possono rappresentare un valido ausilio per il trattamento di diversi stati algici, sottolineando la complessità di tale tematica per la necessità di individualizzare sempre i protocolli terapeutici nonchè l'importanza dell'analgesia preventiva e di quella multimodale nella pratica clinica.

La seconda giornata si è chiusa con la discussione di alcuni casi clinici, esemplificanti sia condizioni di dolore acuto e loro trattamento nel perioperatorio, sia condizioni di dolore cronico conseguente ad osteoartrosi. La trattazione è stata puntualmente condotta dal prof. Antonello Bufalari e corredata dalle più recenti acquisizioni bibliografiche in merito ad efficacia ed effetti collaterali di nuovi farmaci e/o nuove associazioni nel trattamento delle condizioni suddette.

Nel suo insieme l'evento è risultato altamente formativo ed ha raggiunto lo scopo prefissato: fornire con entusiasmo, professionalità, praticità ed inaspettata semplicità le basi necessarie alla comprensione di una branca complessa ed in parte inesplorata dell'arte medica veterinaria. Degni di nota la collaborazione e la passione con cui i colleghi del CeSDA si sono adoperati. Unica nota negativa: la scarsa partecipazione di professionisti, dipendente

in parte sicuramente dalla difficoltà di pubblicizzazione su scala nazionale di eventi slegati dalle grandi associazioni di formazione, in parte, purtroppo, da un'ancora carente sensibilità del mondo veterinario ai temi dell'algologia. Aver iniziato ed ora continuare a parlare di dolore può però essere l'unico modo di interrompere il circolo vizioso che tende a lasciarci legati a vecchissime concezioni. Quindi complimenti al CeSDA per il coraggio e le energie profuse in questo senso!

Aspettando i prossimi incontri mi adopererò, nel mio piccolo, in un impegnato passa parola...

Bruno Manuguerra Medico Veterinario Libero Professionista Parma

# LA THELAZIOSI OCULARE NEL GATTO: ASPETTI EPIDEMIOLOGICI, CLINICI E TERAPEUTICI

Serena Tosco

# **INTRODUZIONE**

La Thelaziosi oculare è una parassitosi a trasmissione vettoriale sostenuta da diverse specie di nematodi appartenenti alla sottoclasse Phasmidia, all'ordine Spiruridae, sottordine Spirurata. Il genere Thelazia Bosc 1819 comprende diverse specie, tra cui ricordiamo le comuni T. gulosa, T. rhodesi e T. skrjabini, parassiti dei ruminanti, T. lacrymalis degli equini, T. callipaeda e T. californiensis di cani, gatti, volpi, conigli, lepri, martore, lupi e dell'uomo; e le meno conosciute T. brevispiculata, T. ferulata, T. hsui, T. kansuensis e T. petrowi che colpiscono i bovini ; T. bubalis i bufali, T. depressa i mustelidi, T. erschowi i maiali, T. leesei i cammelli e T. anolabiata, sinonimo di T. lutzi e T. digitata, gli uccelliT. callipaeda si trova in numerosi paesi dell'oriente asiatico, tra cui Indonesia, Thailandia, Cina, Corea,

India, Giappone e Russia per questo motivo viene anche chiamata "Oriental eyeworm" In Europa, T. callipaeda è stata segnalata per la prima volta nel cane in Italia, in un Pastore tedesco di S.Germano Chisone in Piemonte e poi in Basilicata, e più recentemente nel sud-ovest della Francia e nel sud della Svizzera. È interessante notare come il sud della Svizzera, la Dordogna francese ed il Piemonte, si trovino a latitudini simili e siano comparabili anche per altitudine, clima e vegetazione. Per quanto riguarda altri stati europei, si riportano 2 casi non autoctoni nei Paesi Bassi e in Germania.

Gli esemplari di *T. callipaeda* raccolti in Italia e Germania da cani, gatti e volpi presentano scarsa variabilità genetica, in contrapposizione con l'ampia variabilità riscontrata in Asia.

Questo sembrerebbe supportare l'ipotesi che T. callipaeda non fosse originariamente presente in Europa e che sia stata importata in Europa in tempi recenti. Sono state considerate diverse ipotesi riguardo all'entrata di T. callipaeda in Italia. La prima sostiene che sia giunta dall'Asia, attraverso l'importazione accidentale o di un ospite definitivo come il cane o, direttamente, del vettore; la seconda considera possibile che il parassita fosse già da tempo circolante in Europa in ambiente silvestre e che solo recentemente abbia fatto il "salto di specie" (dai carnivori selvatici ai domestici) che ne avrebbe rivelato la presenza.

Recentemente infatti Rossi et al. hanno segnalato la presenza di T. callipaeda nelle volpi e Otranto et al. hanno riportato i primi tre casi di thelaziosi nel lupo, di cui uno, un maschio di tre anni presentava 96 nematodi adulti.

Il ciclo evolutivo risulta analogo in tutti i rappresentanti del genere ed è di tipo dixenico obbligato, dal momento che l'evoluzione delle larve di primo stadio, liberate dalle femmine adulte nel secreto lacrimale, è condizionata dall'assunzione da parte di insetti vettori. Per realizzare il suo ciclo vitale, T. callipaeda si serve di un ospite intermedio, della famiglia Drosophilidae, Phortica variegata.

Da un recente lavoro è risultato che solo i maschi di P. variegata sono risultati infestati da T. callipaeda alla PCR e alla dissezione. Questo indica che i maschi di P. variegata, e solo questi, sono gli ospiti intermedi di T. callipaeda in condizioni naturali in Europa. Il fatto che solo i maschi siano infettati sembra causato da necessità dietetiche supplementari e/o da specifiche abitudini alimentari, in quanto da un altro studio era risultato che sia i maschi che le femmine di P. variegata infettati sperimentalmente consentono lo sviluppo di T. callipaeda fino allo stadio infettante. Il comportamento zoofilo/parassitario del maschio di P. variegata costituisce un raro esempio di parassitosi causata da artropodi di sesso maschile. Dal punto di vista pratico, considerando che il picco della popolazione maschile di P. variegata si ha da Luglio a Settembre, allora questi mesi rappresentano il periodo maggiormente a rischio per la trasmissione di T. callipaeda. Il ciclo inizia quando il vettore assume le larve di primo stadio (L1) nutrendosi sulle secrezioni lacrimali di un ospite definitivo infetto. Le L1 migrano nell'emocele dell'insetto vettore dal terzo giorno post infezione (p.i.), invadendo gli organi interni, quali il grasso nelle femmine ed i genitali nel maschio,

prima di incapsularsi e compiere la muta in larva di secondo stadio (L2) circa otto giorni p.i.<sup>(17,18)</sup>

A ventun giorni p.i. le L2 mutano in L3 e si trovano in forma infestante a livello delle parti buccali dell'insetto,



il quale, nutrendosi sulle secrezioni lacrimali di un altro ospite, le deposita vicino alla rima palpebrale. Qui le L3 penetrano attivamente nel sacco congiuntivale, dopo circa otto giorni p.i. mutano a L4 e poi a L5.

I maschi raggiungono la maturità sessuale entro il quattordicesimo giorno p.i., mentre le femmine entro il venticinquesimo giorno p.i..

Dal ventinovesimo giorno p.i. sono visibili le uova larvate in utero, mentre in vagina si possono rilevare solo dal cinquantacinquesimo giorno p.i. A questo punto le L1 prodotte dalle femmine, vengono rilasciate nelle secrezioni lacrimali dell'ospite per essere nuovamente assunte dall'insetto vettore e cominciare un nuovo ciclo. Gli adulti di T. callipaeda sono longevi (quanto meno diversi mesi) e, grazie a questa caratteristica, riescono a superare le stagioni più fredde, in cui il vettore non è attivo. Il parassita può dare origine a quadri clinici di diversa gravità a livello oculare. In uno studio recente svolto su cani, la cheratite è stata diagnosticata nel 3.4% dei casi di infezione, mentre la congiuntivite è stata riscontrata nell'81.4% e l'epifora nel 66.1%.

In letteratura sono stati proposti diversi trials terapeutici relativi al cane, a partire dalla rimozione manuale dei parassiti a trattamenti sistemici per via parenterale, quali un'iniezione sottocutanea di ivermectina al dosaggio di 200µg/kg p.v. di moxidectina (Guardian SR®; Fort Dodge) che è risultata valida anche a scopo profilattico.

È disponibile anche una formulazione di milbemicina ossima somministrabile per via orale (Interceptor®, Novartis, Animal Heath), la cui efficacia terapeutica e profilattica è stata dimostrata da un recente studio. Per quanto concerne i trattamenti locali l'instillazione congiuntivale di 2 gocce per occhio di una formulazione iniettabile di moxidectina (Cydec-

tin®, Fort Dodge) si è dimostrata efficace; così come un'associazione di imidacloprid 10% e moxidectina 2.5% spot-on (Advocate®, Bayer Health Care).

# **OBIETTIVI**

In letteratura non sono emersi studi specifici sul gatto. Questo lavoro di tesi si è posto quali obiettivi di ampliare le conoscenze sulla thelaziosi felina da *T. callipaeda*, in particolare riguardo la: distribuzione geografica dei casi in Piemonte, l'epidemiologia, le caratteristiche cliniche e le opzioni terapeutiche per il gatto.

# MATERIALI E METODI

Le azioni realizzate per raggiungere questi obiettivi sono state: una raccolta di dati, uno studio morfologico dei parassiti ed una prova terapeutica. La raccolta dei dati è stata effettuata con due metodi: inchiesta e monitoraggio attivo.

Nell'inchiesta sono stati contattati a random 114 veterinari liberi professionisti che svolgono la loro attività in Piemonte. Agli intervistati venivano sottoposti 2 questionari, il primo concernente la presenza della thelaziosi canina e felina nella zona di competenza ed il secondo riguardante i casi di thelaziosi felina, considerando segnalamento, anamnesi, aspetti clinici e terapeutici. L'inchiesta ha inoltre permesso di individuare 4 aree maggiormente infestate della provincia di Torino, nelle quali è stato successivamente svolto il monitoraggio attivo.

Il monitoraggio - che ha interessato, in modo casuale, la clientela di quattro strutture veterinarie della provincia di Torino - ha portato alla raccolta di 42 casi e di 454 negativi nel periodo gennaio 2008 – settembre 2009.

Per ogni gatto visitato è stato chie-

sto di procedere alla compilazione di una scheda individuale. Le schede riportavano una prima parte dedicata al segnalamento ed all'anamnesi del gatto, ponendo attenzione a possibili fattori di rischio, ed una seconda parte relativa alla visita oculistica. La scheda che è stata utilizzata per il Field Trial con Advocate, comprendeva anche una seconda visita oculistica a 10-20 giorni dal trattamento per verificarne l'efficacia. Con i quattro veterinari è stato concordato che:

- i gatti del campione opportunistico rispondessero al criterio "assenza di sintomatologia oculare riferita dal proprietario".
- i gatti positivi che non rientravano nella categoria di cui sopra, fossero segnalati come "thelaziosi clinica", non venissero presi in considerazione per lo studio della prevalenza e dei fattori di rischio, ma venissero fatti confluire nel campione 1 (inchiesta).

Il monitoraggio ha inoltre consentito la raccolta di 40 esemplari di *T. callipaeda* per <u>lo studio morfologico</u> ed il reclutamento di 31 gatti naturalmente infestati per <u>la prova tera-</u> <u>peutica</u> su un'associazione di imidacloprid e moxidectina spot on.

Le informazioni ottenute sono state inserite in diverse tabelle. Le frequenze relative alle diverse classi di raggruppamento ed ai fattori di rischio, sono stati analizzate per mezzo del test del Chi quadro e, per evidenziare eventuali differenze tra i parametri morfometrici delle Thelazie di cani e di gatti, si è ricorsi al test.

Il programma Google Earth è stato utilizzato per calcolare longitudine, latitudine ed altitudine dei comuni interessati da casi di thelaziosi felina. Successivamente si è creata una cartina tramite il software GIS.

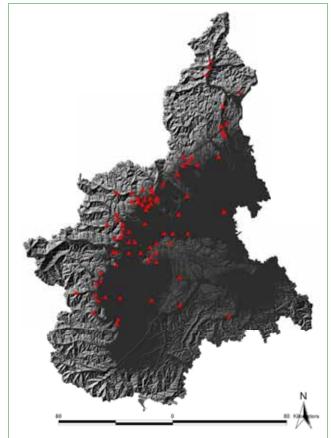
# RISULTATI E DISCUSSIONE

A seguire verranno molto sinteticamente descritti e discussi i risultati ottenuti, con riferimento ai quattro obiettivi enunciati in premessa:

# 1. DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA:

È stata realizzata una cartina in cui si evidenziano i comuni piemontesi da cui provenivano i 162 gatti positivi. Si può notare la distribuzione pedemontana dei casi, come già ipotizzato dalla letteratura sul cane. Le province di Torino, Cuneo, Biella risultano le più infestate. In Provincia di Novara e Verbania, invece, si alternano comuni con casi scarsi o assenti (Arona, Malesco, Novara, Trecate e Verbania) ad altri più infestati, quali Domodossola, Gozzano e Omegna. Mentre, per quanto concerne le restanti province piemontesi, ad Alessandria, Asti e Vercelli sono stati segnalati pochissimi casi. È interessante notare la segnalazione, da parte della proprietaria, di un caso di thelaziosi felina nel Lazio, zona indenne secondo la ricerca bibliografica effettuata. Il caso era molto probabilmente autoctono, in quanto la gatta è stata trovata a Roma all'età di 8 mesi, la sintomatologia ed il ritrovamento dei parassiti è avvenuto 10 mesi più tardi ed in questo periodo l'animale è rimasto stanziale a Roma. A parziale riprova di ciò, ulteriori 8 casi sono stati segnalati nel cane da un veterinario oculista di Roma. Questo potrebbe indirizzare verso una possibile espansione del focolaio piemontese e di quello della Basilicata, probabilmente dovuto alla movimentazione di animali da compagnia parassitati o del vettore infestato, insieme all'esistenza di un ambiente favorevole allo stesso, o alla presenza di un ciclo selvatico, che si sta solo recentemente manifestando nel cane e nel gatto. Dall'inchiesta si evince

che la thelaziosi felina è un problema meno sentito di quella canina, questo può essere ascrivibile a due motivi: la thelaziosi nel gatto viene sotto diagnosticata oppure il gatto è un ospite poco adatto per albergare e diffondere *T. callipaeda*, quest'ultima ipotesi è stata confutata, come descritto a seguire.



# 2.EPIDEMIOLOGIA:

# Prevalenza:

A seconda delle aree in cui è stato effettuato il monitoraggio, si sono ottenute diverse prevalenze: la prevalenza maggiore risulta essere quella del Canavese (15.7%), seguita dalle Valli di Lanzo (7.3%), come già ipotizzato nell'inchiesta. Invece nella zona del Pinerolese, area con un'elevata prevalenza nel cane, la prevalenza nel gatto risulta essere molto bassa in tutti e due i campioni esaminati(4% e 1.3%).

# Fattori di rischio:

Dalla ricerca bibliografica, nel cane, non sono emerse predisposizioni dovute alla razza, al sesso o all'età. Solo nel lavoro di Malacrida et al. (2008) è stata osservata una maggiore positività in cani maschi di taglia grande e di età compresa tra i 4 e gli 8 anni. Si è quindi inteso verificare, nei campioni di questo lavoro, la presenza di una predisposizione alla Thelaziosi causata da razza,

sesso, età ed altri presunti fattori di rischio nel gatto. Già osservando la tabella (Tab.1) notano maggior numero di positivi maschi e di media età, è stata quindi effettuata l'analisi statistica utilizzando il test del Chi quadro. Si è dimostrato quindi che la razza è ininfluente e che i maschi sono più predisposti ma il dato non risulta statisticamente significativo.

Invece si nota che i gatti di età

compresa tra i 2 e gli 8 anni sono più colpiti ed il dato è altamente significativo. Si esclude l'ipotesi che la predisposizione sia dovuta al fatto che questa sia la fascia di età più rappresentata, perché la maggior parte dei negativi visitati era molto giovane. Quindi la predisposizione di gatti adulti alla thelaziosi si può spiegare con il maggiore contatto con il vettore, favorito da una notevole vita all'aperto rispetto ad un gattino o ad un anziano; o ad un possibile accumulo dai parassiti. Si è dimostrato, su evidenza statistica, che la "residenza in una zona

Si è dimostrato, su evidenza statistica, che la "residenza in una zona collinare" e la "castrazione" non sono fattori di rischio per la thelaziosi felina, mentre la "vita all'aper-



Tab.1		Inchiesta Monitoraggio attivo									
				POSITI	/1				NEGATIVI		
		1р	2р	3р	4р	5р	Tot	2n	5n	Tot	
		120	26	4	11	1	42	140	79	219	
Razza	Europeo	-	25	4	7	0	36	118	75	193	
	Norvegese delle Foreste	•	0	0	2	0	2	0	1	1	
	Persiano	-	0	0	2	0	2	8	1	9	
	Siamese	-	1	0	0	1	2	12	1	13	
	Altro	-	0	0	0	0	0	2	1	3	
Sesso	Maschi	43	9	2	10	1	22	45	36	81	
	Femmine	24	17	2	1	0	20	95	43	138	
	N.D.	53	0	0	0	0	0	0	0	0	
Età	<2anni	15	8	0	2	0	10	85	20	105	
	2-8 anni (compresi)	45	12	4	6	1	23	31	27	58	
	>8anni	8	3	0	1	0	4	18	6	24	
	N.D.	52	3	0	2	0	5	6	26	32	
Infestaz	Monolaterale	53	19	3	6	1	29	-	-	-	
	Bilaterale	53	7	1	5	0	13	-	-	-	
	N.D.	14	0	0	0	0	0	-	-	-	
	Lieve 1-6	14	18	4	9	1	32	-	-	-	
	Massiva >6	3	8	0	2	0	10	-	-	-	
	N.D.	103	0	0	0	0	0				

to", la "presenza di alberi da frutto nelle vicinanze dell'abitazione" e la "convivenza con cani" si dimostrano fattori di rischio significativi (p < 0.05). Infatti la presenza di alberi da frutta può incrementare il numero di *P. variegata* e questo, insieme alla vita all'aperto condotta dal gatto, aumenta la probabilità di contrarre la Thelaziosi. Inoltre i cani, eventualmente infestati da *T. callipaeda*, e ritenuti possibili reservoir del parassita (Seo et al., 2002), possono trasmettere, attraverso *P. variegata*,

il parassita al gatto. Questo era già stato ipotizzato durante lo svolgimento dell'inchiesta. Infatti, in alcuni casi, il veterinario ricordava di aver già visitato per thelaziosi il cane dello stesso proprietario.



# Stagionalità:

Pur non essendo tra gli obiettivi di questo lavoro, ma considerata la disponibilità di informazioni, si è confrontato il numero di positivi e di negativi visitati nelle diverse stagioni. L'analisi statistica non evidenzia

differenze significative. Si nota, però, che in autunno il numero di casi è molto elevato, e questo si deve allo sviluppo delle infestazioni acquisite nei mesi estivi. Quindi si può ipotizzare che *T. callipaeda* venga maggiormente diagnosticata in autunno, periodo in cui le L3 depositate dal vettore hanno avuto tempo di svilupparsi, rendersi visibili all'esame ispettivo e causare sintomatologia.



# Ruolo del gatto:

La longevità del parassita, già ipotizzata in letteratura, viene evidenziata dal ritrovamento di T. callipaeda in un gatto il 7 marzo ed in un altro l'11 aprile 2008. Questi animali non possono essersi infestati in inverno, in quanto il vettore compare a maggio per scomparire a novembre. Quindi, il ritrovamento di Thelazie ad inizio marzo-aprile è collegabile alla longevità di T. callipaeda ed al suo overwintering nel gatto che, se consente questo, è evidentemente un ospite adatto allo sviluppo ed alla vita del parassita. Questa teoria è avvalorata dal ritrovamento di felini con infestazioni bilaterali e massive e dallo studio morfologico dei nematodi raccolti da gatti.

Nello studio morfologico, infatti, non si sono evidenziate differenze significative tra parametri morfo-

Tab.2	Campioni 2n- 5n	Campioni: 2	р-3р-4р-5р		
	219 Gatti negativi	42 Gatti	positivi		
Sintomi	Bulbi negativi	Bulbi negativi	Bulbi positivi		
	N=438	N=29	N=SS		
s-	394	22	18		
\$+	36	7	26		
S++	8	0	11		
св -	395	18	12		
CB+ 39		11	36		
CB ++	4	0	7		
CP -	355	16	11		
CP+	69	13	34		
CP ++	14	0	10		
TP.	303	14	10		
TP+	127	13	34		
TP ++	8	2	11		
c.	434	29	53		
C+	1	0	1		
C++	3	0	1		

metrici di thelazie canine e feline Si è notato solo che le femmine di T. callipaeda isolate sul gatto risultano poco più strette di quelle canine, ma il dato non è considerato rilevante. Si escludono quindi evidenti fenomeni di stanting nelle thelazie raccolte da gatti e questo, insieme al riscontro di forme larvali in utero in tutte le femmine esaminate, conferma ulteriormente il gatto come ospite adatto per albergare e diffondere T. callipaeda.

Nello studio morfologico si è osservato che, confrontando gli esemplari raccolti da cani con quelli da gatti, non si rilevano differenze statisticamente significative. Si nota solo che le femmine di T. callipaeda isolate sul gatto risultano più strette di quelle canine e la differenza è statisticamente significativa (t = 3.457; p = 0.003). I parametri morfometrici misurati sono comparabili con quelli presenti in letteratura sul cane.

Tutte le femmine esaminate presentavano forme larvali a diverso stadio di evoluzione nell'utero, confermando il gatto come un ospite favorevole per T. callipaeda.

# 3.CARATTERISTICHE CLINICHE:

Per studiare la sintomatologia, si è creata una tabella (Tab.2) esaminando diversi rametri: scolo oculare (S),congiuntiva bulbare (CB), congiuntiva palpebrale( CP), terza palpebra (TP) e cornea (C). Avendo a disposizione anche i dati relativi alla visita oculistica dei gatti negativi, si sono potute fare alcune osservazioni:

-Si è notato che esiste un pattern sintomatologico anche nei gatti Thelazianegativi, probabilmente causato

da altre noxae patogene.

-La cheratite è un reperto raro sia per i negativi (0.9%) che per i positivi (3.6%) ed anche l'analisi statistica non evidenzia differenze tra le due categorie (p > 0.1).

-Sembra provato, anche su evidenza statistica, che T. callipaeda può causare, nel gatto, scolo oculare, flogosi della congiuntiva palpebrale, bulbare e della terza palpebra.

Si è notato che, nei coinvolgimenti monolaterali, segni clinici vengono riscontrati anche nell'occhio non colpito e la differenza tra questi e i bulbi di gatti negativi è statisticamente significativa. Questi segni clinici non sono quindi ascrivibili al pattern sintomatologico dei negativi di cui si è parlato, ma piuttosto ad infestazioni risolte dal punto di vista eziologico, ma non clinico, a falsi negativi o all'intervento di altre noxae patogene.

4. OPZIONI TERAPEUTICHE: Dall'inchiesta si osserva una notevole variabilità nei trattamenti effettuati, e questo è giustificato dall'assenza di trials terapeutici relativi al gatto

cui i colleghi possano fare sicuro affidamento. Si è valutata, quindi, l'efficacia di Advocate®, già dimostrata in letteratura per il cane, anche nella Thelaziosi felina. Il farmaco presenta numerosi vantaggi: la somministrazione spot-on, facile da applicare anche in soggetti nervosi e poco trattabili. Inoltre, l'associazione imidacloprid 10%-moxidectina 2.5% presenta un ampio spettro d'azione, che si estende anche ad altre noxae parassitarie, compresi gli ectoparassiti; è registrato per l'uso nei piccoli animali, a differenza dell'ivermectina e della moxidectina iniettabili e si può utilizzare dalla 9° settimana di vita nel gattino. L'efficacia di un'unica somministrazione del farmaco nel nostro gruppo di 31 gatti è risultata del 87.1%, mentre in un precedente studio su 21 cani era del 95.2%, ma la differenza non è significativa.

Considerando i 4 gatti che, a 10-20 giorni, presentavano ancora i nematodi, in 3 di questi il farmaco ha diminuito l'entità dell'infestazione e la gravità della sintomatologia. L'animale su cui non si sono riscontrate differenze prima e dopo il trattamento, presentava un'infestazione monolaterale lieve sia alla prima che alla seconda visita. Probabilmente la somministrazione, in quest'unico caso effettuata dal proprietario per motivi contingenti, non è stata corretta. Negli altri 3 animali, invece, si può ipotizzare che, in presenza di infestazioni di notevole entità, come nel caso di questi gatti, sia necessaria una seconda dose del farmaco.

# **CONCLUSIONI**

- 1. Il Piemonte si conferma un'area utile per lo studio della Thelaziosi. Regioni sino ad ora considerate indenni - come il Lazio - registrano sporadici casi, punto di partenza interessante per ulteriori studi.
- 2. Il gatto, poco considerato nella letteratura riguardante questa pa-



rassitosi, si dimostra un ospite adatto per albergare e diffondere *T. callipaeda*. Risultano maggiormente a rischio i felini di età compresa tra i 2 e gli 8 anni, che vivono in condizioni favorevoli per il contatto con il vettore infestato (notevole vita all'aperto; presenza di alberi da frutto nelle vicinanze dell'abitazione; convivenza con cani).

3. La Thelaziosi felina si mostra caratterizzata da quadri diversi per entità d'infestazione e sintomatologia.

Attraverso il monitoraggio, è stato dimostrato come siano numerosi anche i casi paucisintomatici (a loro volta asintomatici per il proprietario).

Nei coinvolgimenti monolaterali, spesso, segni clinici vengono riscontrati anche nell'occhio non colpito.

4. L'associazione imidacloprid10%-moxidectina2.5% risulta efficace in un'unica somministrazione per le infestazioni di lieve entità.

# VALUTAZIONE DELL'ESPRESSIONE DELLE MOLECOLE DI SEGNALE CELLULARE PTEN, PI3K E NFKB QUALI INDICATORI DI PATHWAYS IMPLICATI NELLA GENESI DEL FIBROSARCOMA FELINO POSTVACCINALE

# Andrea Marzialetti

I progressi ottenuti negli ultimi decenni dalla ricerca scientifica nell'ambito dell'oncologia medica comparata hanno permesso di delineare una "fotografia" del tumore in cui agli aspetti più prettamente morfologici si aggiungono importanti informazioni riguardanti la genesi molecolare.

Volendo andare a considerare i numerosissimi studi concernenti le basi molecolari del tumore, questi hanno riguardato principalmente i geni target del danno genetico che sono alla base dell'evento neoplastico, come i proto-oncogeni, i geni soppressori tumorali e i geni che regolano la morte programmata delle cellule, ripercuotendosi nei loro prodotti.

Un particolare interesse è stato rivolto allo studio di una possibile correlazione tra lo sviluppo di un evento neoplastico e la flogosi cronica indotta da agenti biologici (soprattutto virus) o agenti abiotici, come sostanze estranee, quali adiuvanti presenti nelle preparazioni vaccinali comunemente impiegate nella profilassi delle malattie infettive degli animali da affezione.

In medicina veterinaria il fibrosarcoma felino post-vaccinale è così denominato in quanto chiaramente correlato all'uso di adiuvanti capaci di indurre una risposta infiammatoria cronica.

# 1. INTRODUZIONE

Fibrosarcoma e VAS. Il fibrosarcoma è un tumore maligno di origine mesenchimale della pelle e dei tessuti molli che origina dalla proliferazione neoplastica di fibroblasti con produzione di proteine fibrose collagene. Ad oggi è stato evidenziato con maggior frequenza in cani e gatti adulti con età media di 9 anni. Nei gatti i fibrosarcomi vengono suddivisi in tre classi: virali (correlati al Feline Sarcoma Virus), non virali (occorrono in animali di età media oltre i 12 anni e sono solitari) e postvaccinali (insorgono nella sede di inoculo).

Quest'ultimo in particolare si è evidenziato maggiormente negli ultimi 10 anni, proprio in concomitanza dell'aumento delle profilassi vaccinali.

Dai dati epidemiologici non è stata riscontrata una predisposizione di sesso e di età, è stato visto, anche secondo i campioni da noi studiati, che si manifesta a circa 8 anni di vita, comparendo più frequentemente in un arco di tempo che va dai 3 mesi ai 3 anni successivi alla vaccinazione.

L'eziopatogenesi di questa neoplasia presenta ancora molti punti oscuri, ma è opinione comune che la flogosi vi giochi un ruolo centrale. Di sicuro non sono coinvolti i retrovirus felini FeLV e FeSV, mentre l'implicazione di un meccanismo di repressione di geni oncosoppressori come il p53 è ritenuta verosimile. Secondo l'ipotesi più accreditata, sarebbe in causa una reazione infiammatoria e/o immunitaria inappropriata o eccessiva, la quale condurrebbe ad un'evoluzione maligna del processo infiammatorio locale. È probabile inoltre che i gatti che sviluppano questa neoplasia presentino una predisposizione individuale.

Macroscopicamente il sarcoma felino post-vaccinale si sviluppa nel sottocute delle sedi anatomiche comunemente utilizzate per la somministrazione di vaccini ed altri farmaci iniettabili (aree cervicale-interscapolare e dorso-laterale toracica, lombare e arto posteriore) sotto forma di noduli singoli o multipli a consistenza sodo-compatta o molle carnosa. Ha un colorito biancastro e non è capsulato. È proprio questa caratteristica che lo rende localmente molto invasivo, ma con un ridotto potenziale metastatico. Superficialmente crea un'area alopecia e talvolta ulcerata.

Istologicamente è possibile evidenziare fasci di cellule fusiformi variamente intrecciate a formare la tipica conformazione del fibrosarcoma a "spina di pesce". È caratterizzato da polimorfismo cellulare che può variare da moderato a molto accentuato, dalla presenza di cellule giganti, dalla presenza di aree di necrosi più o meno estese, da attività mitotica elevata e dalla presenza di infiltrati



linfocitari che possono essere limitati a follicoli di dimensioni ridotte, ma che possono anche estendersi alla periferia e circondare quasi completamente la lesione. Un'altra caratteristica istologica peculiare del fibrosarcoma postvaccinale è la presenza di zolle basofile di materiale amorfo e di macrofagi contenenti materiale estraneo grigio-bruno granulare riconducibile all'adiuvante presente in molte preparazioni vaccinali, ovvero idrossido d'alluminio. È possibile riscontrate cellule giganti in funzione dell'evoluzione tumorale.

PTEN. PTEN (Phosphatase and tensin homolog deleted to cromosome 10) è un fosfoinositide, derivate dalla fosforilazione del fosfatidilinositolo, un glicerofosfolipide di membrana. È un soppressore tumorale ed è dotato di attività di fosfatasi sul fosfoinositide fosfatidilinositolo 3,4,5-trifosfato (PIP3) il quale viene a sua volta prodotto dall'attività del fosfatidilinositolo 3-chinasi (PI3K) in seguito a stimolazione da parte di citochine e fattori di crescita (Figura 1).

L'accumulo di PIP3 intracellulare causa iper-attivazione di segnali a cascata influenzando molteplici eventi come la proliferazione e l'apoptosi (neoplasia). PTEN antagonizzando l'azione del PI3K ne riduce i suoi effetti.

Numerose mutazioni e/o delezioni del gene PTEN sono state identificate in vari tumori e linee cellulari cancerogene a dimostrare la forte correlazione tra perdita funzionale di PTEN e il tumore.

La proteina umana PTEN è formata da quattro moduli funzionali e secondo uno studio fatto da Maehama nel 2007, la maggior parte delle mutazioni sono state riscontrate al livello del dominio fosfatasi. Mutazioni germinali di PTEN, invece, generano sindromi tumorali autosomiche dominanti, come la malattia di Cowden che predispone allo sviluppo di tumori maligni.

Le ricerche condotte negli ultimi anni riguardati PTEN hanno preso in considerazione lo studio di quelle proteine che possono potenzialmente esercitare un'attività regolatrice nei confronti di PTEN e quindi partecipare alla genesi tumorale PTENdipendente in quanto una rottura

> dell'interazione dello PTEN con queste proteine leganti potrebbe causare un'erralocalizzazione di PTEN o un errato turnover della proteina PTEN nelle cellule (Paez e Sellers, 2003; Maehama, 2007). Dagli studi finora condotti, solo un paio di proteine sono state correlate alla tumorigenesi.

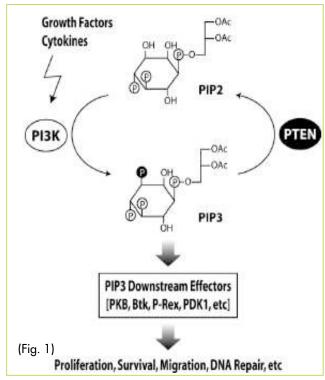
Una di queste è PICT-1 (proteina interagente con il terminale C-1) e l'altra è la proteina NEED4- 1(precursore neurale espresso dalle cellule e donwnregolato).

Oltre alla regolazione post-transcrizionale sopra menzionata, alcuni fattori di trascrizione sono implicati invece nella regolazione trascrizionale di PTEN e influiscono sul livello di espressione di PTEN. È stato dimostrato che early growth response-1 (EGR-I), peroxisome proliferatoractivated receptor g (PPARg) e p53 si legano direttamente alla regione promoter del gene PTEN e inducono la transattivazione; al contrario il nuclear factor kB (NFkB) è in grado di sopprimere l'espressione di PTEN. PI3K/Akt. Esistono diverse isoforme di PI3K, raggruppate in tre classi, delle quali la classe I è quella di nostro interesse poiché associata a molti fattori di crescita e molti recettori immunitari Figura 1 presenti sulla superficie cellulare conosciuti come recettori delle tirosin-chinasi (RTKs) o recettori della proteina Gaccoppiata (GPCRs).

L'effetto più evocato dal PI3K di classe I, come precedentemente ricordato, è la fosforilazione in posizione 3' dell'anello dell'inositolo del fosfatidilinositolo 4,5-bifosfato (PIP2) generando fosfatidilinositolo 3,4,5-trifosfato (PIP3) necessario come secondo messaggero per legare e regolare la funzione di un gruppo diverso di proteine di segnale ad attività chinasica, poste a valle di PI3K.

Questo legame avviene in particolare con la proteina serina-treonina chinasi Akt e phosphoinositide chinasi dipendente (PDK1).

Akt, anche nota come proteina chinasi B (PKB), è il principale downstream target su cui agisce il PI3K ed è strettamente legata al controllo del ciclo cellulare, della proliferazione cellulare e della sopravvivenza cellulare. PTEN regola negativamente l'attività di Akt e la perdita di PTEN



nelle cellule conduce ad un persistente aumento dell'attivazione di Akt e di conseguenza ad una diminuzione dell'apoptosi, nonché ad una proliferazione cellulare.

Secondo questi studi, quindi, lo sviluppo di un tumore è strettamente legato ad alcuni recettori di superficie cellulare come ad esempio il fattore di crescita epidermica (EGFR), il recettore per l'insulina (IGFR), il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGFR) e poiché molti dei recettori RTKs e GPCRs sono associati al sentiero PI3K/Akt, la deregolazione di queste molecole può provocare una iperattivazione del sistema PI3K/Akt che a sua volta può indurre la trasformazione cellulare e lo sviluppo neoplastico.

L'amplificazione genica di Akt è stata riportata nell'uomo in vari tipi di tumore come quelli gastrico, ovarico, prostatico, mammario, pancreatico e nel glioblastoma. Inoltre nei carcinomi ovarici l'attivazione di Akt è stata messa in relazione ad un comportamento clinico molto aggressivo e ad una maggiore sdifferenziazione morfologica del tumore. Questo lascia pensare che vi sia un nesso tra l'espressione di Akt attiva ed una prognosi peggiore.

NFkB. L'NFkB è un fattore di trascrizione nucleare che media la risposta cellulare in seguito a svariati stimoli come il fattore di necrosi tumorale (TNF)- $\alpha$ , l'interleuchina- $1\beta$ , il lipopolisaccaride (LPS), le specie reattive dell'ossigeno (ROS), alcuni agenti antineoplastici e le radiazioni- $\gamma$ .

L'NFkB è quindi molto importante nel regolare l'espressione genica nelle risposte allo stress, nelle risposte immunitarie, nelle risposte infiammatorie e nella sopravvivenza cellulare, attraverso il legame ai siti cis-acting kB dei promotori e degli enhancer. Infatti l'NFkB regola diversi geni che mediano la proliferazione (es. Ciclina D1 e c-Myc), l'antiapoptosi (TRAF1, IAP, Bcl-2), la resistenza

farmacologica (MDR1), l'immunomodulazione (citochine ed interleuchine), le metastasi (COX-2 e MMP9) e le molecole di adesione intercellulare (ICAM-1).

Normalmente le proteine NFkB sono sequestrate nel citoplasma per opera di un inibitore chiamato IkB che si localizza e si lega alla sequenza di localizzazione nucleare del complesso NFkB. Grazie a segnali di attivazione, avviene la fosforilazione, la ubiquitinizzazione e la degradazione dell'IkB, così il complesso NFkB può traslocare nel nucleo e legarsi a specifiche sequenze di DNA promotrici. Inoltre studi recenti hanno dimostrato come l'Akt è in grado di attivare l'IkB-chinasi (IKK) con la funzione di fosforilare e indurre la degradazione di IkB.

Seguenti studi hanno messo in luce funzioni contrastanti di NF $\kappa$ B, infatti, secondo Gustin et al., 2001, PTEN inibisce l'attività di NF $\kappa$ B indotta dal TNF- $\alpha$ , mentre altri due studi condotti da Kim S. et al., 2004 e da Vasudevan et al., 2004, hanno dimostrato che l'attivazione citochinaindotta di NFkB dà luogo alla downregulation di PTEN.

Un'attività nucleare persistente di NFκB è stata descritta anche in molti tumori umani come conseguenza dell'attivazione costitutiva di chinasi presenti a monte. L'attivazione di NFκB può pertanto stimolare la trasformazione, la proliferazione e l'invasione cellulare, così come l'angiogenesi e la metastatizzazione.

# 2. MATERIALI E METODI

In questo studio sono stati utilizzati 30 campioni di neoformazioni giunti da numerose cliniche veterinarie italiane dal 2002 al 2008. I campioni sono stati inclusi in paraffina mediante processatore automatico e successivamente sezionati al mirotomo a 4 µm e colorati con ematossilina ed eosina secondo le procedure

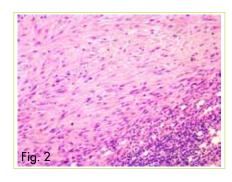
standard. In questo modo è stato possibile effettuare l'esame istologico e il grading delle neoplasie.

Il grading delle neoplasie è stato effettuato secondo il sistema di punteggio descritto da Couto et al. 2002 come segue. Tale schema è stato precedentemente adattato nel cane ed è basato sulla valutazione della differenziazione cellulare, della presenza e della estensione della necrosi all'interno della neoformazione ed infine dell'attività mitotica mostrata dalle cellule neoplastiche.

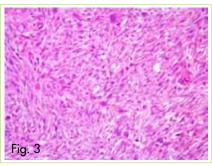
A tutti i fibrosarcomi considerati in questo studio è stato assegnato un punteggio da 1 a 3 per le seguenti caratteristiche:

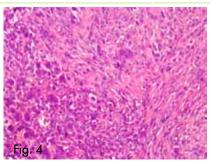
- differenziazione cellulare
- 1): cellule tumorali ben differenziate simili ai fibroblasti maturi;
- 2): cellule mediamente differenziate con un fenotipo istologico definito; e3): cellule scarsamente differenziate/anaplastiche senza un fenotipo istologico ben definito);
- indice mitotico
- (1: da 1 a 9 figure mitotiche per 10 campi a 400 X; 2: da 10 a 19 mitosi per 10 campi a 400 X; e 3: 20 o più mitosi per 10 campi a 400 X);
- necrosi
- (1: assenza di necrosi;
- 2: necrosi estesa per un'area inferiore al 50% del totale del tumore; e 3: necrosi coinvolgente più del 50% dell'area totale).

Per punteggi finali di 3 o 4 il tumore veniva classificato come grado I (Figura 2), per punteggi di 5-6 di grado II (Figura 3), per punteggi di 7-8-9 di grado III (Figura 4).









Di questi 30 campioni, 10 sono stati classificati come grado I, 14 come grado II e 6 come grado III.

L'espressione di PTEN, PI3K e NFĸB è stata analizzata immunoistochimicamente utilizzando un sistema ABC-perossidasi. Le sezioni sono state incubate con anticorpi monoclonali di coniglio (Cell Signaling Technology) per PTEN e PI3K, mentre per NFĸB è stato utilizzato un anticorpo policlonale di coniglio (Abcam, UK). I siti antigenici sono stati smascherati mediante tampone citrato pH 6 e la marcatura finale è stata realizzata mediante diaminobenzidina (DAB).

Per quanto riguarda l'anticorpo PTEN, secondo le informazioni del datasheet, non aveva una reattività specifica per tessuti di gatto e al fine di evidenziare una sua reattività specifica e quindi una valutazione quanto più corretta delle positività e/o negatività dei vari casi, questo è stato testato precedentemente su campioni di cute e sottocute sani provenienti da un gatto sottoposto ad esame necroscopico. Per valutare la specificità alcune sezioni sono state preincubate con un peptide ad azione bloccante nei confronti di PTEN (PTEN blocking peptide, Cell Signaling). Attraverso l'utilizzo del peptide ad attività bloccante PTEN si è visto come le sezioni di cute normali pretrattate erano sempre negative mentre le sezioni non pretrattate erano positive a PTEN.

# 3. RISULTATI

I 30 casi di fibrosarcoma presentavano abbondante infiammazione perineoplastica di natura principalmente linfocitaria. In 11 casi su 30 erano presenti cellule giganti di natura neoplastica (36,6%), di cui un caso era stato classificato come grado I (1/10, 10%), sei erano di grado II (6/14, 42,8%) e quattro di grado III (4/6, 66,6%). Tale risultato suggerisce una correlazione positiva tra la presenza delle cellule giganti multinucleate e il grado istologico, poiché sembra che la percentuale di casi con cellule giganti aumenta con il progredire del grading.

Nei casi esaminati attraverso esame immunoistochimico, PTEN era positivo in 8 dei 30 casi esaminati (26,6%), il PI3K in 23 casi (76,6%) e l'NFκB in 25 casi (83,3%). La positività si osservava per tutti e tre gli

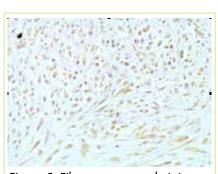


Figura 5: Fibrosarcoma grado I: immunocolorazione per PTEN 40X

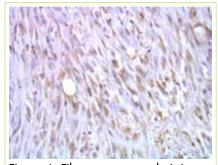


Figura 6: Fibrosarcoma grado I: immunocolorazione per PI3K 40X7

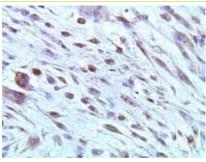


Figura 7: Fibrosarcoma grado II: immunocolorazione per PI3K 40X

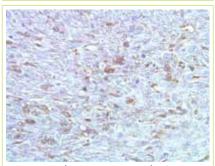


Figura 8: Fibrosarcoma grado III: immunocolorazione per PI3K 40X8

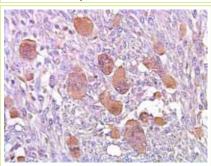


Figura 9: Fibrosarcoma grado III: immunocolorazione per PI3K 40X

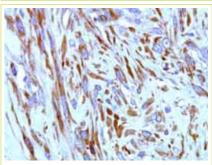


Figura 10: Fibrosarcoma grado I: immunocolorazione per NFκB 40X

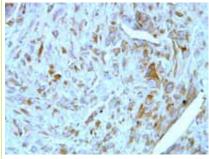


Figura 11: Fibrosarcoma grado II: immunnocolorazione per  $NF\kappa B$  40X

Figura 12: Fibrosarcoma grado II: immunnocolorazione per NFκB 40X

anticorpi sempre a livello del citoplasma con una intensità della colorazione da moderata a molto forte. Relativamente al PI3K si notava una colorazione molto intensa a livello del citoplasma delle cellule giganti. Se prendiamo in considerazione il grado del tumore, nei casi considerati grado I lo PTEN era espresso nel 50% dei casi (5/10) (Figura 5), il PI3K nel 70% (7/10) (Figura 6) e l'NFκB nel 100% dei casi (10/10) (Figura 10). Per il grado II PTEN era espresso in 3 casi su 14 (21,4%), PI3K era espresso in 10 casi su 14 (71,4%) (Figura 7) mentre l'NFκB era espresso in tutti e 14 i casi (100%) (Figura 11-12).

Il grado III era caratterizzato per quanto riguarda PTEN da tutti e sei i casi negativi (0%), il PI3K era positivo in tutti e sei in casi (100%) (Figura 8-9) mentre l'NFκB era positivo solo

	Grado I	Grado II	Grado III	Totale positivi
PTEN	5/10	3/14	0/6	8/30
	(50%)	(21,4%)	(0%)	(26,6%)
PI3K	7/10	10/14	6/6	23/30
	(70%)	(71,4%)	(100%)	(76,6%)
NFκB	10/10	14/14	1/6	25/30
	(100%)	(100%)	(16,6%)	(83,3%)

Tabella 1: Risultati delle positività nei confronti di PTEN, PI3K e NFκB, in relazione anche al grado

in un caso in 1/6 (16,6%).

# 4. CONCLUSIONI

La presente tesi ha valutato l'espressione immunoistochimica di PTEN, PI3K ed NFκB nel fibrosarcoma fe-



La nuova gamma di probiotici/prebiotici **fidavet** per l'equilibrio della microflora intestinale

# fidavet KAODYN®

Pasta appetibile che offre una rapida risposta per il sostegno dell'equilibrio della microflora intestinale

# fidavet BENEDYN®

Capsule gelatinose ad elevata concentrazione che favoriscono il ripristino della microflora nelle forme intestinali croniche.

Possono essere associate ad antibiotici

### fidavet fiberdyn®

Alimento complementare pellettato contenente fibra solubile e insolubile per favorire la normale funzione digestiva. Indicato per: disturbi delle ghiandole perianali, gastroenteriti, cambiamenti alimentari, periodi di stress









# www.fidavet.com

Per maggiori informazioni contattare Janssen Animal Health, una divisione Janssen-Cilag Spa, via Michelangelo Buonarroti 23, 20093 Cologno Monzese (MI) Tel. 02.2510465 - Fax 02.2510500 Email: infovet@jacitjnj.com www.janssenanimalhealth.com



Px010

BERDY

BENEDYN



lino post-vaccinale in relazione al significato biologico e patologico che tali espressioni possono rivestire anche in oncologia veterinaria tenuto conto che nei tumori animali spontanei non sono state indagate. In questo studio gli anticorpi anti-PTEN, anti-PI3K e anti-NFkB utilizzati, che secondo le informazioni dei datasheet hanno una reattività specifica per tessuti

di uomo, topo, ratto e scimmia, si sono dimostrati degli strumenti utili e validi anche per i tessuti di gatto, pertanto potranno essere impiegati in studi futuri.

È stata individuata una correlazione positiva tra la presenza delle cellule giganti multinucleate e il grado istologico in accordo con quanto riportato da altri autori, sembra quindi che la percentuale di casi con cellule giganti aumenti con il progredire del grading.

Per quanto riguarda i dati sulla espressione di PTEN solo nel grado I e grado II è stata osservata positività rispettivamente del 50% e del 21,4% mentre nel grado III tutti i casi erano negativi, a testimoniare una riduzione dell'espressione all'aumentare del grading. Al contrario, l'espressione di PI3K è sempre stata elevata (70% grado I, 71,4% grado II) fino ad una totale positività nel grado III. In sunto, la perdita dell'espressione immunoistochimica di PTEN e la positività di PI3K è stata osservata frequentemente, mentre in tutti i casi appartenenti al grado I e al grado Il alla perdita di PTEN si osservava una concomitante espressione di NFkB così come evidenziato in altri studi.

Quindi, la forte espressione di NFκB e la perdita di PTEN nelle forme di grado I e II, (meglio differenziate e proprie delle fasi iniziali di sviluppo di tale tumore) può suggerire un ruolo importante svolto da NFκB, come fattore di trascrizione nucleare indotto dalla flogosi.

I risultati ottenuti dal presente studio supportano per un ruolo della deregolazione dei segnali PTEN/PI3K e NFkB nella genesi del fibrosarcoma postvaccinale felino ed essi concordano con i risultati di molti studi condotti in oncologia umana dove è emerso con forza che un'alterazione di suddetto sistema deprime l'attività protettrice di PTEN con forti conseguenze su altre molecole di segnale intracellulari come PI3K e NFkB.

I meccanismi di regolazione e/o attivazione che possono interferire a monte o a valle del pathway PTEN/PI3K e sull'attività di NFKB e che possono condurre alla tumorigenesi sono ancora poco studiati in oncologia veterinaria, pertanto ulteriori studi sono necessari per acquisire una conoscenza completa del meccanismo regolatore di tale pathway anche perché sono considerati dei validi target in chemioterapia.

# ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

1. La Rivista scientifica "Rassegna di Medicina Felina" pubblica articoli originali, casi clinici e recensioni riguardanti la

2. La rivista pubblica lavori in lingua italiana. È necessario che i lavori siano scritti in una forma corretta e non devono essere stati pubblicati in precedenza. La redazione si riserva la facoltà di apportare modifiche formali al testo per poterlo adattare alle esigenze tipografiche. L'autore sarà contattato nel caso di modifiche di maggiore entità.

3. Il lavoro dovrà essere realizzato su materiale cartaceo, corredato del relatico C.D. con testi trattati in word e delle illustrazioni necessarie. Le didascalie delle illustrazioni dovranno essere inserite in un file a parte da quello contenente il lavoro. Il tutto dovrà essere inviato a mezzo posta al seguente indirizzo. Prof. Fausto Quintavalla Sez. Clinica Medica Veterinaria - Dipartimento di Salute Animale Via del Taglio 8 - 43100 Parma. Nel caso di materiale fotografico digitale, per poter garantire un buon risultato di stampa si raccomanda tassativamente di inviare le immmagini in alta definizione con 300 punti per pollice, in formato JPG, o TIF con base minima 10x15. Per i grafici usare i seguenti programmi: excel per le tabelle e word per i testi. Tale materiale potrà essere inviato tramite posta elettronica al seguente indirizzo: fausto. quintavalla@unipr.it.

In questo caso si raccomanda la compressione dei files. Il materiale fotografico non sarà restituito.

- 4. I testi devono essere stampati in doppia spaziatura su una sola facciata di fogli di carta da lettere bianca di dimensioni convenzionali. Devono essere inviate tre copie del materiale illustrativo e del testo nella versione italiana.
- 5. Gli articoli originali devono comprendere introduzione, materiali e metodi, risultati, discussione e conclusioni. Ogni articolo deve inoltre essere corredato da un breve riassunto in italiano e in inglese oltre a 3-4 parole chiave (sempre in italiano e in inglese).
- 6. Bibliografia Gli autori sono responsabili dell'accuratezza di ciascun riferimento bibliografico. Gli argomenti discussi nel testo devono fare riferimento a voci bibliografiche numerate. Fino a quattro autori vengono riportati tutti gli autori se sono di più, dopo i primi tre, si deve aggiungere et al.. I riferimenti alle riviste devono comprendere il loro titolo abbreviato secondo quanto previsto dall'Index Medicus.

- 7. Per ogni articolo sarà richiesto il giudizio di almeno due esperti di settore.
- 8. Lettere al direttore relative agli articoli della rivista o su argomenti pertinenti agli scopi culturali e scientifici della rivista stessa, di estensione non superiore a due pagine dattiloscritte, potranno essere pubblicate con relativa risposta.
- 9. Bozze di stampa verranno inviate all'autore per la revisione senza il manoscritto originale. Esse devono essere restituite alla segreteria.

# LA GESTIONE DEL DOLORE NEL GATTO

# Bruno Manuguerra

# **INTRODUZIONE**

Per quanto negli ultimi anni sia diventato argomento di diffuso interesse e dedicate attenzioni, una definizione medico-scientifica esaustiva del complesso fenomeno comunemente chiamato dolore è stata fornita solo nel 1979 ad opera della IASP (International Association for the Study of Pain) e ad oggi è condivisa dalla OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) e dalle principali associazioni medico-scientifiche:

"Il dolore è una spiacevole esperienza sensoriale ed emozionale associata ad un danno tessutale effettivo o potenziale, o descritta nell'ambito di tale danno".

L'elaborazione di una qualsiasi esperienza derivante da sensazione e reazione emotiva determina un sentimento e, a questo proposito, la frase enunciata da Lorenz (1978) -"Nell'uomo dei sentimenti esiste solo prova verbale" - spiega brillantemente perché in Medicina Umana l'unico "gold standard" diagnostico che tutt'oggi l'Algologia ha a disposizione è la comunicazione verbale. Si è resa quindi necessaria una successiva integrazione per sancire l'applicabilità della definizione stessa anche a pazienti non verbalizzanti quali i neonati e, appunto, gli animali:

"L'incapacità di comunicare verbalmente, non nega la possibilità che un individuo stia provando dolore e che sia necessario un appropriato trattamento per rilevarlo".

Se è possibile affermare che in Medicina Neonatale, per quanto ancora oggetto di non pochi dibattimenti, si attribuisca ormai primaria importanza alle pratiche gestionali

dei fenomeni algici, in Medicina Veterinaria queste sono ancora ai loro albori, a discapito tanto del benessere quanto della salute dei nostri pazienti. In tempi piuttosto recenti alcuni notevoli passi avanti sono stati fatti in merito alla specie canina, per lo più mirati a soddisfare la mutata sensibilità dei proprietari al problema. Nel gatto, indagini professionali condotte da esperti del settore sulla pratica clinica continuano invece a riportare dati allarmanti, riscontrando una diffusa sottovalutazione del fenomeno dolorifico che risulta gravemente sottostimato e, quindi, sottotrattato. Seppure tale realtà non può essere disgiunta da fattori soggettivi di ordine etico e socioculturale (risolvibili solo tramite adequate campagne di sensibilizzazione), sono state individuate alcune difficoltà oggettive che complicano la gestione clinica dello stato algico nei felini rispetto al cane, in parti-

- 1. difficoltà diagnostiche nel riconoscimento del grado di dolore provato:
- minore capacità specie-specifica di metabolizzazione epatica dei farmaci;
- 3. maggiore rischio di effetti maniacali degli Oppioidi e tossici dei FANS;
- 4. relativa scarsità di farmaci registrati per la specie.

Nell'ultimo decennio sono stati tuttavia già raggiunti adeguati livelli conoscitivi in grado di fornire soluzioni appropriate alla maggior parte di queste problematiche ed è quindi possibile auspicare una loro prossima diffusione nella pratica professionale. Per le suddette motivazioni, stimolato nell'interesse da queste recenti evoluzioni medico-scientifiche. ho sviluppato la mia tesi.

# VIE ANATOMICHE DELLA NOCICEZIONE E DOLORE FISIOLOGICO

L'approfondimento dei concetti di neuro-anatomia e neuro-fisiologia di seguito trattati costituisce base necessaria alla comprensione dell'ampia gamma di perturbazioni psico-fisiche prodotte dall'impulso nocicettivo e della sua "trasformazione" in sentimento di dolore.

La via anatomica classica della nocicezione è costituita da una catena di tre neuroni afferente alle aree sensitive corticali. Il neurone di primo ordine origina in periferia da terminazioni recettoriali libere, differentemente distribuite per tipologia e densità nei tessuti somatici superficiali e profondi (meccanocettori, termocettori, nocicettori polimodali) ed in quelli viscerali (solo nocicettori polimodali). I nocicettori provvedono al fenomeno fisiologico di trasduzione del segnale, codificando in impulsi elettrici l'energia meccanica, termica o chimica fonte di danno. Piccole fibre afferenti primarie di tipo Aδ mieliniche (meccanocettori, termocettori) e C amieliniche (nocicettori polimodali) provvedono quindi alla trasmissione del segnale al corpo neuronale (neuroni bipolari) situato nei gangli paravertebrali delle radici dorsali. La trasmissione veloce (Aδ) evoca dolore pungente e localizzato, mentre quella lenta (C) si associa a sensazione dolorifica bruciante e diffusa. Tramite i rami comunicanti bianchi, il neurone di primo ordine contrae sinapsi con interneuroni e neuroni di secondo ordine o trasmettitori (NT) nel corno dorsale del



midollo spinale. Gli interneuroni della lamina II operano un'immediata modulazione dell'impulso ed instaurano i *riflessi spinali* (stimolazione noradrenergica ed aumento del tono simpatico). L'attivazione dei NT delle lamine I e V e la conseguente progressione dell'impulso lungo le loro fibre assonali consente la proiezione del segnale ai centri sopraspinali. Gli assoni dei NT si riuniscono in fasci nella sostanza bianca midollare e vanno a costituire i tratti spinali ascendenti, che assumono posizioni, caratteristiche ed importanza diverse nelle varie specie. Nell'uomo, ad esempio, il principale tratto ascendente è quello spino-talamico; è misto (sensazioni tattili, termiche, dolorifiche, etc.) e diviso nelle porzioni laterale e mediale. Nel gatto lo stesso è suddiviso in tre porzioni di cui la dorso-laterale sembra essere costituita unicamente da fibre nocicettive. Inoltre, negli animali le vie della nocicezione si distribuiscono ampiamente a nuclei presenti nella sostanza grigia bulbo ponto-mesencefalica (sottocorticali), stazioni relais che modulando ulteriormente lo stimolo prima di re-indirizzarlo al talamo. Alcuni di questi nuclei (es. periacqueduttali) regolano sistemi specifici che, tramite riflessi neurovegetativi (tratti spinali discendenti) e neuroendocrini, mediano il rilascio encefalico e midollare di sostanze oppioidergiche inibitrici (encefaline, endorfine, dinorfine).

Vie anatomiche

INCTALANO
SOSTANEA GRIDIA ILABO-PONTO-MESERICIFALICA

CAMIGLI delle RADROT
SOSTANIA GRIDIA ILABO-PONTO-MESERICIFALICA

CAMIGLI delle RADROT
SOSTANIA GRIDIA ILABO-PONTO-MESERICIFALICA

NOCICETTORI
NOCICETORI
NO

Disegno 1: schematizzazione delle vie anatomiche della nocicezione

Altri, attivando le aree ipotalamiche, stimolano una risposta endocrina stress-simile (rilascio di cortisolo ed adrenalina nel circolo ematico) e mediano una percezione emozionale inconscia, evocando risposte motorie-comportamentali immediate. Infine l'impulso giunge ai neuroni di terzo ordine propriamente detti, nei nuclei ventro-laterali (Aδ) ed intralaminari (C) del talamo, posti in diretto e reciproco rapporto con le stesse aree ipotalamiche e con le aree sensitive corticali. Il sistema talamocorticale media i più alti fenomeni di percezione ed integrazione dello stimolo che codificano il segnale nocicettivo, lo localizzano e lo rendono all'animale. comprensibile dopo questa elaborazione si può parlare di sentimento di dolore, al quale il soggetto tenterà di opporre un'adeguata risposta comportamentale conscia e volontaria.

La risposta è fisiologica e adattativa se la stimolazione nociva evoca impulsi a bassa intensità, associati a danno tessutale nullo (potenziale) o lieve, e breve durata, conseguente alla rimozione della causa.

In questo caso, le *funzioni autonome* (riflessi spinali, eustress) mediano efficacemente:

- l'allontanamento precoce della causa, minimizzando il danno (riflesso di sottrazione);
- l'aumento delle capacità di riparazione e sopravvivenza dopo l'insulto (aumento del metabolismo basale);
  - l'immediato stato di allerta verso ulteriori cause di danno (vigilanza e reattività). L'implementazione delle *funzioni coscienti* consente all'animale:
  - la localizzazione precisa della sede di danno (percezione discriminativa);
  - la moderazione del comportamento di aller-

- ta, favorendo la guarigione a lungo termine (integrazione della risposta emozionale inconscia);
- l'allontanamento definitivo dalla causa (risposta motoria volontaria);
- la comprensione della causa, evitando future esposizioni (apprendimento). Il dolore fisiologico assume in questo modo un ruolo protettivo ed adattativo d'importanza vitale. Se le risposte risultano efficaci la stimolazione gradualmente decade e l'omeostasi viene ripristinata.

# MECCANISMI PATOGENETICI

Nei fenomeni patologici di tale sistema sono fondamentalmente implicati i nocicettori polimodali delle piccole fibre C, i quali possono essere funzionalmente classificati come chemiocettori ad alta soglia d'attivazione. In seguito ad un danno cellulare vengono liberate in ambiente extracellulare sostanze algogene ed edemigene sia passivamente (es. bradichinina, ioni K+, ATP, sostanza P), sia attivamente (es. serotonina, istamina). Gradualmente si associano fenomeni flogistici che, tramite la classica cascata infiammatoria, portano ad un aumento dell'espressione degli enzimi ciclossigenasici COX-1 e COX-2. In particolar modo, le prostaglandine E, ed I, interagiscono in modo diretto con recettori propri (EP, ed IP,) posti a livello nocicettoriale. Inoltre, diminuiscono indirettamente la soglia d'attivazione dei terminali, amplificando la risposta a tutte le altre stimolazioni (es. bradichinina) rendendosi così responsabili del fenomeno comunemente chiamato iperalgesia primaria o sensibilizzazione periferica.

A livello midollare il principale mediatore di tutte le afferenze primarie è il glutammato, il quale stimola i recettori AMPA dei NT evocando la proiezione fisiologica d'impulsi a bassa intensità e breve durata. I fenomeni di sensibilizzazione periferica producono una de-regolazione dei segnali trasmessi dalle fibre C, cui consegue l'elaborazione e l'esposizione sulla membrana dei NT di recettori NMDA che si sostituiscono gradualmente a quelli fisiologici. La loro stimolazione da parte del glutammato stesso e di altri neurotrasmettitori (es. sostanza P) produce la proiezione d'impulsi intensi e di lunga durata che diventano sempre meno proporzionali agli stessi segnali periferici e possono persistere oltre la rimozione della causa e la riparazione del danno. Questo fenomeno, estremamente temibile dal punto di vista clinico, prende il nome di sensibilizzazione centrale o wind-up. L'esacerbazione della risposta midollare può inoltre produrre "rimbalzi" di segnale, il quale ritorna in periferia dove decrementa la soglia d'attivazione nocicettoriale dei tessuti illesi circostanti alla sede effettiva di danno, rendendosi responsabile del fenomeno d'iperalgesia secondaria.

Recenti studi vanno infine delineando un sempre più chiaro coinvolgimento delle cellule della glia nei fenomeni di sensibilizzazione. Sorpassando quindi la loro visione classica di semplici strutture stromali, a questi elementi cellulari è attribuita la capacità d'instaurare una vera e propria risposta neuro-infiammatoria (mastociti endoneurali) tramite la produzione centrale di prostaglandine (PGE2) e il rilascio dei fattori neurotrofici (NTFs). Tale evidenza potrebbe portare ad innovative possibilità terapeutiche nella gestione, spesso frustrante, del dolore neuropatico e di stati dolorifici cronici refrattari ad interventi classici, quali sono i casi di severi dolori d'origine neoplastica.

Le gravi perturbazioni organiche evocate da stati dolorifici intensi o prolungati devono spingere ogni professionista a superare la visione del fenomeno algico come semplice sintomo, peraltro di scarsa utilità diagnostica data l'ampia gamma di manifestazioni a cui esso si associa, e definirlo nell'ambito di una vera e propria patologia, complicante anche gravemente il quadro clinico dei pazienti affetti.

In quest'ambito è utile distinguere didatticamente il dolore patologico acuto da quello cronico, tenendo presente che il primo può esitare progressivamente nel secondo, senza una precisa demarcazione di sintomi.

Il dolore patologico acuto è evocato da stimolazioni eccessivamente intense ed esita essenzialmente in alterazioni conseguenti all'iperattivazione del sistema nervoso simpatico (riflessi spinali). Produce principalmente alterazioni della funzione cardiaca, di quella respiratoria e del sistema vascolare esitando nei casi più gravi anche in conseguenze letali, quali lo shock cardiogeno.

Nel dolore cronico, evocato da stimolazioni nocive perduranti, intermittenti o persistenti, vengono invece coinvolti in misura più o meno intensa tutti i sistemi di attivazione e di controllo. Tra questi meccanismi si instaurano velocemente circoli viziosi non più autolimitanti che, distanti dal ripristinare l'omeostasi, vanno evidenziando una complessità di sintomi che delineano una vera e propria "sindrome dolorifica".

La de-regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrenale mantiene nel tempo l'aumento del tono simpatico (adrenalina) peggiorando la funzionalità cardio-respiratoria ed evocando sintomatologia propria dei vari apparati coinvolti (es. ipomotilità gastro-enterica). Lo stato di stress (cortisolemia protratta) altera il metabolismo basale a favore di uno stato catabolico, con conseguenti ritardi nella cicatrizzazione e immunosoppressione. Lo stesso dimaladattativa dello stato emotivoemozionale (sistemi dopaminergico e serotoninergico), associata ad iperreattività e <u>stati fobici</u>, ipervigilanza e stati ansiosi.

Infine la persistenza della stimolazione algica, alterando le risposte talamo-corticali, non consente più alle funzioni coscienti di escogitare risposte comportamentali efficaci nell'adattarsi alla perturbazione dell'omeostasi e nel moderare l'iperattivazione ipotalamica. Può esitare in stati depressivi gravi, riducendo o annullando le attività motorie volontarie e quelle vitali (es. anoressia).

### VALUTAZIONI DIAGNOSTICHE

Gli approcci diagnostici al dolore acuto (es. chirurgico, traumatico) e al dolore cronico (es. infiammatorio cronico, neoplastico) hanno lo scopo di rilevare con la maggior attenzione possibile le differenti alterazioni evocate dallo stato algico per quantificare accuratamente il grado di dolore percepito dal soggetto. Per questo la valutazione diagnostica degli stati algici non può basarsi su deduzioni che prescindono da adeguate conoscenze nel merito sia dei parametri fisiologici alterati dalle funzioni riflesse, sia di quelli comportamentali che, seppur in parte dipendenti da fattori soggettivi (es. età, sesso, stato di salute, grado di motivazione, stabilità psichica), rispondono a caratteristiche etologiche derivanti dagli specifici percorsi evolutivi propri di ogni specie.

Nella gestione del dolore chirurgico è utile differenziare le tre fasi dell'intervento, pre-, intra- e postoperatoria.

Nel *pre-operatorio* lo scopo essenziale è prevenire il dolore derivante dal futuro danno controllato ed impedire l'instaurazione dei fenomeni di sensibilizzazione. La valutazione diagnostica non può che essere fon-

stress produce una destabilizzazione



data su **elementi presuntivi** (esempio in Tab.1) derivanti da schemi elaborati nell'evidenza che se un certo tipo d'intervento si associa ad un determinato grado di dolore nell'uomo, nel cane ed in altre specie è verosimile che ciò sia vero anche per il gatto.

**Grado lieve:** piccole incisioni raschiati cutanei miositi

**Grado moderato:** castrazione biopsie muscolari

Grado severo: mastectomia laparatomia toracotomia Grado atroce: fratture multiple fratture esposte amputazione

Tabella 1: esempi di riferimenti diagnostici presuntivi

All'indubbia importanza di tale valutazione si oppone chiaramente una scarsa accuratezza del metodo che prescinde dalle caratteristiche individuali e deve quindi essere integrato da un attento monitoraggio nella fase successiva. Nel periodo intra-operatorio l'anestesia generale sopprime l'attività talamo-corticale producendo analgesia tramite il blocco dei fenomeni di percezione ed integrazione. Tuttavia, seppure l'animale non può provare sentimento di dolore, molti anestetici generali (es. tiopentale, alotano) non hanno alcun effetto sulla nocicezione e sulle funzioni autonome, che anzi sono esacerbate dalla stessa soppressione dei meccanismi inibitori encefalici. La valutazione diagnostica deve quindi avvalersi del monitoraggio dei parametri fisiologici (es. pressione arteriosa, T°, funzionalità cardiaca e respiratoria, equilibrio elettrolitico ed acido-basico), alterati in misura direttamente proporzionale alle stimolazioni algiche evocate. Nei casi di dolore post-operatorio, traumatico e cronico il soggetto prova coscientemente un certo grado di dolore e l'obbiettivo gestionale è far sì che questo sia tale da <u>non</u> ostacolare più significativamente la ripresa delle normali attività

comportamentali. La valutazione diagnostica deduttiva del paziente diviene indispensabile e le alterazioni dei parametri comportamentali assumono importanza primaria. L'attività cosciente tende, infatti, a mediare le alterazioni dei parametri fisiologici che perdono significatività man mano che ci si allontana temporalmente dell'insorgenza del danno (poco attendibili già 2-3 ore dopo l'intervento chirurgico). Al fine di effettuare deduzioni diagnostiche corrette ed accurate è quindi indispensabile sapere qual è lo stato di normalità per la specie e per lo specifico paziente. La specie felina è evolutivamente caratterizzata da una buona stabilità psichica ed un'alta tolleranza nei confronti delle sensazioni dolorifiche e riesce spesso a mediare consciamente il sentimento provato, reagendo con il comportamento più adatto alla propria sopravvivenza. Etologicamente i gatti sono predatori solitari. Hanno conservato un alto senso d'indipendenza, di autosufficienza ed una limitata interazione sociale non gerarchica. In preda a dolore tendono quindi a *nascondersi* evitando sfide per le risorse contenute nel proprio territorio in un momento di vulnerabilità.

La codificazione del valore patognomonico proprio di ognuno dei segni associati al dolore nel cane che ha recentemente conferito una discreta accuratezza alle scale multiparametriche del dolore (es. Mac Gill Pain Scale), non ha ancora raggiunto livelli adeguati nella specie felina nonostante siano state elaborate scale (es. Colorado State University Scale) che iniziano a concentrarsi su alcuni comportamenti specie-specifici.

Per questo motivo <u>la valutazione</u> diagnostica del dolore patologico acuto rimane la vera sfida aperta della gestione del dolore nei felini. La risposta comportamentale soggettiva raggiunge in questi casi la maggiore variabilità possibile. Come schematizzato in Tabella 2, tale risposta può essere determinata da stati mentali fortemente depressi, fobici o ansiosi e può esitare anche in accessi a carattere compulsivo.

Nei casi più complicati, tuttavia, il Medico Veterinario può ancora avvalersi, con prudenza ma senza remore, della diagnosi ex-iuvantibus (peraltro comunemente accettata per l'antibioticoterapia) rivalutando il paziente dopo un intervento terapeutico ritenuto efficace.

È importante sottolineare che lo stato ansioso, molto comune nel gatto, richiama complessi elementi diagnostici differenziali in quanto reazione ad un ampia gamma di stressori oltre al dolore. Si menziona ad esempio la suscettibilità ai cambiamenti apportati alla precisa organizzazione e strutturazione in campi d'attività del territorio controllato dal felino (zone di gioco, di riposo, d'eliminazione, di caccia).

Il dolore cronico in questa specie sembra essere tipicamente il più sottostimato e quindi sottotrattato. È questo il caso dello stato algico evocato dall'osteoartrosi, tanto conosciuto e trattato nel cane, quanto

DOLORE ACUTO	ATTIVITA'	DOLORE CRONICO						
Fobie, ansia o depressione	MENTALE	Depressione						
Fortemente ridotta con accessi	MOTORIA	lpomobilità						
Anoressia, pica	ALIMENTARE	Disoressia, anoressia						
Grooming assente o autolesionix	SOMOESTESICA	Riduzione del grooming						
Insonnia o letargia	CICLI SONNO/VEGLIA	Riduzione del sonno						
Dissociazione o aggressione	ESPLORATORIA	Ridotte interazioni fisiche e sociali						

Tabella 2: Alterazioni indotte dagli stati dolorifici nelle attività mentali e comportamentali

ignorato nel suo compagno d'avventure domestiche. Questa situazione esemplificativa è probabilmente rilevabile anche per altri stati infiammatori cronici ed alcuni dolori neoplastici. È dovuta, almeno in parte, proprio all'atteggiamento etologico del felino (il gatto si nasconde) che tollera questi tipi di dolore, rendendo poco evidenti i segni (Tab. 2) in relazione allo stato mentale comunemente depresso e all'attività motoria consciamente diminuita e moderata. In questo caso, per quanto subdoli, esistono segni specifici ed un occhio clinico allenato e preparato è, in molti casi, in grado di rilevarli e operare deduzioni corrette. Numerosi studi comparativi hanno inoltre dimostrato che la collaborazione con il proprietario, ossia la capacità professionale di porre domande specifiche e sensibili, aumenta notevolmente l'accuratezza della diagnosi sia perché concentra l'attenzione su eventuali comportamenti persi (es. non salta più) o modificati (es. fa salti più bassi), sia perché consente di stabilire quale sia un comportamento "normale" per lo specifico paziente.

#### INTERVENTI TERAPEUTICI

Un'accurata diagnosi del tipo e del grado di dolore provato dall'animale è necessaria per impostare efficaci e sicuri protocolli terapeutici. L'approccio terapeutico agli stati algici, in quanto fenomeni multidimensionali, è definito gestione multimodale. Prevede l'utilizzo di molecole dell'analgesia propriamente dette (Oppioidi e FANS) associate a farmaci collaterali ed interventi nonfarmacologici.

Sfruttando la sinergia delle interazioni sulle differenti sedi d'alterazione, la gestione multimodale consente di <u>massimizzare l'efficacia</u> analgesica, <u>abbassare i dosaggi</u> terapeutici e quindi <u>minimizzare gli</u> effetti avversi dei farmaci necessari. Se è indubbio che questa pratica è importante in qualsiasi specie, ciò è particolarmente vero proprio per i felini, risaputamente più predisposti, ad esempio del cane, ad effetti negativi conseguenti alla somministrazione di entrambe le classi di molecole dell'analgesia.

Per quanto riguarda l'utilizzo degli Oppioidi nel gatto, un timore ancora molto diffuso è legato alla possibile insorgenza di fenomeni disforici e reazioni maniacali. È necessario sottolineare che questa "credenza" deriva da fonti bibliografiche ormai di pura valenza storica in cui le sperimentazioni furono condotte con somministrazioni sovradosate di 20-40 volte rispetto a quanto dimostratosi efficace. Alla luce delle attuali conoscenze è corretto affermare che i felini domestici sono più predisposti ai loro effetti euforizzanti, ricordando che nella pratica clinica odierna un sovradosaggio è per lo più causato da un'erronea sovrastima diagnostica del grado di dolore. I farmaci morfinici vengono considerati *il riferimento* della terapia antalgica e sono indicati dall'OMS per il trattamento di gradi di dolore moderato o severo. Sono particolarmente utili nella terapia di stati algici acuti, mentre perdono gradualmente efficacia man mano che il dolore tende a cronicizzare. Oltre al tramadolo, morfinico debole, dimostratosi molto sicuro ed ampiamente utilizzato nel trattamento anche al domicilio di dolori acuti lievi o moderati, la buprenorfina (EV 0.01-0.02 mg/ kg), oppioide agonista parziale, è ad oggi il morfinico più utilizzato nel gatto. Possiede limitati effetti collaterali rispetto agli agonisti puri ed è ben tollerata dal felino mantenendo un ottimo e duraturo potere analgesico. In questa specie può essere somministrata anche per via orale in quanto risulta possedere un assorbimento trans-mucosale completo (in virtù del pH buccale = 9), non dimostrato nel cane. Per quanto a tal proposito sia necessario ricordare le limitazioni legali all'utilizzo delle sostanze stupefacenti (D.P.R. 309/1990), questa caratteristica la rende un'ottima scelta anche nel trattamento al domicilio. Al contrario, la morfina possiede numerose controindicazioni nel gatto in quanto la carente capacità di glucuronizzazione epatica tipica della specie non ne consente la conversione nel metabolita attivo M-6-G, riducendone così l'efficacia, pur mantenendo invariati gli effetti avversi tipici dell'oppioide agonista puro.

Questa carenza metabolica epatica, dovuta all'assenza su base genetica dell'enzima UDP-transferasi, è anche causa specifica dei gravi effetti avversi prodotti da molti Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei.

A seconda del ruolo rivestito da questa via enzimatica nel metabolismo delle diverse molecole, la sua inattività può esitare in veri e propri fenomeni di tossicità (es. Paracetamolo), quindi nell'impossibilità di utilizzare il farmaco, oppure in aumenti dell'emivita plasmatica del principio attivo (es. Carprofene, Ketoprofene) conseguente al rallentamento della coniugazione e dell'escrezione. In questo secondo caso, tuttavia, la soluzione è semplicemente riferirsi a protocolli specificatamente elaborati per il gatto che prevedano intervalli di sospensione adeguati e sicuri, preferendo tra i diversi FANS disponibili i COX-2 selettivi al fine di massimizzare l'efficacia, con i minimi effetti collaterali possibili. Tuttavia, anche con queste accortezze rimane controindicato, per la maggior parte dei FANS, un utilizzo continuativo a lungo termine. Ciò ha estremo rilievo clinico in quanto questa classe di farmaci, oltre ad essere indicata dall'OMS per la terapia di dolori acuti di grado lieve o moderato, associati agli Oppioidi,



è estremamente efficace e risolutiva nel trattamento del dolore cronico di origine infiammatoria, nel quale spesso i morfinici stessi non sortiscono effetti rilevanti. Nel tentativo di ovviare a questa problematica è stata intrapresa una promettente strada, essendo stato sintetizzato e reso disponibile un FANS, il Meloxicam, che sembra utilizzare una via metabolica di tipo ossidativo, non presentando quindi problemi di accumulo. La sua attività COX-2 preferenziale non lo rende del tutto privo dei classici effetti collaterali gastro-enterici e renali. Si cita infine il Robenacoxib, COX-2 selettivo, non ancora in commercio in Italia (nda: alla data di pubblicazione della tesi), ma che la bibliografia sembra indicare per utilizzi continuativi e prolungati anche nei felini, con bassissimi effetti collaterali.

Riassumendo, è corretto affermare che la soluzione alla maggior parte dei problemi derivanti dalla somministrazione di farmaci analgesici (e non solo) ai felini domestici può riassumersi nel concetto che "il gatto è unico". Nella pratica clinica non è quindi più sensato considerarlo un "piccolo cane", ma gli si devono attribuire peculiarità specie-specifiche, implementando gli studi ed elaborando protocolli nel rispetto delle differenze organiche che lo contraddistinguono.

Gli interventi farmacologici collaterali si avvalgono di numerosi principi attivi con siti e modalità d'azione, come detto, sinergici. Gli anestetici locali, quali la lidocaina, bloccano la corrente di Na+ stabilizzando le fibre afferenti ed interrompendo la trasmissione dell'impulso algico lungo le stesse. Questi farmaci si adattano bene a numerose tecniche di somministrazione. Oltre alla classica via iniettiva locale, somministrate a vari livelli neuro-anatomici (es. neuroassiale, tronculare, peridurale) esitano in anestesie locoregionali e

regionali. Si sta diffondendo l'utilizzo intra- e post-operatorio di lidocaina in CRI (constant rate infusion: 10-40 µg/kg/min), associata ad altri farmaci anestetici (es. ketamina), dei quali aumenta sensibilmente l'efficacia. Infine, nel gatto, l'infiltrazione tramite cateteri da ferita di facile ed economica fabbricazione si è dimostrato il metodo più efficace nel condurre a ricoveri più brevi dopo procedure chirurgiche invasive o in caso di lesioni estese.

Gli a2-agonisti (es. medetomidina) sembrano produrre buona analgesia viscerale tramite l'azione su sottoclassi specifiche recettoriali sia a livello centrale che periferico. Tuttavia, ad oggi, l'utilizzo di questi farmaci resta limitato al periodo pre- ed intra-operatorio a causa del loro costante effetto sedativo. È rilevante sottolineare che, data l'ipotesi della sensibile azione antalgica, l'utilizzo di antidoti specifici (es. atipamezolo) capaci di antagonizzarne l'effetto sedativo può esacerbare al risveglio fenomeni dolorifici tenuti sotto controllo da queste sostanze. Nel gatto infine inducono vomito con estrema frequenza e possono quindi essere controindicati quando sia necessario tutelarsi da improvvisi aumenti della pressione intracranica, intra-oculare, esofagea o intraaddominale.

I **tranquillanti**, come benzodiazepine ed acepromazina, non possiedo-

no effetto analgesico, ma associati ai farmaci Oppioidi esitano nel noto stato di neuroleptoanalgesia, massimizzano l'efficacia e ne attenuano gli effetti collaterali euforizzanti. Nel gatto, mentre le BDZ possono produrre effetti paradossi e produrre eccitazione, l'acepromazina (0.11 mg/kg) è un farmaco sicuro e ben tollerato. Somministrato prima degli α2- agonisti può ridurre l'incidenza dell'emesi.

La ketamina agisce come antagonista non competitivo dei recettori NMDA. Oltre al più conosciuto effetto anestetico di tipo dissociativo, esplica importanti funzioni antiipersensibilizzanti prevenendo il fenomeno del wind-up e l'insorgenza di stati di dolore cronico a lungo termine. Per questo motivo è indicato anche l'utilizzo in CRI a dosi subanestetiche (5-10 µg/kg/min) nelle 24 ore post-intervento. Induce un'ottima analgesia superficiale (scarsa viscerale) e riduce i fenomeni di tolleranza agli oppioidi, con i quali viene sempre più spesso consigliata l'associazione.

Come la ketamina, l'amantadina (3-5 mg/kg SID) antagonizza i recettori NMDA, ma non possedendo effetti psicotropi ed essendo formulata in compresse per OS, è utile nel trattamento al domicilio del dolore cronico ed un valido implemento nella gestione del dolore neuropatico.

Particolarmente indicata nel potenziamento dei morfinici e nei casi d'iperalgesia secondaria che non necessitano di prolungare altrimenti il ricovero post-operatorio.

Infine nella gestione di gravi casi di dolore cronico e neuropatico pos-



Disegno 2: principali possibilità terapeutiche complementari

sono rivelarsi estremamente utili la gabapentina (2.5-10 mg/kg ogni 8-12 ore; sospendere gradualmente in 2-3 settimane) e l'amitriptilina (0.5-1 mg/kg SID). La prima è un anticonvulsivante che incrementa il rilascio di GABA decrementando l'eccitazione neuronale; la seconda è un antidepressivo triciclico capace di aumentare l'effetto degli oppioidi e stabilizzare lo stato mentale del paziente, nonostante sia consigliabile accertare la precisa origine dello stato depressivo prima del suo utilizzo.

Tra gli interventi non farmacologici, sensibili risultati terapeutici sono stati ottenuti grazie alla Medicina Alternativa ed in particolare all'agopuntura e alla fisioterapia. A tale proposito può sorprendere come numerose fonti bibliografiche individuino nel gatto una specie che tollera bene le manovre manipolative.

Ancor più rilevante ed essenziale nell'implementare le pratiche gestionali del dolore nei felini risulta essere tuttavia una corretta gestione ambientale. Al domicilio ed ancor più durante il ricovero, il luogo di degenza deve essere adeguato alle caratteristiche etologiche sia dal punto di vista dell'interazione fisica (es. cuccia coperta per nascondersi, ricoveri caldi e silenziosi), sia sociale (es. approcciarsi senza movimenti improvvisi, non esporre alla vista di cani). Queste pratiche mirano ad aumentare lo stato di comfort, concentrandosi nel rendere la sfera interattiva del paziente più prevedibile e controllabile possibile. Si sono ampiamente dimostrate utili nell'aumentare l'efficacia delle terapie e ridurre i tempi di ricovero.

#### **CONCLUSIONI**

I Medici Veterinari, indipendentemente da lingua, cultura, razza o nazionalità, hanno tutti un medesimo obbligo: **prevenire ed allevia-**

re il dolore e la sofferenza degli animali. Nonostante questi soggetti senzienti non possano comunicare verbalmente (ed eventualmente lamentarsi del trattamento ricevuto) hanno gli stessi diritti fondamentali al benessere ed alla vita riconosciuti all'uomo. Come chiunque di noi pretenderebbe per se stesso senza dubbi o timori, il rispetto dell'individuo in una condizione di sofferenza è eticamente dovuto anche quando, come avviene nella Medicina Veterinaria, non può essere esplicitamente "richiesto". Alla luce dei fatti, credo si possa concordare che il corretto riconoscimento degli stati algici nel paziente felino resti una delle sfide più impegnative che oggi il mondo veterinario deve affrontare. Al contrario, elaborando la bibliografia disponibile, il trattamento del dolore nel gatto può non spaventare più in quanto si possiedono già sufficienti esperienze in merito alla gestione multimodale preventiva e terapeutica della maggior parte dei tipi di dolore patologico; anzi, queste stesse si sono dimostrate valido implemento delle suddette carenze diagnostiche. In sostanza nella grande maggioranza dei pazienti, la gestione di questo stato multidimensionale richiede, ad oggi, solo un approccio razionale e coerente. Restano esclusi solo il dolore neuropatico (forse non ancora a lungo) e alcuni stati dolorifici legati a patologie allo stadio terminale, che non rispondono più alle terapie e per i quali ci si deve limitare ad interventi palliativi.

In conclusione credo che, percorrendo infinite possibili strade già sperimentate, la pratica clinica moderna abbia solo una scelta da fare ed una sola direzione giusta da seguire.

## Le Aziende informano





Sanofi-Aventis e Merck nominano Raul Kohan CEO della nuova joint venture nel settore Animal Health la cui denominazione sarà Merial-Intervet

Parigi, Francia e Whitehouse Station, NJ – 27 Luglio 2010

- In data odierna, Sanofi-Aventis (EURONEXT: SAN e NYSE: SNY) e Merck & Co. Inc. (NYSE: MRK) hanno annunciato che Raul E. Kohan sarà nominato Chief Executive Officer della joint venture del settore Animal Health. Sanofi-aventis e Merck, conosciuta come MSD al difuori degli Stati Uniti e del Canada, intendono unire Merial e Intervet/Schering-Plough allo scopo di creare un nuovo leader su scala globale nel settore Animal Health la cui denominazione sarà *Merial-Intervet*.

Attualmente Kohan è Presidente di Intervet/Schering-Plough, il business di Merck che si occupa di Animal Health. Assumerà il nuovo incarico quando la nuova joint venture sarà approvata e definita dalle Autorità Regolatorie cioè, secondo quanto si prevede, intorno al primo trimestre del 2011. La costituzione di questa nuova joint venture del settore veterinario è soggetta alla stipula delle intese finali, all'analisi dal punto di vista antitrust negli Stati Uniti, in Europa e in altri paesi e alle altre susuali condizioni del closing.

"Raul Kohan sarà a capo di questa nuova società leader nel settore dell'Animal Health" ha dichiarato Cristopher A. Viehbacher, Chief Executive Officer di sanofi-aventis. "Il talento, i prodotti e la competenza di entrambe le società sono estremamente complementari ed essi creeranno una società con una maggiore copertura geografica e di mercato. Infatti, prevediamo che la nuova joint venture Merial-Intervet comporterà una sostanziale crescita. "Raul ha al suo attivo un'enorme esperienza nel settore veterinario e farmaceutico a livello globale" ha affermato Richard T Clark, Presidente e CEO di Merck. "Ci fa piacere che Raul guidi l'integrazione delle due società sostenendo lo slancio della crescita a livello globale. La nuova joint venture potrà avvalersi di una delle piu' ampie gamme di prodotti e servizi veterinari in ambito farmaceutico e biologico per soddisfare le esigenze di milioni di clienti".

Raul Kohan è Vice Presidente Esecutivo e Presidente del business Animal Health di Merck. È entrato in Schering-Plough nel 1984 e da allora ha occupato posizioni di responsabilità sempre maggiore. È stato Responsabile del business o Animal Health, Senior Vice President, responsabile della Corporate Excellence e dei servizi amministrativi di Schering-Plough. In precedenza, Kohan si è occupato della supervisione del gruppo Global Specialty Operations, che comprendeva i settori Animal Health e Consumer Health Care di Schering-Plough. Kohan si è diplomato presso l'Accademia Militare di San Martin in Argentina e ha conseguito un M.B.A. in economia all'Università di Buenos Aires.

José Barella, attuale Presidente Esecutivo di Merial, rimarrà in carica fino alla chiusura dell'operazione. Lavorerà quindi a stretto contatto con Kohan e porterà il suo importante contributo alla fase di transizione e alla creazione dell nuovo business congiunto dell'Animal Health. José Barella è entrato in Merial nel 2001 ed è diventato Chief Operating Officer nel 2005 e capo delle business operations, con responsabilità di tutte le attività commerciali di Merial a livello internazionale, comprese le vendite e il marketing dei segmenti animali da compagnia e da reddito, oltre che delle funzioni commerciali a supporto di tali segmenti. È stato nominato Presidente Esecutivo di Merial nel 2007 con il compito di mettere in atto una strategia globale e sotto la sua direzione, la società è diventata un' azienda leader nel settore.

La nuova joint venture Merial-Intervet offrirà una più ampia gamma di prodotti e di servizi veterinari in ambito farmaceutico e biologico e sarà in grado di trarre il massimo vantaggio dalle possibilità di crescita in tutti i segmenti e nei vari paesi del mondo.

Il mercato mondiale del settore Animal Health si è attestato sui 19 miliardi di dollari nel 2008. I prodotti per gli animali da compagnia hanno rappresentato il 40 percento delle vendite totali e la rimanente quota del 60 percento è andata ai prodotti per animali da reddito. Si prevede che, nei prossimi cinque anni, il mercato crescerà ad un ritmo del 5 percento su base annua, sulla scia di una crescita nella richiesta di proteine animali e di una maggiore richiesta in materia di prodotti per la salute degli animali da compagnia.

Merial e Intervet/Schering-Plough continueranno ad operare separatamente fino al momento della chiusura dell'operazione.

\*\*\*

Merck

Oggi Merck, conosciuta al di fuori degli Stati Uniti e del Canada come MSD, è leader mondiale nel settore della salute e ha l'obiettivo di contribuire alla salute del mondo. Con i nostri farmaci da prescrizione, i vaccini, le nostre terapie biologiche, i prodotti consumer care ed i farmaci veterinari, collaboriamo con i nostri clienti e operiamo in più di 140 paesi per offrire soluzioni innovative nel settore della salute. Dedichiamo grande impegno a favorire l'accesso alle terapie attraverso politiche, programmi e partnership di vasta portata. Merck. Be well. Per ulteriori informazioni, è possibile visitare il sito: www.merck.com

## Le Aziende informano

#### CARPRODYL F:

Ora anche in 20 compresse appetibili!

Ceva amplia la gamma Carprodyl F con la presentazione in 20 compresse , che si aggiunge a quella da 100 compresse.

Carprodyl F, a base di carprofen, è un farmaco di provata efficacia per la riduzione dell'infiammazione e del dolore causato da disturbi del sistema muscolo scheletrico e da degenerazioni articolari; nonché come seguito all'analgesia parenterale per alleviare il dolore post operatorio.

Carprodyl F ha caratteristiche vantaggiose sia per i proprietari che per i veterinari: induce un rapido miglioramento della sintomatologia; le compresse sono aromatizzate e appetibili, di conseguenza sono assunte spontaneamente dalla maggior parte dei cani, aspetto che rende più semplice per i proprietari la somministrazione e il completamento della terapia; sono facilmente divisibili, per una maggior precisione del dosaggio.

Inoltre offre un costo trattamento vantaggioso anche per le 20 compresse, rendendo conveniente la terapia anche per cani di grossa taglia.

L'elevato impiego a livello internazionale del carprofen è garanzia della sicurezza e dell'efficacia del prodotto.

Carprodyl F è disponibile in tre presentazioni, adatte quindi a tutte le taglie, da 20, 50 e 100 mg e in confezioni da 20 e 100 compresse blisterate per mantenere inalterate appetibilità e stabilità del prodotto. Per ulteriori informazioni rivolgersi agli informatori medico-scientifici CEVA VETEM o direttamente a:

CEVA VETEM -Via Colleoni, 15 - 20041 Agrate Brianza (Mi)

Tel. 039.6559.442 - Fax 039.6559.244

Web: www.cevavetem.it

e -mail: marketing.italy@ceva.com

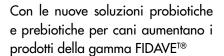


## Le Aziende informano

#### COMUNICATO STAMPA

che FIDAVET® includono:





Una nuova linea di soluzioni probiotiche e prebiotiche per cani è arrivata in casa FIDAVET®, la linea di prodotti da banco innovativi e attentamente formulati, disponibili in farmacia e nei negozi specializzati. FIDAVET KAODYN®, FIDAVET BE-NEDYN® e FIDAVET FIBERDYN® sono soluzioni gustose e personalizzabili, da utilizzare nella gestione della salute dell'apparato gastrointestinale. Come tutti i prodotti FIDA-VET®, possono essere impiegati individualmente, in combinazione con i farmaci da prescrizione o nell'ambito di un programma a lungo termine di mantenimento della salute degli animali.

Spiegando i vantaggi delle soluzioni probiotiche e prebiotiche FIDAVET®, Lorena Isceri, Tecnical Support in Janssen Animal Health, ha dichiarato: "Nei cani, i disturbi dell'apparato digerente sono causati da uno squilibrio della microflora gastrointestinale, spesso attribuibile a stress, a variazioni improvvise nella dieta, alle infezioni batteriche e alla somministrazione di antibiotici. I nostri prodotti, attentamente formulati, fanno leva sulle sinergie derivanti dalla combinazione di un probiotico, l'Enterococcus faecium, con agenti prebiotici di comprovata efficacia, i frutto-oligosaccaridi (FOS) e i mannano-oligosaccaridi (MOS). L'azione simbiotica tra il probiotico e i prebiotici contribuisce a promuovere lo sviluppo dei batteri non patogeni, ottimizzare l'immunità gastrointestinale e abbassare il pH\*, rendendo l'ambiente gastrointestinale meno idoneo alla presenza di batteri patogeni."

Le soluzioni probiotiche e prebioti-

#### FIDAVET KAODYN®:

gustosissima pasta da somministrare per via orale, in grado di contribuire rapidamente a ripristinare il sano equilibrio della microflora intestinale. Contiene caolino - un agente legante naturale che assorbe le tossine e rende le feci meno liquide - e pectina, una fibra dietetica solubile impiegata per lenire la mucosa intestinale. FIDAVET KAODYN® è facilmente somministrabile con una siringa dosatrice da 15 ml e 30 ml.

#### FIDAVET BENEDYN®:

prodotto altamente concentrato che può aiutare a ripristinare la microflora nelle condizioni intestinali più croniche. Può essere usato come ciclo di trattamento, della durata di 10 giorni, anche in associazione ad antibiotici. FIDAVET BENEDYN® è disponibile nella confezione da 50 capsule gelatinose da assumere intere o spezzate e sparse sul cibo o sciolte nell'acqua da bere.

#### FIDAVET FIBERDYN®:

supplemento alimentare in granuli che contiene fibra dietetica extra, per favorire la normale funzione digestiva. Contribuisce a ridurre a lungo termine i disturbi delle ghiandole perianali. E' indicato anche nei casi di gastroenteriti, cambiamenti o indiscrezione alimentare, dopo un intervento chirurgico o nei periodi

Altri prodotti della linea FIDAVET® sono FIDAVET CAVALESSE® e FIDA-VET CAVALESSE TOPICAL®. Questi prodotti contengono nicotinamide, che si è dimostrato contribuisca a riequilibrare la risposta immunitaria naturale dei cavalli, aiutando così a mantenere sana la pelle degli animali che, durante i mesi primaverili ed estivi, soffrono di problemi cutanei. Inoltre, la linea Fidavet® include anche FIDAVET PERLOQUAN®, supplemento che aiuta a mantenere sane le articolazioni e i tessuti associati.

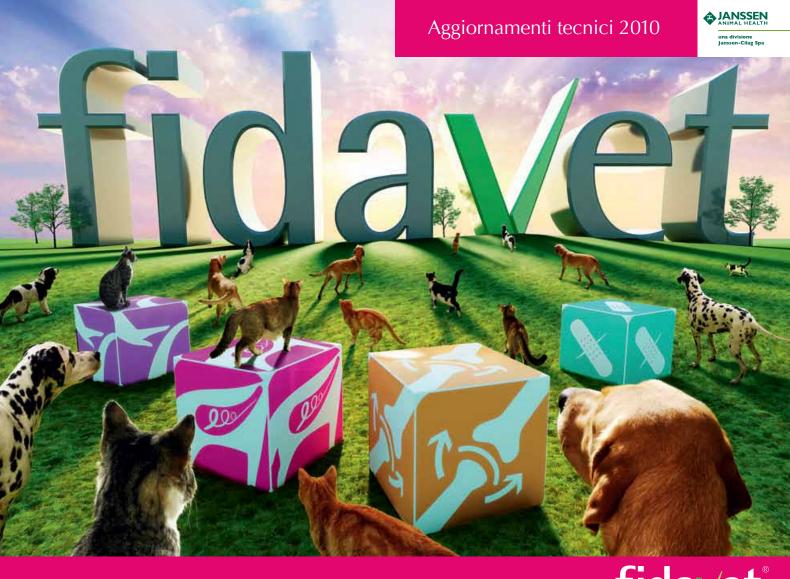
\*Swanson, K.S. et al. (2002) JNutr132:980-989

Per maggiori informazioni visitare il sito www.fidavet.com e contattare

Lorena Isceri Marketing & Sales field support Janssen Animal health e-mail:lisceri@jnj.com

tel: 02.2510465





# Nuovo arrivo in casa Janssen Animal Health: è nata la linea **fidavet**®

Janssen Animal Health ha lanciato Fidavet®, una nuova linea di prodotti da banco innovativi formulati secondo i più alti standard in termini di qualità, sicurezza e affidabilità. I prodotti Fidavet® coadiuvano la gestione della salute degli animali da compagnia. Impiegati da soli o in combinazione con i farmaci da prescrizione aiutano il veterinario ad offrire un approccio completo alle cure degli animali domestici.

Fidavet® ha focalizzato la sua attenzione su quattro principali aree terapeutiche: dermatologia, gastro-enterologia, articolazioni e ferite, identificate con queste semplici icone.







## ORDINE DEI MEDICI VETERINARI DI LECCE in collaborazione con AIVPAFE (Associazione Italiana Veterinari Patologia Felina)

#### LECCE 24 OTTOBRE 2010

ORECCHIO, NASO E BOCCA: un crocevia tra medicina e chirurgia nel gatto

Ore 8.30 Registrazione partecipanti

Ore 9.00 Saluto autorità

Moderatore: Dr.ssa Natalia Sanna

Ore 9.15 Clinica e chirurgia delle lesioni del cavo orale (fistole oro-nasali, tumori, ecc.)

Prof. Paolo Buracco

Ore 10.30 Intervallo

Ore 11.00 Gengivite plasmacellulare Dott.ssa Michèle Lebeau

Ore 12.15 Clinica e trattamento multimodale dei tumori del tartufo Prof. Paolo Buracco

Ore 13.00 Tecniche di rinotomia Prof. Paolo Buracco

Ore 13.30 Pausa pranzo

Moderatore Dr. Sergio Apollonio

Ore 15.00 Clinica e chirurgia dell'orecchio esterno e medio Prof. Paolo Buracco

Ore 16 .30 Intervallo

Ore 17.00 Paradontiti e lesioni da riassorbimento del colletto Dott.ssa Michèle Lebeau

Ore 18.30 Consegna dei questionari di autovalutazione e chiusura del lavori

#### INFORMAZIONI GENERALI

Sede: Grand Hotel Tiziano e dei Congressi - Lecce - tel. 0832/272111 fax. 0832/272841 info@grandhoteltiziano.it ECM: è stato richiesto l'accreditamento al Ministero della Salute per la categoria Medico Veterinario. E' obbligatoria la frequenza al 100% delle lezioni.

Quote Iscrizione (iva inclusa):

Soci AIVPAFE (in regola 2010) €30,00 (incluso buffet)

Iscritti all'Ordine Provincia di Lecce €30,00 (incluso buffet)

Non appartenenti alle suddette categorie €50,00 (incluso buffet)

La quota comprende: attestato di partecipazione, crediti ECM, copia delle relazioni congressuali in formato pdf.

**Modalità iscrizione**: per iscriversi inviare la scheda d'iscrizione con copia del versamento all'Ordine dei Veterinari delle Provincia di Lecce entro l'8 ottobre 2010. Il numero massimo di partecipanti è 80, quindi prima di procedere al bonifico accertarsi che ci siano ancora posti disponibili.

**Rinunce e rimborsi**: rinunce e/o disdette dovranno pervenire alla segreteria 15 giorni prima della data di svolgimento, comporteranno una restituzione del 70% dell'importo versato, oltre tale data non potrà essere effettuato alcun rimborso.



### SCHEDA di ISCRIZIONE o RINNOVO

da spedire a: Medicina Viva - Via Marchesi 26D - 43126 Parma fax 0521-29.13.14

Cognome / No	ome _																			
ndirizzo Via						n°														
CAP	Cit	tà			Prov															
Codice Fiscale (obbligatorio)							Partita Iva													
Nato a							ilil													
email (stampa	itello) _																			
Tel					C	ell								_ Fa	Х _					
dichiara di ess	sere isc	ritto all'(	Ordine	dei N	/ledici	Vete	rinari (	della	Provir	nci	a _									
□ NUOVO SOCIO Anno										□ F	RINN	ovo	Ann	o/ A	nni					
In qualità di : estratto dallo Statut SOCI EFFETTIVI i SOCI ADERENTI i in Scienze affini con	Medici Vete Medici Vete	erinari Libe erinari Libe interesse v	ri Profess ri Profess erso la pa	r parte d sionisti i sionisti i atologia	dell'Asse scritti al non iscr felina e	ociazion l'AIVPA itti all'AI compa	e gli Uni VPA; i M rata.	iversita 1edici \	ıri di Nazi /eterinari	ona no	n liberi	liana d	he si	occupa	ano p	revalente				
	☐ Iscrizione AIVPA - Invio la quota associativa AIVPA + AIVPAFE median Unicredit Via Mazzini Parma - BAN IT 62 N 02008					ante E														
						Isc	rizion	e Al	VPAF	E										
□□Socio AIVF	PAFE (no	on socio	AIVPA	)													€ 7	78,00	)	
□ Neolaureato (ultimi 3 anni) - allegare copia certificato																€ 3	37,00	)		
Invio la quota a	ssociativ	a <b>AIVP</b>	AFE me	ediante	e:															
☐ Assegno or	dinario (	o circola	are inte	stato a	ad <b>AI</b> \	/PAFE	e spe	edito a	a: Medi	cir	na Viv	a - V	ia Ma	arche	esi 2	<b>6D</b> - 43	3126 F	Parma	a	
□□ Vaglia pos	tale inte	stato: Al	VPAFE	E pres	so Me	dicina	Viva -	Via I	Marche	si	26D -	431	26 P	arma	a					
□□ Bonifico b	ancario	intestat	o a Al\	/PAFE	E pres	so Un	icredit	Band	a di Pa	ırm	na									
IT22 X 0200	8 12720	000002	627638	3	UNC	CRITE	1PU5													
□□ Carta di C	redito 🗆	VISA	o C	arta S	Si 🗆	Ma	stercar	rd (r	on so	10	acce	ttate	altre	e Cai	rte, o	compr	esa V	/isa E	ELEC.	TRON)
																Sca	d	/		
CVV/CVC cod	e				(in	dicare	e le cif	re po	oste su	ıl r	etro	della	car	ta)						
Autorizzo al pi	elievo		Data _						Fir	ma	a									·
Le suddette quo  ricevere lo Sta  partecipare a o  ricevere gratui  i sensi dell'art.13 de associazione A.I.V.P. IVPAFE. I dati pers IVPAFE e/o ad A.I. ssociazioni AIVPAFE caricati di AIVPAFE certeria delegata, r estione dell'elenco di dati identificativi de pedizione di riviste, pranizzazione di co chieste. Le ricordia ttifica, l'aggiorname ongressi S.p.a., con	tuto dell'A condizioni tamente: l I D.lgs n A., a cui i ornali dell'in V.P.A., e/o E e/o A.I.V.P. e A.I.V.P. iominata re egli iscritti, l'interessat a professio rsi e conve mo infine c nto e la ca	Associazio agevolate Rassegna 196/03 si in è legata d tteressato so all'iscrizio P.A.; c) in A. In ogni esponsabile gli incassi to potranno nisti di fid egni di sett the Le son ancellazione	ne ed i le ai Cona di Med a vincolo la vincolo cono tratti une ad un vio di pro caso i de del tratti delle quo o essere ucia qua tore. Il cone il core, il cone il cone, rivolge, rivolge	he AIVF di affil ati per I n congridotti ed ati perstamento te di iso comun li avvoo onferime ciuti i dendo le	ed ai C Felina A PAFE e liazione le segue resso; t ditoriali p sonali do sona cui prizione licati a cati e ce ento dei liritti di c	fettua il e che enti final  j invio pubblica ell'intere sono at e l'invio ostituti bommero dati è cui all'ar	omossi E e Boi trattamesegue ità: a) ac di inforriti dalla a essato si ffidate tu di comu ancari, a ialisti, a facoltativit. 7 del	da Al llettino dento de attividempin mazion associa aranno atte le nicazio a soggi societivo, ma D.lgs.	VPAFE  AIVPA  ei dati pe  ità inerei  i relative  izione a c  trattati c  operazior  ni ai soci  etti ai qu  à s scientii  la loro n  196/2003	e continuation accuired accurate accura	da AIV  onali de alla ge cedure d inizia si è as a socie ammin la con e italia cata ir partice	ei propestione gestic cussociat età Meistrativ munica ne ed ndicazi blare, i	ri ass amm nali/a ongres i. I da dicina e/cont uzione ester one co	inistra mminis ssuali ti dell'i Viva rabili, d risulti e, a s ompor o di ad	tiva estrative e/o a ntere Servi come necessegret ta l'incoede	e contab ve e cont d eventi ssato po zio Cono , ad ese essaria p erie orga npossibil ere ai Su	ile e al tabili co i conne tranno gressi s mpio n  per leg anizzat ità di a	I rappo onnessi essi co essere s.p.a., na non age, a tive ital adempi persor	orto con e all'isc e all'isc e conos che op a a limit case e ere alle hali, di	n i soci c rizione ac copo delle cciuti dag era come azione, la ditrici per d estere e prestazi chiederne
consenso al tra consenso per l'					o rela	itivo a	cong	ressi	media	nt	e str	umer	nti au	ıtom	atiz	zati		⊒Sì ⊒Sì		□ No □ No
)ata				Firm	າລ															



## Situazioni di stress?

# Aiutali a superarle con CALM!



CALM è il nuovo alimento Royal Canin che aiuta cani e gatti a superare le situazioni di stress e i problemi fisici associati.

Innovazione: è l'unico alimento sul mercato che offre una risposta specifica per la gestione dello stress.

Efficacia: le sue 2 molecole attive, Alfa-casozepina e Triptofano, migliorano le risposte allo stress.

Praticità: la soluzione dietetica evita l'uso di integratori, spesso difficili da somministrare all'animale.

Una novità esclusiva, firmata Royal Canin.



