

Anno 5

Numero 2-3

2-3/99

Rassegna di Medicina Felina



AIVPAFE
Associazione Italiana
Veterinari Patologia Felina

Casa Editrice Mattioli



RASSEGNA DI MEDICINA FELINA

Direttore responsabile
Federico Cioni

Direttore scientifico
Claudio Brovida
Via Brugnone, 10 - 10126 Torino
Tel. 011/6503139
Anubicbr@mbx.sicap.it

Comitato scientifico
Stefano Romagnoli
Facoltà di Medicina Veterinaria di Pisa
Efisio Arru
Facoltà di Medicina Veterinaria di Sassari
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
Giuliano Zaghini
Facoltà di Medicina Veterinaria di Bologna
Giuseppe Zannetti
Facoltà di Medicina Veterinaria di Parma

Progetto Grafico
PRC Casa Editrice Mattioli

Traduzioni a cura di
Chiara Frateschi
Barbara Pecchia

**Fotocomposizione, impaginazione
e stampa**
Casa Editrice Mattioli
Via Coduro 1/B
Fidenza (PR)

Pubblicità
Casa Editrice Mattioli
Tel. 0524/84547 - Fax 0524/84751

*Tutti i diritti di proprietà letteraria
e scientifica sono riservati.
Manoscritti, fotografie ed elaborati
originali, anche se non pubblicati,
non saranno restituiti.*

Pubblicazione trimestrale
Registrazione presso il
Tribunale di Parma n. 20/95 del 30/5/95
Spedizione in abbonamento postale
45% Art. 2, comma 20/b Legge 662/96
Filiale di Parma
Tiratura: copie 2.000

NOTA:
La Casa Editrice e il Comitato di
Redazione della Rassegna di Medicina
Felina non si assumono responsabilità
per errori ed omissioni, nè per opinioni
esprese dagli Autori dei testi, sui
quali ricade ogni responsabilità di
quanto affermato.

Indice

3 Editoriale

LAVORI ORIGINALI

- 5 Il gatto come specie modello per lo studio dei felini selvatici: produzione in vitro di embrioni
Luvoni G.C., Pellizzari P., Pareti A., Barbero C.
- 11 Utilizzo dell'eritropoietina ricombinante umana in un caso di diseritropoiesi da griseofulvina in un gatto
Zatelli A., Bajardi E., Sereni S., Corradi A., Cantoni A., Passeri B.
- 15 Le caratteristiche etologiche del gatto che maggiormente contribuiscono alla comprensione dei principali problemi comportamentali
Notari L.
- 21 Nuovi trattamenti farmacologici del glaucoma nel gatto
Niccolai B.

CASO CLINICO

- 33 Pseudomicetoma in un gatto persiano
Carrani F.

REPRINTS

- 37 Malattia da graffio di gatto
Kordick D., Breitschwerdt E.
- 43 Displasia dell'anca in una cucciolata di gatti domestici a pelo corto
Rabin K. L., de Haan J. J., Ackerman N.
- 47 Il gatto che dorme
Editoriale da Catnip
- 51 Neutropenia e piressia nel gatto
Feldman B. F.
- 55 Colelitiasi nei gatti
Tasker S.

61 Rubriche

AIVPAFE
ASSOCIAZIONE ITALIANA
VETERINARI
PATOLOGIA FELINA

AFFILIATA ALLA
ASSOCIAZIONE ITALIANA
VETERINARI
PICCOLI ANIMALI

AFFILIATA ALLA
EUROPEAN SOCIETY
OF FELINE MEDICINE

PAST-PRESIDENT
Dott. Giorgio Vincenzi
Via Quadri, 160
36100 Vicenza
Tel. 0444/506681

PRESIDENTE
Prof. Dott. Stefano Romagnoli
Dipartimento di Clinica Veterinaria
Università degli Studi di Pisa
Viale delle Piagge, 2 - 56124 Pisa
Tel. 39/050/570308-542331
Fax 542892
stefano@vet.unipi.it

VICE PRESIDENTE
Dott.ssa Cristina Crosta
Via Donatello, 27 - 20131 Milano
Tel. 02/2665928 - Fax 2663222
bussa@mbox.vol.it

SEGRETARIO
Dott.ssa Raffaella Bestonso
Via Lanza, 4 - 10095 Grugliasco (TO)
Tel. 011/787080 - Fax 785869

TESORIERE
Dott.ssa Natalia Sanna
Via Gennaro Serra, 20
80132 Napoli
Tel. 081/7645695

CONSIGLIERI
Dott.ssa Grazia Guidi
Istituto di Clinica Medica Veterinaria
Università degli Studi di Pisa
Viale delle Piagge, 2 - 56124 Pisa
Tel. 050/570525 - Fax 570771
guidi@vet.unipi.it
Dott.ssa Antonella Carteri
Via Milano, 9
37019 Peschiera del Garda (VR)
Tel. 045/7553833
Prof. Dott. Fausto Quintavalla
Istituto di Clinica Medica Veterinaria
Via del Taglio, 8 - 43100 Parma
Tel. 0521/293853
Dondi@ipruniv.cce.unipr.it

Editoriale

Una RIVISTA ITALIANA

Cariissimi Soci,

questo numero della Rassegna mi gratifica molto e mi fa sentire fiero di potervelo presentare. Per la prima volta dalla nascita della nostra associazione pubblichiamo più articoli originali di autori italiani che non ristampe di lavori già pubblicati all'estero. È un segnale importante per la nostra rivista che evidentemente viene letta ed apprezzata, visto che i colleghi della pratica e del mondo universitario pensano ad essa come un veicolo delle proprie idee.

Tra le riviste dalle quali abbiamo ottenuto il permesso di ristampare abbiamo una "New Entry". Si tratta della prestigiosa Catnip, una pubblicazione quadrimestrale curata dalla Facoltà di Medicina Veterinaria della Tufts University, (Massachusetts, USA) e indirizzata prevalentemente a proprietari ed allevatori di gatti. Catnip fa della divulgazione ad un livello abbastanza elevato, curando molto la grafica e rivolgendosi ad un pubblico colto, per cui alcuni articoli sulla fisiologia del gatto risultano molto interessanti ed abbiamo pensato di proporveli.

A giugno si è svolto il nostro primo (dopo diversi anni) congresso nazionale organizzato esclusivamente dall'AIVPAFE (pur se con l'appoggio morale dell'AIVPA e con il fattivo patrocinio dell'Ordine dei Medici Veterinari di Roma). Tra le prestigiose e vellutate mura del Grand Hotel Parco dei Principi a Roma, Peter Pascoe, John Verstegen, Diego Fonda e Antonello Bufalari ci hanno intrattenuti sulle anestesie e le emergenze nel gatto e nel cane. La sala era gremita di persone (alla faccia di chi sostiene che i congressi vengono bene solo al Nord), e gli applausi al termine di ogni presentazione non si sono fatti pregare. Questo ci conforta e ci porterà sicuramente a ritentare la fortuna nel prossimo futuro.

All'ultima riunione del Consiglio Direttivo dell'ESFM (Società Europea di Medicina Felina) è stata discussa ed approvata la richiesta di affiliazione da parte dell'AIVPAFE. Oltre ad essere l'unica associazione nazionale in Europa riservata ai veterinari che si occupano di gatti, siamo anche la prima associazione affiliata all'ESFM. Insomma, siamo in pole position, ed abbiamo intenzione di restarci a lungo.

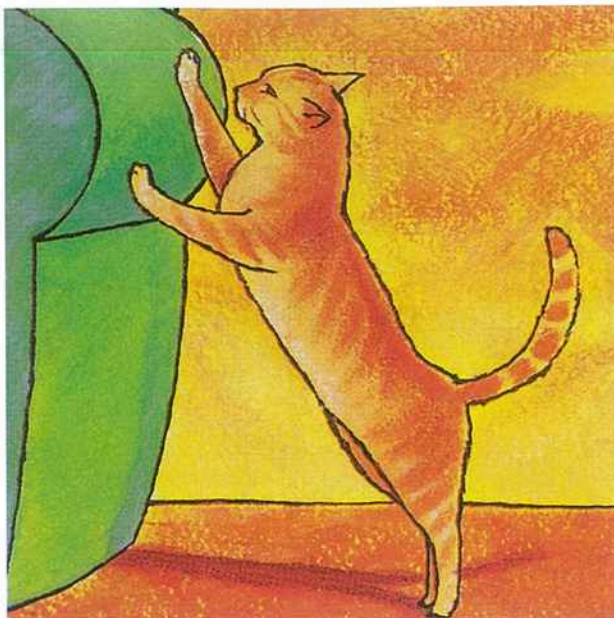
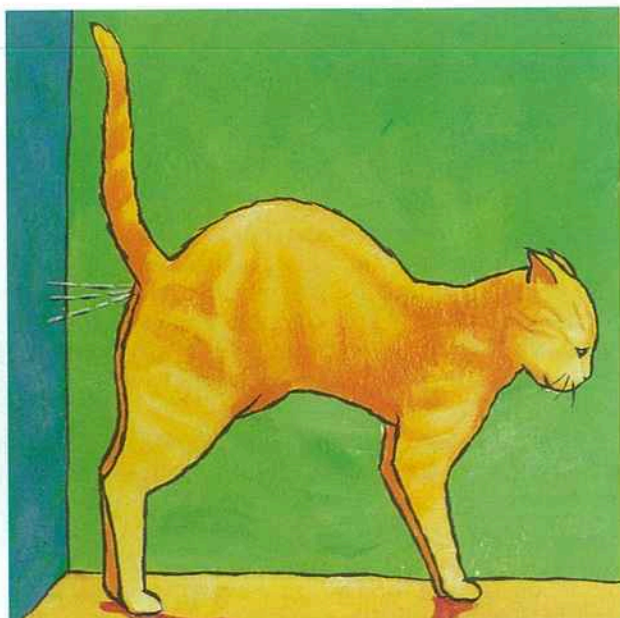
I lavori originali presenti su questo numero testimoniano la vitalità della nostra comunità scientifica. Gli articoli ristampati sono stati come al solito accuratamente scelti, e se ne trovate qualcuno di qualche anno fa significa che lo abbiamo ritenuto di particolare valore pratico. Comunque, se volete restare a bocca aperta non mancate di leggere attentamente la rubrica "Letto per Voi", che offre spunti per alcune considerazioni di assoluto interesse.

Buona lettura e buon lavoro

Stefano Romagnoli
Presidente AIVPAFE

Feliway®

GATTI



Soluzione spray per ambienti

- marcatura con urina
- danni da graffiamento
- stress da trasporto
e nuovi ambienti

**la soluzione innovativa a base di feromoni per risolvere
naturalmente i problemi comportamentali del gatto.**

pet line
VETEM



Il gatto come specie modello per lo studio dei felini selvatici: produzione in vitro di embrioni

Luvoni G.C., Pellizzari P., Pareti A., Barbero C.

Istituto di Clinica Ostetrica e Ginecologica, Facoltà di Medicina Veterinaria - Università degli Studi di Milano
Istituto di Ostetricia e Ginecologia "G.B. Revoltella" Facoltà di Medicina, Università di Padova

Riassunto

È noto che esistono 37 specie feline e tutte, tranne il gatto domestico (*Felis catus*), sono considerate a rischio di estinzione. Per questo motivo diventa importante lo studio di tecniche di riproduzione assistita da applicare alle specie selvatiche. Il gatto domestico rappresenta un importante modello che permette sia di approfondire le conoscenze dei processi biologici e riproduttivi dei felini esotici, sia di disporre di materiale biologico da destinare alla ricerca. Tra le tecniche di riproduzione assistita, la produzione di embrioni mediante fecondazione in vitro riveste un'importanza particolare e per ottimizzare i vantaggi offerti da questa tecnica, è utile considerare la crioconservazione del materiale genetico che consentirebbe la creazione di "banche di risorse genetiche", strumento indispensabile per la salvaguardia delle specie a rischio. Spermatozoi ed embrioni felini sono stati congelati con successo, e, nel nostro laboratorio, la crioconservazione degli oociti felini ha dato risultati incoraggianti con la produzione di embrioni dopo fecondazione in vitro di oociti felini congelati. Così tecniche perfezionate di fecondazione in vitro combinate alla conservazione dei gameti potranno aumentare il repertorio delle biotecnologie riproduttive nelle specie feline in vista di una potenziale applicazione nelle specie a rischio.

Parole chiave

Embrione, oocita felino, crioconservazione

Summary

The domestic cat as a model of wild felid in vitro embryo production.

In the last decade, progress has been made in assisted

reproduction techniques including in vitro embryo production and embryo transfer. In vitro fertilization in the domestic cat has been attained with oocytes matured both in vivo and in vitro. On the basis of these results in vitro fertilization of oocytes has also been applied in several non-domestic feline species, and in the tiger, the transfer of in vitro derived embryos resulted in pregnancy with 3 tiger cubs born in 1990 (Donoghue et al., 1990). Sperm cells and cat embryos have been successfully frozen and the cryopreservation of oocytes would greatly increase their availability for a range of reproductive technologies. In a study performed in our laboratory, we examined the ability of immature cat oocytes to survive after cryopreservation by evaluating their subsequent development following maturation in vitro. The effects of slow and ultrarapid freezing using different cryoprotectants in different concentrations were tested. The highest rates of resumption of meiosis and metaphase II were achieved with slow freezing and 1.5M dimethylsulfoxide or 1.5M Ethylene Glycol, while the ultrarapid procedure did not result in resumption of meiosis in vitro, despite intact morphology of the oocytes after thawing. Recently we focused our attention on mature cat oocytes, and a study was carried out to determine the fertilization and developmental potential of cryopreserved immature and mature oocytes. The results show that cryopreserved cat oocytes can be fertilized successfully and that their development in vitro after fertilization is enhanced when mature oocytes are frozen. These results suggest that the stage of maturation could be a key element in improving cat oocyte cryopreservation.

Key words

Cat oocyte, cryopreservation, cat embryos

Introduzione

Negli ultimi due secoli più di 50 specie animali si sono estinte ed attualmente oltre 200 specie sono considerate dalla Convention of International Trade in Endangered Species (CITES) come specie in pericolo. Per quanto riguarda i felini, è noto che ne esistono 37 specie e tutte, tranne il gatto domestico (*Felis catus*), sono considerate a rischio di estinzione.

Tra i felini selvatici, alcune specie, come la tigre, il leone, il giaguaro ed il puma, si riproducono agevolmente anche in cattività, mentre per altre come il ghepardo ed il leopardo delle nevi, esistono diversi ostacoli rappresentati per esempio da alcune anomalie comportamentali. Infatti soggetti anziani, troppo giovani o malati possono intimorire o essere scartati dagli altri componenti del gruppo, mentre l'incontro tra adulti estranei può facilmente scatenare reazioni violente. Inoltre i felini selvatici sono particolarmente soggetti allo stress da cattività che, determinando alterazioni endocrine, influisce negativamente sulla fertilità (Wildt, 1990).

Così il progressivo calo del numero di individui e la scarsa attenzione prestata alla conservazione della biodiversità hanno portato ad un aumento dell'omozigosi e a manifestazione di tare ereditarie, come è avvenuto nel ghepardo e nel leone (O'Brien et al., 1983, 1987). In queste specie sono state infatti evidenziate alte percentuali di teratospermia (Wildt et al., 1986) e in una varietà di puma (*Felis concolor* var. *coryi*), di cui rimangono meno di 50 esemplari viventi, un'alta percentuale di maschi è affetta da criptorchidismo unilaterale (Miller et al., 1990).

Per risolvere questi problemi sono state messe a punto metodiche di riproduzione assistita, come l'inseminazione artificiale, la produzione in vitro di embrioni ed il trasferimento embrionale. Tra queste, la produzione di embrioni mediante fecondazione in vitro riveste un'importanza particolare, infatti, a differenza dell'inseminazione artificiale, permette di eliminare il problema del rilievo dell'estro, soprattutto nelle specie in cui è poco manifesto, di produrre un grande numero di embrioni, e di ottenere discendenza anche da animali anziani, malati o morti.

Inoltre, per ottimizzare i vantaggi offerti dalla tecniche di fecondazione in vitro, è utile considerare la crioconservazione del materiale genetico che consentirebbe la creazione di "banche di risorse genetiche", strumento indispensabile per la salvaguardia delle specie a rischio. In questo modo potrebbe essere utilizzato materiale genetico di popolazioni lontane o di generazioni differenti ed esisterebbe una concreta garanzia di conservazione delle specie anche in caso di epidemie o disastri naturali (Wildt, 1992).

Per quanto riguarda gli studi relativi ai felini selvatici, le oggettive difficoltà nel reperimento di materiale biologico da destinare alla ricerca impongono di condurre le sperimentazioni su specie domestiche affini dal punto di vista fisiologico ed evolutivo. Il gatto domestico così rappresenta un importante modello di ricerca che permette sia di approfondire le conoscenze dei processi biologici e riproduttivi dei felini esotici, sia di disporre di materiale biologico da destinare alla ricerca.

Maturazione e fecondazione in vitro degli oociti di gatto domestico

Per maturazione dell'oocita si intende il raggiungimento dello stadio di metafase della seconda divisione meiotica con espulsione del primo globulo polare (Figura n° 1). Solo in questo stadio della meiosi l'oocita viene fecondato e, per questo motivo, gli oociti immaturi (stadio di vescicola germinale) prelevati per agopunzione da ovaie isolate dopo ovariectomia, necessitano di un periodo di maturazione prima di essere incubati con gli spermatozoi

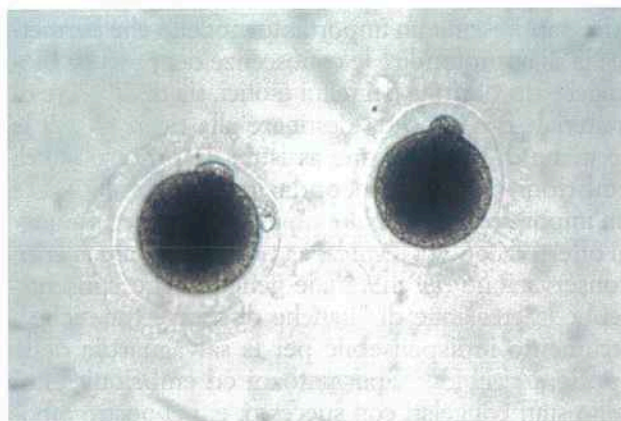


Figura 1: Oociti felini allo stadio di Metafase II dopo 24 ore di maturazione in vitro.

per la fecondazione in vitro.

Per ottenere risultati soddisfacenti di maturazione e di fecondazione in vitro, è necessario prestare attenzione sia alla selezione degli oociti, sia al tipo di terreno da utilizzare. Gli oociti vengono selezionati in base alle loro caratteristiche morfologiche; gli oociti che presentano oolemma e zona pellucida integri e citoplasma uniformemente scuro e omogeneo sono considerati morfologicamente normali. Gli oociti che vengono destinati alla coltura per la maturazione in vitro sono quelli che presentano, oltre a queste caratteristiche, anche più strati di cellule compatte del cumulo ooforo.

L'importante ruolo che queste cellule rivestono nel sostenere la maturazione dell'oocita è noto per molte specie animali e, per quanto riguarda il gatto, alcuni autori (Wood e Wildt, 1997; Pope et al., 1997) ne hanno confermato l'importanza ottenendo i migliori risultati di maturazione e fecondazione in vitro con l'impiego di oociti con cumulo intatto. In letteratura compaiono alcuni studi dedicati all'individuazione dell'ambiente colturale per la maturazione e la fecondazione in vitro degli oociti felini, studi che hanno lo scopo di ricreare in vitro delle condizioni il più possibile simili a quelle presenti in vivo.

Uno studio condotto nel nostro laboratorio (Luvoni e Oliva, 1993) ha indicato che i terreni complessi sono in grado di sostenere la maturazione in vitro degli oociti di gatto, e che l'addizione di albumina serica bovina, invece che siero fetale bovino, migliora le percentuali di oociti che raggiungono lo stadio di metafase seconda (Luvoni e Oliva, 1992). Per alcuni autori (Johnston et al., 1989; Schramm e Bavister, 1995; Wood et al. 1995) complessi ormonali composti da gonadotropine, estrogeni e progestinici sono fondamentali arricchimenti del terreno di maturazione, mentre in uno studio condotto nel nostro laboratorio (Luvoni e Colombo, 1995) è stato dimostrato che un composto antiossidante come la cisteina migliora sensibilmente i risultati di maturazione in vitro che raggiungono percentuali vicine al 70%.

Nella specie felina sono state studiate anche le condizioni colturali per lo sviluppo degli embrioni derivati da fecondazione in vitro e, sebbene non esista ancora un protocollo definito che permetta di raggiungere le percentuali di sviluppo in blastocisti che si ottengono in altre specie come il bovino, i risultati sono incoraggianti (Pope et al., 1993). Nel gatto si ottengono percentuali di segmentazione in vitro oscillanti tra il 30 e il 50%, e percentuali di blastocisti tra il 25 e il 30% (Johnston et al., 1993; Wood et al., 1995; Wood e Wildt, 1997; Pope et al., 1997) quando gli oociti, prelevati da ovaie isolate, sono immaturi e vengono maturati in

vitro prima di essere fecondati. Nel caso invece di oociti maturati in vivo, cioè prelevati per via laparoscopica da gatte in cui siano stati indotti l'estro e l'ovulazione, i risultati di fecondazione sono migliori, infatti Pope e coll. nel 1993 hanno ottenuto il 95% di oociti fecondati, anche se la percentuale di blastocisti sviluppate in vitro è rimasta intorno al 25%.

Lo scopo ultimo degli esperimenti di fecondazione in vitro è quello di ottenere prole. Quindi il passo successivo alla fecondazione in vitro diventa il trasferimento embrionale, ovvero il trasferimento chirurgico di embrioni nell'utero di gatte riceventi. In letteratura compaiono alcuni studi in cui dopo trasferimento di embrioni prodotti in vitro si sono instaurate gravidanze, ma solo in alcuni casi queste sono state portate a termine con la nascita di gattini vivi (Tabella 1).

I protocolli messi a punto per il gatto domestico sono stati utilizzati per le specie feline selvatiche e sono stati eseguiti con successo alcuni esperimenti i cui risultati di fecondazione in vitro sono stati nel leopardo del 28,6% con oociti maturati in vitro (Johnston et al., 1991) e del 52,4% con oociti maturati in vivo (Goodrowe et al., 1989), nel leone è stato ottenuto il 60% di fecondazione con il 31,6% di embrioni oltre lo stadio di 8 cellule (Jewgenow et al., 1997) e nel puma percentuali tra il 40 e il 60% con il 20% di embrioni oltre lo stadio di 8 cellule (Miller et al., 1990; Jewgenow et al., 1997). Anche in altre specie selvatiche, come il ghepardo e il giaguaro, si sono raggiunti alcuni risultati (Donoghue et al., 1992; Johnston et al., 1991), ma il trasferimento di embrioni prodotti in vitro (Tabella 2) ha dato origine a prole vitale solo nella tigre (Donoghue et al., 1990) e nel gatto del deserto indiano (*Felis silvestris ornata*). In quest'ultimo caso si trattava di un trasferimento interspecifico infatti la ricevente era una gatta domestica (Pope et al., 1993).

Questi dati incoraggianti, anche se ancora si discostano notevolmente dai risultati che si ottengono in altre specie domestiche, hanno spinto recentemente gli studiosi ad orientarsi verso tecniche innovative che

Riferimento bibliografico	Oociti maturati	Embrioni trasferiti n.	Riceventi n.	Gravidanze e n.	Nati n.
Goodrowe et al., 1988	in vivo	62	6	5	10
Pope et al., 1993	in vivo	586	49	17	media 2.6
Pope et al., 1997	in vitro	102	7	3	4
Kanda et al. 1998	in vivo	102	17	13	media 1.9
Pope et al., 1994*	in vivo	58	4	2	3
Pope et al., 1998**	in vivo	43	4	2	3

Tabella 1. Gatto domestico: trasferimento di embrioni prodotti in vitro.

Riferimento bibliografico	Specie	Oociti maturi	Embrioni trasferiti n.	Riceventi	Gravide n.	nati n.
Donoghue et al 1990	tigre	in vivo	86	6	1	3
Pope et al, 1993	gatto del deserto	in vivo	40	4 gatte domestiche	1	3
Pope et al., 1997	indiano					

Tabella 2. Felini selvatici: trasferimento di embrioni prodotti in vitro.

Oociti congelati	oociti integri allo scongelamento n. (%)	segmentazione n. (%)	embrioni >8-cells n. (%)
vescicola germinale	133/216 (61.6)a	9/133 (6.8)a	0/133 (0)a
metafase II	106/126 (84.1)b	41/106 (38.7)b	12/106 (11.3)b

Tabella 3: Congelamento di oociti di gatto domestico a diversi stadi di maturazione. Coefficienti diversi entro le colonne indicano differenze significative ($P < 0.001$).

permettano di migliorare ulteriormente la produzione in vitro di embrioni nelle specie feline. A questo proposito Pope e coll. (1998) hanno sperimentato nel gatto l'iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi (ICSI) ottenendo tassi di fecondazione pari al 58% e tre gattini vivi in seguito al trasferimento di questi embrioni (Tab. 1).

Crioconservazione degli oociti di gatto domestico

La conservazione a lungo termine del gamete femminile, oltre a quella del gamete maschile e degli embrioni, può contribuire ad una miglior programmazione degli interventi di riproduzione assistita soprattutto nel caso di specie selvatiche a rischio. Il congelamento degli oociti, in particolare, permette un utilizzo più vantaggioso della fecondazione in vitro, in quanto è possibile pianificarne il momento senza che esso sia vincolato dalla presenza di entrambi i donatori. La crioconservazione degli oociti, nonostante sia stata già attuata in varie specie, è ancora considerata sperimentale, infatti risultati significativi sono stati ottenuti solamente nella specie murina e, quando gli stessi protocolli sono stati applicati ad oociti di altre specie, non si sono ottenuti i risultati attesi.

Nella letteratura riguardante i felini sono presenti due lavori in cui gli autori in un caso utilizzano la refrigerazione delle ovaie e dimostrano che gli oociti sopravvivono a + 4° per 48 ore senza perdere la capacità di maturare o essere fecondati in vitro (Wolfe e Wildt, 1996), nell'altro caso congelano i follicoli preantrali (Jewgenow et al., 1998) e dimostrano che gli oociti ivi contenuti rimangono morfologicamente intatti e fisiologicamente attivi dopo lo scongelamento.

I primi esperimenti di congelamento di oociti di gatto sono stati condotti nel nostro laboratorio. Inizialmente gli studi sono stati dedicati alla ricerca di procedure di congelamento adatte agli oociti felini che, dal punto di vista strutturale, differiscono dagli oociti di altre specie. L'oocita felino infatti, oltre ad contenere alte concentrazioni di lipidi intracellulari (Guraya, 1965), presenta una zona pellucida costituita da un doppio strato (Andrews et al., 1992) e queste caratteristiche possono influenzarne la sopravvivenza al congelamento. Per questo motivo inizialmente si sono volute sperimentare diverse tecniche di congelamento (lento ed ultrarapido), diverse temperature prima dell'immersione in azoto liquido (-30°C e -40°C), diversi crioprotettori (1,2-propanediolo, dimetilsolfossido, etilen glicole) a diverse concentrazioni (1,5 e 3,0M).

I primi risultati hanno dimostrato che gli oociti felini immaturi sopravvivono al congelamento perché sono in grado di riprendere la meiosi e raggiungere, dopo scongelamento e maturazione in vitro, lo stadio di metafase della seconda divisione meiotica. Questi studi hanno indicato che il congelamento lento (curva controllata di discesa della temperatura) fino a -30°C, in presenza dei crioprotettori dimetilsolfossido o etilen glicole in concentrazione 1,5M, permette di ottenere i risultati migliori (Luvoni et al., 1996, 1997). Con il congelamento ultrarapido (immersione diretta in azoto liquido) invece, nessun oocita immaturo ha ripreso la meiosi dopo maturazione in vitro, nonostante siano state ottenute elevate percentuali di oociti morfologicamente intatti. Ciò suggerisce che il congelamento ultrarapido, nonostante sia più pratico e meno costoso, non sia adatto per gli oociti felini e la morfologia degli oociti allo scongelamento non sia attendibile per la valutazione della loro sopravvivenza.

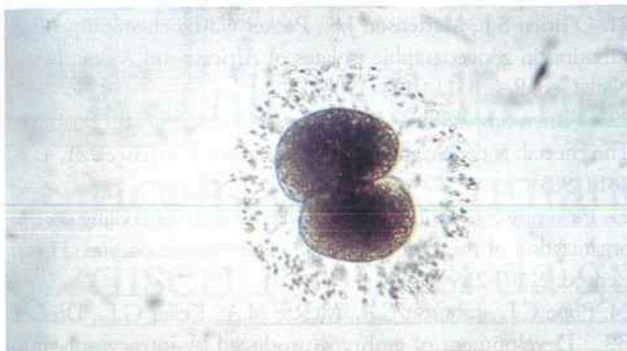


Figura n° 2 – Embrione felino allo stadio di 2 cellule derivato dalla fecondazione in vitro di un oocita maturo congelato.



Figura n° 3 – Embrione felino allo stadio di 8 cellule derivato dalla fecondazione in vitro di un oocita maturo congelato

Inizialmente l'attenzione era stata focalizzata sugli oociti immaturi dal momento che era stato dimostrato che l'oocita in questo stadio (vescicola germinale) è più adatto al congelamento perché i cromosomi sono decondensati e non disposti nel fuso meiotico che è una struttura altamente termosensibile (Pickering e Johnson, 1987). D'altro canto altri autori hanno osservato che gli oociti maturi di topo (Schroeder et al., 1990) e di bovino (Lim et al., 1992) dopo scongelamento e fecondazione in vitro si sviluppano in embrioni in percentuali superiori agli oociti immaturi.

Per questo motivo in un recente studio (Luvoni et al., 1998), abbiamo confrontato la sopravvivenza di oociti immaturi e maturi congelati con metodo lento ed etilen glicole. Per verificare la sopravvivenza degli oociti alla procedura di congelamento, entrambi i gruppi di oociti, dopo scongelamento e maturazione in vitro degli oociti immaturi, sono stati fecondati in vitro con spermatozoi epididimali e, durante il successivo periodo di coltura, è stato valutato lo sviluppo embrionale (Figura n° 3). I risultati hanno evidenziato che gli oociti felini congelati possono essere fecondati e che il loro sviluppo embrionale in vitro è superiore quando vengono congelati in etilen glicole allo stadio di metafase seconda. Infatti solo questi ultimi hanno raggiunto lo stadio di 8 cellule (Fig. n°

2 e 3), a differenza degli oociti immaturi (stadio di vescicola germinale) i cui embrioni non hanno raggiunto questo stadio (Tab. 3).

Per ottenere un significativo miglioramento dei risultati è ora necessario un più approfondito studio delle caratteristiche di permeabilità della membrana degli oociti di gatto a diversi stadi di maturazione. Questo permetterà di definire dei protocolli di congelamento adatti agli oociti di questa specie così da ottimizzare lo sviluppo embrionale in vitro dopo scongelamento con il raggiungimento di stadi embrionali trasferibili.

Conclusioni

Le tecniche di riproduzione assistita nel gatto e nei felini selvatici ancora non consentono di ottenere i risultati descritti per altre specie, ma durante il passato decennio la ricerca è progredita velocemente e sono stati raggiunti degli importanti obiettivi. Inoltre solo recentemente è stata valutata l'importanza dell'aspetto ecologico della riproduzione assistita, ma le differenze specie-specifiche non permettono di applicare ai felini gli stessi protocolli messi a punto per le altre specie. Gli esperimenti eseguiti fino ad ora costituiscono comunque un buon punto di partenza, e le tecniche di riproduzione assistita, combinate con la crioconservazione potranno essere applicate con successo anche alle specie feline selvatiche, non prima di aver perfezionato ulteriormente i protocolli utilizzati per il gatto domestico. In questo modo la riproduzione assistita potrà avere un impatto significativo sulle popolazioni in via di estinzione, ottenendo sia l'incremento numerico degli individui, sia il miglioramento genetico e la conservazione della biodiversità.

Bibliografia

1. Andrews J.C., Howard J.G., Bavister B.D., Wildt D.E.: Sperm capacitation in the domestic cat (*Felis catus*) and leopard cat (*Felis bengalensis*) as studied with a salt-stored zona pellucida penetration assay. *Mol. Reprod. Dev.*, 31, 200-207 (1992).
2. Donoghue A.M., Howard J.G., Byers A.P., Goodrowe K.L., Bush M., Blumer E., Lukas J., Stover J., Snodgrass K., Wildt D.E.: Correlation of sperm viability with gamete interaction and fertilization in vitro in the cheetah (*Acinonyx jubatus*). *Biol. Reprod.* 46, 1047-1056 (1992).
3. Donoghue A.M., Johnston L.A., Seal U.S., Armstrong D.L., Tilson R.L., Wolf P., Petrini K., Simmons L.G., Gross T., Wildt D.E.: In vitro fertilization and embryo development in vitro and in vivo in the tiger (*Panthera tigris*). *Biol. Reprod.*, 43, 733-744 (1990).
4. Goodrowe K.L., Miller A.M., Wildt D.E.: In vitro fertilization of gonadotropin-stimulated leopard cat (*Felis bengalensis*) follicu-

- lar oocytes. *J. Exp. Zool.*, 252, 89-95 (1989).
5. Goodrowe K.L., Wall R.J., O'Brien S.J., Schmidt P.M., Wildt D.E.: Developmental competence of domestic cat follicular oocytes after fertilization in vitro. *Biol. Reprod.* 39, 355-372 (1988).
6. Guraya S.S.: A histochemical analysis of lipid yolk deposition in the oocytes of cat and dog. *J. Exp. Zool.* 160, 123-136 (1965).
7. Jewgenow K., Blotner S., Lengwinat T., Meyer H.H.D.: New methods for gamete rescue from gonads of nondomestic felids. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 51, 33-39 (1997).
8. Jewgenow K., Penfold L.M., Meyer H.H.D., Wildt D.E.: Viability of small preantral ovarian follicles from domestic cats after cryoprotectant exposure and cryopreservation. *J. Reprod. Fertil.*, 112, 39-47 (1998).
9. Johnston L.A., Donoghue A.M., O'Brien S.J., Wildt D.E.: Rescue and maturation in vitro of follicular oocytes collected from nondomestic felid species. *Biol. Reprod.* 45, 898-906 (1991).
10. Johnston L.A., Donoghue A.M., O'Brien S.J., Wildt D.E.: Influence of culture medium and protein supplementation on in vitro maturation and fertilization in the domestic cat. *Theriogenology* 40, 829-839 (1993).
11. Johnston L.A., O'Brien S.J., Wildt D.E.: In vitro maturation and fertilization of domestic cat follicular oocytes. *Gamete Res.* 24, 343-356 (1989).
12. Kanda M., Miyazaki T., Kanda M., Nakao H., Tsutsui T.: Development of in vitro fertilized feline embryos in a modified Earle's balanced salt solution: influence of protein supplements and culture dishes on fertilization success and blastocyst formation. *J. Vet. Med. Sci.* 60, 423-431 (1998).
13. Lim J.M., Fukui Y., Ono H.: Developmental competence of bovine oocytes frozen at various maturation stages followed by in vitro maturation and fertilization. *Theriogenology* 37, 351-361 (1992).
14. Luvoni G.C., Colombo G.: Effect of L-cysteine on in vitro maturation of domestic cat oocytes. In: *Reproduction and Animal Breeding: Advances and Strategy*. G. Enne, G.F. Greppi, A. Lauria (eds) Elsevier, Parigi pp. 403-404 (1995).
15. Luvoni G.C., Oliva O.: Valutazione di alcuni fattori che influenzano il tasso di maturazione in vitro di oociti follicolari di gatto domestico. *Atti S.I.S.Vet.* 46, 283-287 (1992).
16. Luvoni G.C., Oliva O.: Effect of medium-199 and fetal calf serum on in vitro maturation of domestic cat oocytes. *J. Reprod. Fertil., Suppl.* 47, 203-207 (1993).
17. Luvoni G.C., Pellizzari P., Battocchio M.: Effects of slow and ultrarapid freezing on morphology and resumption of meiosis in immature cat oocytes. *J. Reprod. Fertil., Suppl.* 51, 93-98 (1997).
18. Luvoni G.C., Pellizzari P., Cairoli F.: Congelamento lento di oociti immaturi di gatto domestico. *Atti S.I.S.Vet.* 50, 39-40 (1996).
19. Luvoni G.C., Pellizzari P., Grella P.: Fertilization and in vitro development of cat oocytes cryopreserved before and after maturation in vitro. In: *Gametes: Development and Function*. A. Lauria, F. Gandolfi, G. Enne, L. Gianaroli (eds) Spono Symposia, Roma p. 566 (1998).
20. Miller A.M., Roelke M.E., Goodrowe K.L., Howard J.G., Wildt D.E.: Oocyte recovery, maturation and fertilization in vitro in the puma (*Felis concolor*). *J. Reprod. Fertil.*, 88, 249-258 (1990).
21. O'Brien S.J., Martenson J.S., Packer C.: Biochemical genetic variation in zoogeographic isolates of African and Asiatic lions. *Natl. Geo. Res.*, 3, 114-124 (1987).
22. O'Brien S.J., Wildt D.E., Goldman D., Merrill C.R., Bush M.: The cheetah is depauperate in genetic variation. *Science* 221, 459-461 (1983).
23. Pickering S.J., Johnson M.H.: The influence of cooling on the organization of the meiotic spindle of the mouse oocytes. *Hum. Reprod.* 2, 207-216 (1987).
24. Pope C.E., Johnson C.A., McRae M.A., Keller G.L., Dresser B.L.: Development of embryos produced by intracytoplasmic sperm injection of cat oocytes. *Anim. Reprod. Sci.* 53, 221-236 (1998).
25. Pope C.E., Keller G.L., Dresser B.L.: In vitro fertilization in domestic and non-domestic cats including sequences of early nuclear events, development in vitro, cryopreservation and successful intra- and interspecies embryo transfer. *J. Reprod. Fertil.* 47, 189-201 (1993).
26. Pope C.E., McRae M.A., Plair B.L., Keller G.L., Dresser B.L.: Successful in vitro and in vivo development of in vitro fertilized two- to-four cell cat embryos following cryopreservation, culture and transfer. *Theriogenology*, 42, 513-525 (1994).
27. Pope C.E., McRae M.A., Plair B.L., Keller G.L., Dresser B.L.: In vitro and in vivo development of embryos produced by in vitro maturation and in vitro fertilization of cat oocytes. *J. Reprod. Fertil., Suppl.* 51, 69-82 (1997).
28. Schramm R.D., Bavister B.D.: Effects of gonadotrophins, growth hormone and prolactin on developmental competence of domestic cat oocytes matured in vitro. *Reprod. Fertil. Dev.*, 7, 1061-1066 (1995).
29. Schroeder A.C., Champlin A.K., Mobraaten L.E., Eppig J.J.: Developmental capacity of mouse oocytes cryopreserved before and after maturation in vitro. *J. Reprod. Fertil.* 89, 43-50 (1990).
30. Wildt D.E.: Potential applications of IVF technology for species conservation. In: *Fertilization in Mammals*, B.D. Bavister, J. Cummins, E.R.S. Roldan (eds). Spono Symp. USA, pp 349-364 (1990).
31. Wildt D.E.: Genetic resource banks for conserving wildlife species: justification, examples and becoming organized on a global basis. *Anim. Reprod. Sci.*, 28, 247-257 (1992).
32. Wildt D.E., Schiewe M.C., Schmidt P.M., Goodrowe K.L., Howard J.G., Phillips L.G., O'Brien S.J., Bush M.: Developing animal systems for embryo technologies in rare and endangered wildlife. *Theriogenology*, 25, 33-51 (1986).
33. Wolfe B.A., Wildt D.E.: Development to blastocysts of domestic cat oocytes matured and fertilized in vitro after prolonged cold storage. *J. Reprod. Fertil.*, 106, 135-141 (1996).
34. Wood T.C., Byers A.P., Jennette B.E., Wildt D.E.: Influence of protein and hormone supplementation on in vitro maturation and fertilization of domestic cat eggs. *J. Reprod. Fertil.*, 104, 315-323 (1995).
35. Wood T.C., Wildt D.E.: Effect of the quality of the cumulus-oocyte complex in the domestic cat on the ability of oocytes to mature, fertilize and develop into blastocysts in vitro. *J. Reprod. Fertil.*, 110, 355-360 (1997).

U tilizzo dell'eritropoietina ricombinante umana in un caso di diseritropoiesi da griseofulvina in un gatto

Zatelli A.[°], Bajardi E.[°], Sereni S.[°], Corradi A.^{*}, Cantoni A.^{*}, Passeri B.^{*}

[°] Libero professionista, Reggio Emilia

^{*} Istituto di Anatomia Patologica Veterinaria, Università degli Studi di Parma

Riassunto

Gli Autori descrivono il quadro clinico e l'efficacia del protocollo terapeutico mediante l'utilizzo farmacologico dell'eritropoietina umana ricombinante (r-HuEpo) in un caso di diseritropoiesi mielotossica indotta da griseofulvina in un gatto. Il caso clinico si discosta da quelli riportati in letteratura, in quanto l'idiosincrasia alla griseofulvina si è manifestata esclusivamente a carico delle cellule della linea eritroide. I risultati clinici ottenuti con il protocollo terapeutico adottato sono confermati dal recupero funzionale del midollo osseo e dalla riduzione dei tempi di ospedalizzazione del paziente rispetto a quelli riportati da altri autori.

Parole chiave

Griseofulvina, diseritropoiesi, Eritropoietina.

Summary

Therapeutic effects of human recombinant erythropoietin (rHuEpo) in a case of idiosyncratic erythropoiesis loss in a cat treated with griseofulvin - A short hair domestic cat was presented for a clinical evaluation for an idiosyncratic reaction to Griseofulvin involving only the erythroid cells. The case was particularly interesting because the literature does not report this peculiar idiosyncratic reaction. The cat was treated with Human recombinant Erythropoietin, and the effects were described. The bone marrow functional recover time and the hospitalization period were shorter than the usual time reported from other authors.

Key words

Griseofulvin, diserythropoiesis, Erythropoietin.

Introduzione

Episodi di tossicità da griseofulvina sono stati segnalati sia nell'uomo sia negli animali domestici; in particolare nel gatto gli effetti indesiderati comprendono disoressia, vomito leucopenia, anemia, prurito e nelle gatte gravide anche alterazioni ontogenetiche dei feti (1, 2, 3). La griseofulvina, inoltre, può determinare gravi quadri di neutropenia in gatti sierologicamente FIV positivi (4). Nonostante tutti questi effetti tossici le reazioni idiosincrasiche al farmaco nel gatto sono da considerarsi eccezionali (5).

I quadri clinici di mielosinossi da Griseofulvina nel gatto sembrano risolversi in circa due settimane dalla sospensione della somministrazione del principio attivo (3, 4) e soltanto in un caso è stata descritta una forma di ipoplasia midollare irreversibile (7).

L'eritropoietina (Epo) è un ormone glicoproteico sintetizzato a livello del rene e, nel gatto, in minima parte anche a livello dei glomeroli carotidei, capace di stimolare recettori specifici ad alta affinità e in grado di determinare un aumento della sintesi degli elementi precursori della linea eritroide, inclusi costituenti la membrana eritrocitaria e l'emoglobina (6). L'impiego farmacologico dell'eritropoietina nel cane e nel gatto è indicato in casi di anemie non rigenerative, nell'insufficienza renale cronica ed in altre patologie neoplastiche e non, ad andamento cronico, nelle quali pare possa giocare un ruolo integrativo la carenza relativa, non primaria, dell'ormone endogeno (7). Nel presente lavoro gli autori documentano, dal punto di vista clinico, l'efficacia terapeutica della eritropoietina ricombinante umana (r-HuEpo) in un caso di mielosinossi

iatrogena da griseofulvina in un gatto, manifestatasi a carico delle cellule della linea eritroide.

Caso clinico

Un gatto maschio, di nove mesi d'età, è stato sottoposto alla nostra attenzione per manifestazioni cliniche riferibili a depressione dello stato del sensorio, disoressia e perdita di peso progressiva. Dall'anamnesi è risultato che il gatto da tre settimane riceveva una terapia antimicotica a base di griseofulvina al dosaggio di 35 mg/Kg/pv per os, in monosomministrazione giornaliera, per una diagnosticata dermatofitosi. Il gatto, dal punto di vista immunoprofilattico, risultava regolarmente vaccinato per rinotracheite virale, per calicivirosi e per panleucopenia. La visita clinica ha consentito di rilevare, oltre alla sintomatologia sopracitata, midriasi bilaterale, disidratazione pari al 5% e la presenza di un'area alopecica di due cm di diametro sulla faccia mediale della pinna auricolare sinistra.

All'esame emocromocitometrico si è evidenziato uno stato di anemia non rigenerativa (tabella I) caratterizzata da MCH pari a 15,5 pg, da MCHC pari a 30,4 g/dl e dall'assenza di reticolociti, mentre i parametri di funzionalità epato renale (ALT, yGT, ALP, TBIL, ALB, TP, BUN, CREA, CHOL, GLU, K+, Na+ e Phosp.), l'esame delle urine e l'esame del fondo dell'occhio risultarono nella norma. I test sierodiagnostici per FeLV e per FIV non hanno mostrato sieropositività; l'esame radiografico "total body" non ha permesso di evidenziare modificazioni morfofunzionali. Per definire l'eziologia dell'anemia è stato effettuato un aspirato midollare a livello femorale. L'esame del campione di midollo osseo, colorato con la metodica di May-Grunwald-Giemsa, ha permesso di accertare uno stato di disritropoiesi, caratterizzato dalla quasi completa assenza di pronormoblasti e normoblasti (figura n. 1). Sulla base degli esami eseguiti è stata emessa diagnosi di mielotossicosi da griseofulvina sia per la

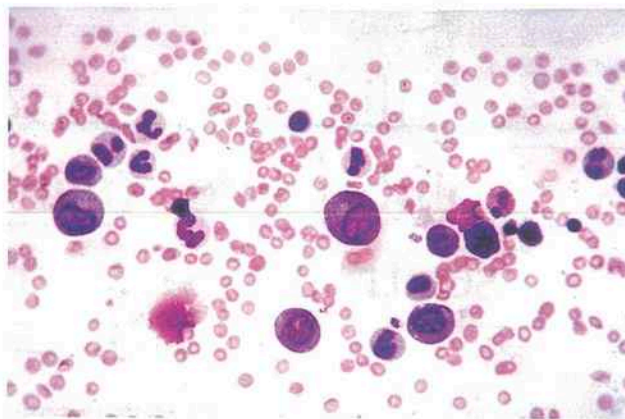


Figura n° 1: Striscio di midollo osseo di gatto maschio di 9 mesi di età con mielotossicosi da griseofulvina (I prelievo). Si rileva la totale assenza di elementi mieloidi riferibili a pronormoblasti e normoblasti. (May Grunwald Giemsa 600X).

correlazione temporale tra comparsa del quadro clinico e somministrazione del farmaco, sia per l'assenza di dati clinici e di laboratorio che potessero confortare un sospetto di anemia su base infettiva o neoplastica. Sospesa la somministrazione di griseofulvina il gatto è stato ospedalizzato e posto in terapia con soluzione di Ringer lattato al dosaggio di 60 ml/kg pv/24 ore per via endovenosa. È stato posizionato un sondino naso-gastrico per mantenere un'alimentazione enterale assistita e contemporaneamente si è instaurata una terapia con eritropoietina ricombinante umana (r-HuEpo) somministrata per via sottocutanea al dosaggio di 100 UI/kg pv secondo lo schema riportato in tabella n. II (8). Il protocollo terapeutico applicato in seconda giornata offriva un netto miglioramento comportamentale del paziente ed in quinta giornata il gatto è stato dimesso avendo ripreso ad alimentarsi spontaneamente.

Il protocollo terapeutico con eritropoietina è continuato ed in settima giornata è stato effettuato un aspirato di midollo osseo di controllo con lo scopo di verificare la ripresa della attività emopoietica della linea eritroide nonché di valutare il rapporto mieloide/eritroide. La valutazione microscopica del campione di midollo osseo ha permesso di identificare un'eritropoiesi in fase rigenerativa (figura n. 2). La terapia con r-HuEpo venne ulteriormente protratta secondo lo schema riportato in tabella I.

Il proprietario ha osservato un miglioramento continuo

	1° giorno	7° giorno	21° giorno	riferimento
WBC (mm³)	9.800	8.300	8.800	6.500-13.500
RBC (mm³)	4.160.000	4.240.000	5.650.000	5.500.000-9.500.000
Hb (g/dl)	11,5	11,9	12,6	8,0-15,0
HCT (%)	30,5	37,1	38,7	25-45
MCV (fl)	49,6	50,9	50,6	39-55
MCH (pg)	15,5	16,6	18,2	14-19
MCHC (g/dl)	30,4	30,9	32,1	30-36
PLT (mm³)	320.000	297.000	317.000	220.000-550.000

Tabella 1

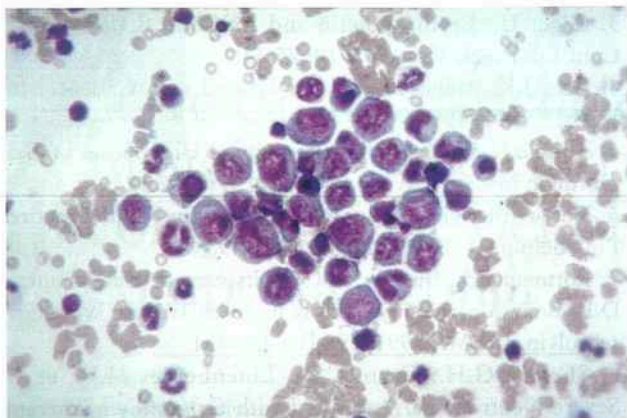


Figura n° 2: Striscio di midollo osseo di gatto maschio di 9 mesi di età con mielotossicosi da griseofulvina (II prelievo). Si osserva la ricomparsa di elementi pronormoblastici, espressione rigenerativa della componente mieloide. (MGG 600X).

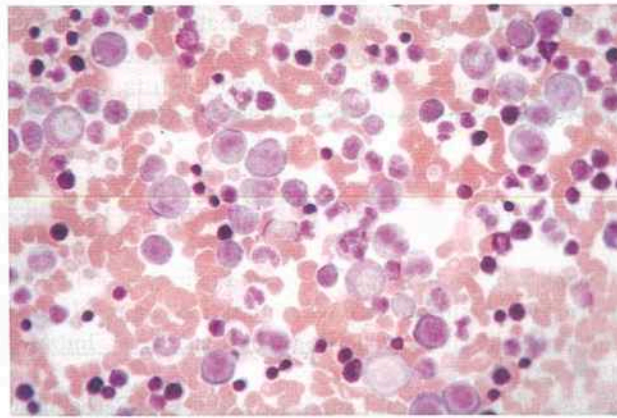


Foto 3: Striscio di midollo osseo di gatto maschio di 9 mesi di età con mielotossicosi da griseofulvina (I prelievo). Si apprezza il completo recupero funzionale della linea mieloide. (MGG 600X).

Dosaggio iniziale: 100 UI/Kg pv, sottocute, 3 volte a settimana. Se la risposta è adeguata: passare alla dose di mantenimento di 100 UI/Kg pv 2 volte a settimana.

Se il gatto manifesta policitemia con il dosaggio di mantenimento ridurre ad una somministrazione settimanale. Se l'anemia ricompare con somministrazioni settimanali o bisettimanali ripristinare il dosaggio iniziale. Se non si riesce ad ottenere un controllo del quadro ematologico aumentare il dosaggio progressivamente di 25-50 UI/Kg pv con intervalli di 1-3 volte a settimana. Verrà mantenuto il dosaggio che permette di raggiungere l'ematocrito desiderato. Generalmente dosi di 75-100 UI/Kg pv 2-3 volte a settimana sono sufficienti. Il trattamento viene interrotto se si manifesta un aumento della pressione sanguigna. Compaiono dolore, infiammazione o depigmentazione nell'area di inoculo. Se compare una anemia refrattaria al trattamento con r-HuEpo (questo può indicare la comparsa di anticorpi anti-r-HuEpo). Un aumento del rapporto mieloide/eritroide nell'aspirato midollare è un buon indicatore della produzione di anticorpi anti-r-HuEpo e può precedere la riduzione percentuale dell'ematocrito.

Tabella 2: Raccomandazioni preliminari per l'uso di r-HuEpo nel gatto. Da Cowgill I.A. (8).

delle condizioni fisiche dell'animale ed un suo progressivo incremento ponderale, dato rilevato anche durante i controlli ambulatoriali effettuati per determinare il dosaggio di r-HuEpo da somministrare come riportato in tabella II. La terapia è stata interrotta con l'animale in ottime condizioni fisiche e con la risoluzione del quadro di diseritropoiesi come confermato da un terzo aspirato di midollo osseo (figura n. 3). Il follow up a tre, sei e nove mesi dall'interruzione della terapia ha dimostrato l'effettiva risoluzione del quadro clinico, condizione che persiste a distanza di 5 anni dall'evento mielotossico.

Discussione e conclusioni

Il caso descritto si discosta da quanto riportato in bibliografia nell'ambito della mielotossicità da griseofulvina nel gatto, in quanto manifestatasi esclusivamente a carico della linea eritroide e non associato ad altre classiche alterazioni ematologiche (leucopenia) ed epatiche (iperbilirubinemia) costantemente riportate da altri autori (4, 5, 7).

Merita probabilmente una posizione di rilievo il protocollo terapeutico attuato in quanto fino ad oggi non previsto per quadri di mielotossicosi come quello descritto. L'uso dell'eritropoietina nel gatto è tendenzialmente limitato a problemi di anemia non rigenerativa e di insufficienza renale cronica anche se attualmente alcuni Autori ne propongono l'utilizzo in altre patologie che interessano la linea eritroide (7).

Nel presente caso l'eritropoietina ha offerto, a nostro parere, i seguenti vantaggi:

- a) superamento dello stato di depressione del sensorio in cui giaceva il gatto al momento della visita già in seconda giornata permettendo una riduzione dei tempi di ospedalizzazione del paziente;
- b) accorciamento dei tempi di ripresa della funzionalità del midollo osseo rispetto a quelli riportati in letteratura (2, 3, 4). Questo dato potrebbe trovare una collocazione nell'ambito delle carenze relative di eritropoietina endogena; deve essere ricordato che alcuni gatti con anemia non rigenerativa riferibili ad insufficienza renale cronica, hanno mostrato, in seguito alla somministrazione di r-HuEpo, un

miglioramento del valore dell'ematocrito nonostante i valori basali di normalità di Epo endogena (6). Inoltre nel caso riportato l'eritropoietina, ai dosaggi indicati, non ha dato problemi di sorta.

Bibliografia

1. Cook S.M., Lothrop C.D.Jr.: Serum Erythropoietin Concentrations Measured by Radioimmunoassay in Normal, Polycythemic, and Anemic Dogs and Cats. *J. Vet. Int. Med.* 1994; 8 (1): 18-25.
2. Cowgill I.A.: Clinical Experience and Use of Recombinant Erythropoietin in Uremic Dogs and Cats. In: *Proceedings of the Ninth Annual Veterinary Medical Forum*. Blacksburg, VA: Amer Col. Vet. Inter. Med. 1991, 147.

3. Giger U.: Erythropoietin and Its Clinical Use. *Comp. Cont Ed. Pract. Vet.* 1992; 14: 25-34.
4. Levy J.K. Ataxia in a Kitten Treated with Griseofulvin. *JAVMA* 1991; 198 (1): 105-106.
5. Kunkle G.A., Meyer D.J.: Toxicity of High Doses of Griseofulvin in Cats. *JAVMA* 1987; 191 (3): 322-323.
6. Norsworthy G.D. Drug Peculiarities. In: *Feline Practice*. Philadelphia: J. B. Lippincott 1994; 49.
7. Rottman J.B., English R.V., Breitschwerdt E.B., Duncan D.E. Bone Marrow Hypoplasia in a Cat Treated With Griseofulvin. *JAVMA* 1991; 198 (3): 429-431.
8. Shelton G.H., Grant C.K., Linenberger M.L., et al. Severe Neutropenia Associated with Griseofulvin Therapy in Cats with Feline Immuno Deficiency Virus Infection. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1990; 4 (6): 317-319.

Le caratteristiche etologiche del gatto che maggiormente contribuiscono alla comprensione dei principali problemi comportamentali

Notari L.

Libero professionista, Luino, (VA)

Riassunto

Alcuni dei principali problemi comportamentali lamentati dai proprietari di gatti sono comportamenti specie-specifici normali ma causati da stimoli impropri e messi in atto con notevole frequenza e intensità. L'analisi delle caratteristiche etologiche di questi comportamenti e dell'influenza genetica e ambientale sullo sviluppo del comportamento adulto forniscono la base per la comprensione di molti dei disturbi comportamentali del gatto.

Parole chiave

Gatto, comportamento, marcature.

Summary

Ethological characteristics of cats which are most important to understand behavioral problems - Some of the most frequent behavioural problems complained by cats' owners are normal behaviour which is elicited by inappropriate stimuli and displayed with high frequency and intensity. It is important to analyse the ethological features of these behaviours and the genetic and environmental influence on the development of adult behaviour in order to understand feline behavioural disorders.

Key words

Cat, behavior, marking.

Introduzione

Nonostante la domesticazione del gatto risalga a tempi più recenti rispetto a quella del cane, questo piccolo felino oggi sembra essere l'animale da compagnia preferito nelle nostre case. Questa preferenza è probabilmente dovuta sia alle sue caratteristiche fisiche che a quelle comportamentali. I gatti hanno piccole dimensioni e sono comunemente ritenuti piuttosto solitari e autosufficienti, qualità che inducono molte persone ad adottarli.

C'è differenza tra i proprietari di cani e di gatti rispetto alle aspettative che ripongono nel loro animale: i primi si aspettano di dare educazione e cure costanti in cambio di fedeltà e affetto incondizionati, i secondi si aspettano di vivere con un compagno pulito e indipendente che non ha bisogno di essere accompagnato fuori per passeggiare o sporcare. Nessun proprietario si aspetta che il suo gatto cammini diligentemente al guinzaglio o risponda prontamente ai richiami, ma si accontenta che sia affettuoso e pulito. Si potrebbe affermare che le differenze etologiche di base fra i cani e i gatti sono acquisite nella mentalità di quasi tutti i proprietari e i problemi comportamentali maggiormente lamentati dai proprietari di cani e di gatti sono differenti.

L'aggressività, la marcatura con urine, le deiezioni depositate in luoghi impropri e la tendenza a graffiare eccessivamente mobili e suppellettili casalinghe sono le lamentele più frequenti. Il manifestarsi di questi comportamenti compromette il rapporto fra il proprietario e il suo animale e il benessere di entrambi. Le caratteristiche di questi comportamenti vanno attentamente esaminate e correlate sia allo stimolo che le ha causate che all'obiettivo verso

il quale il comportamento-problema è rivolto. Queste osservazioni dovrebbero consentire di distinguere fra:

- Comportamenti normali, espressi con un'intensità normale e causati da stimoli appropriati
- Comportamenti normali ma con frequenza più elevata rispetto alla norma e causati da stimoli impropri
- Comportamenti patologici

Le marcature

Le marcature con urine e con graffi sono comportamenti normali attraverso i quali i gatti comunicano fra loro lasciando un messaggio che permane sul territorio. I messaggi trasmessi con gli spruzzi di urina e con le graffiature sono sia messaggi olfattivi che visivi ed è probabile che veicolino molte informazioni dirette non solo verso altri gatti ma anche verso il soggetto stesso che le ha deposte. È stato ipotizzato che questo tipo di comunicazione che si attua lasciando messaggi che durano nel tempo sul territorio abbia una semplice spiegazione, in termini di sopravvivenza ed evoluzione della specie: è molto meno pericoloso comunicare in modo indiretto, evitando per quanto possibile incontri che risulterebbero dispendiosi dal punto di vista energetico.

La marcatura con urine è un mezzo di comunicazione intraspecifico ed è normalmente messo in atto dai gatti maschi, anche se non è infrequente vederlo nelle femmine. Per capirne il significato e distinguere la marcatura con urine da altre forme di eliminazione impropria è importante indagare:

1. La posizione. La posizione adottata dal gatto durante la marcatura con urine è differente rispetto alla posizione accucciata adottata nella normale minzione. Quando marcano i gatti stanno in piedi, la coda sollevata, gli arti posteriori estesi e lo spruzzo è diretto all'indietro contro una superficie verticale (Figura n° 1).
2. Lo stimolo causale e l'obiettivo della marcatura. Quando la marcatura è causata da uno stimolo sessuale l'obiettivo è attirare le femmine e intimorire o "avvertire" gli altri maschi. In questo senso è un comportamento normale ma, messo in atto fra le mura domestiche, è alquanto spiacevole ed è considerato un problema comportamentale dai proprietari. Nei gatti maschi, l'urina ha un odore pungente che è dovuto non solo al secreto delle ghiandole anali ma anche alla presenza di particolari composti solforati. Queste

sostanze sono sintetizzate a partire da molecole di amminoacidi che costituiscono una preziosa risorsa per la vita del gatto il cui "spreco" potrebbe avere un importante significato comunicativo: è come se il gatto maschio, spruzzando con le urine volesse comunicare sia alla femmina che agli altri maschi che è tanto forte e in salute da potersi permettere di sprecare energia in eccesso. Nonostante la marcatura con urine sia molto più frequente nel maschio che nella femmina, non è strano notarla nelle gatte: i proprietari spesso lamentano questo comportamento quando la loro gatta è in calore. La sterilizzazione in molti casi è utile per risolvere il problema delle marcature nei maschi ma alcuni gatti manifestano questo comportamento anche dopo la castrazione. Questo sembra dimostrare che la marcatura urinaria ha anche un significato territoriale il cui tipo di informazione non è ancora esattamente conosciuto. Non è infrequente che i gatti comincino a marcare con urina subito dopo che sono avvenuti cambiamenti ambientali come introduzione di nuovi mobili, nuovi animali o persone estranee: l'odore e la vista delle proprie marcature rende il gatto più rilassato e sicuro e marcare un oggetto nuovo o un nuovo ambiente non ha solo un significato di possesso territoriale ma rappresenta una vera e propria strategia antistress indirizzata verso se stesso.

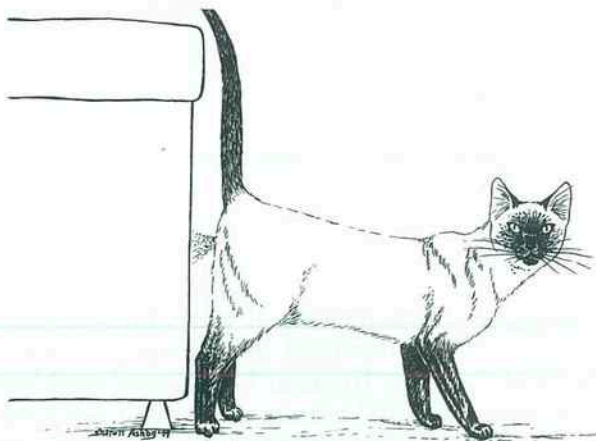


Figura 1: Postura durante la marcatura con urine (da Beaver, 1992).

La marcatura con urine può essere considerata una doppia marcatura, visuale e olfattiva. La parte visuale è rappresentata dalla presenza di macchie sulla superficie marcata (queste macchie persistono molto meno a lungo dell'odore) e la parte olfattiva è rappresentata dalla composizione chimica delle urine.

I gatti analizzano accuratamente la marcatura con

urine non solo annusando, ma anche mettendo in atto un particolare comportamento detto Flehmen (Fig.2). Questo comportamento consiste nel sollevare il labbro superiore, bocca aperta, e inalare le urine. E' una sorta di doppia indagine sensitiva che comprende il gusto e l'odorato. Le informazioni contenute nelle urine sono raccolte dall'Organo di Jacobson (una struttura sensoriale che comunica sia con la bocca che con il naso attraverso il canale nasopalatino) e trasmesse al Sistema Nervoso centrale. E' probabile che una struttura sensoriale così organizzata trasporti importanti informazioni al cervello del gatto (Bradshaw, 1992)

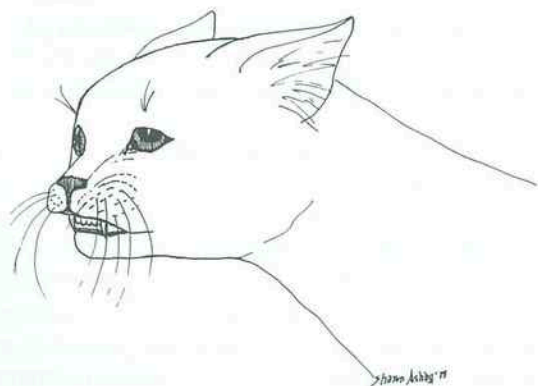


Figura n° 2 . Flehmen (da Beaver, 1992).

Graffiare è un comportamento che non ha solo la funzione di mantenere le unghie in buono stato, ma ha significato anche come mezzo di comunicazione. Analizzare le caratteristiche del graffiare può aiutare a capirne il significato e a prevenire o limitare i danni domestici che spesso le graffiature infliggono.

A questo proposito è importante sottolineare che:

1. I graffi lasciano una marcatura sia visuale che olfattiva: quando un gatto mette in atto questo comportamento lascia sulla superficie graffiata un feromone secreto dalle ghiandole dei cuscinetti digitali e questa sostanza, insieme con la marcatura visuale (segni del graffio) ha un significato comunicativo.
2. Le superfici graffiate vengono usate molte volte e ne risulta una marcatura visuale molto chiara e persistente. E' verosimile che sia la marcatura feromonale che quella visuale veicolino informazioni riguardanti le zone di passaggio del soggetto.
3. I gatti sembrano preferire alcuni tipi di substrati ad altri. La tendenza è di graffiare superfici ben visibili preferibilmente di legno o di stoffa e di solito il gatto insiste sulla stessa area più e più volte.
4. Lo stimolo causale e l'oggetto delle marcature da graffio possono essere la presenza di altri gatti e il

bisogno di comunicare loro la presenza di zone di passaggio e confini territoriali.

Graffi ripetuti possono causare danni seri ai mobili o agli infissi, con gravi disagi per i proprietari. L'uso di speciali substrati per graffiare spesso risulta inefficace per gatti in cui la frequenza del comportamento è molto alta.

Allo stesso modo della marcatura con urina, il graffiare sembrerebbe avere anche un significato autorassicurante (Beaver, 1992). In alcuni paesi (USA.) l'asportazione chirurgica delle unghie è una pratica frequente nonostante causi la completa perdita di un comportamento normale. L'uso di terapie comportamentali, feromoni sintetici e, in alcuni casi, farmaci psicotropi forniscono un efficace aiuto per la cura di questo disturbo evitando così un'amputazione fisica e comportamentale.

I disordini eliminatori

I disordini eliminatori nel gatto sono rappresentati dalla deposizione, fuori dalla cassetta igienica, di feci e urine. E' un tipo di problema frequentemente lamentato dai proprietari di gatti. Questo comportamento può essere la conseguenza o di un difetto di abitudine alla lettiera oppure essere imputato a un tipo di substrato particolarmente sgradito al gatto. Attualmente non vi sono dati che avallino l'ipotesi che la deposizione di feci in luoghi particolarmente visibili abbia significato nella comunicazione intraspecifica (come per es. nel cane). Questo problema comportamentale è spesso messo in atto da soggetti disturbati e può essere considerato una risposta disorganizzata a un qualche stimolo esterno di natura stressante per il gatto. In questo senso i disordini eliminatori sono ritenuti comportamenti patologici, sintomo di una malattia comportamentale.

L'aggressività

L'aggressione può essere una normale risposta difensiva messa in atto in situazioni di paura e di pericolo. Il comportamento aggressivo è anche una strategia per ottenere diverse risorse (come cibo, territorio o possibilità di accoppiarsi). Un gatto ben adattato all'ambiente in cui vive dovrebbe rispondere in modo aggressivo solo in situazioni di pericolo effettivo o se si vede costretto a competere per ottenere cibo o altre risorse indispensabili alla sua sopravvivenza. Allo stesso modo un gatto ben adattato all'uomo e al suo ambiente non dovrebbe

mostrarsi aggressivo per cambiamenti minimi di natura sociale o ambientale o aver bisogno di competere per risorse cui può accedere senza restrizioni.

Se la causa della risposta aggressiva è un evento particolarmente traumatico o doloroso essa va considerata come espressione di un comportamento normale, se invece è collegata ad eventi minimi o a nessun evento individuabile va considerata come sintomo di una patologia comportamentale.

Il comportamento del gatto adulto è il risultato di caratteristiche innate (genetiche) e adattamento all'ambiente fisico e sociale. L'analisi di questi elementi può aiutare a comprendere perché alcuni gatti rispondono a stimoli di minima entità mettendo in atto comportamenti problematici.

L'influenza dei geni

L'influenza genetica certamente influisce sul comportamento del gatto ed è possibile individuare caratteristiche comportamentali tipiche di alcune razze. Sembra inoltre dimostrato che i gattini possano ereditare dal padre un'attitudine amichevole verso gli esseri umani. È probabile che quello che viene trasmesso geneticamente sia una predisposizione che viene poi plasmata e modificata dall'esperienza. Questa predisposizione genetica all'amicizia verso l'uomo trasmessa dal padre ai gattini sembra correlata a una sorta di "spavalderia genetica" e i soggetti che presentano tale gene mostrano anche meno paura (rispetto a altri coetanei non "spavaldi") quando messi in contatto con oggetti estranei (McCune, 1995).

Gatti amichevoli e che si sentono a loro agio nell'ambiente umano è molto meno probabile che dimostrino nervosismo o diventino soggetti ansiosi, e di conseguenza avranno molta meno esigenza di mettere in atto strategie auto-tranquillizzanti (come marcature con graffi o urine).

L'influenza dell'ambiente

Il comportamento del gatto adulto è grandemente influenzato dalla ricchezza degli stimoli ambientali, fisici e sociali, cui è stato sottoposto nei primissimi mesi di vita. Gli stimoli precoci, insieme alle caratteristiche genetiche, contribuiscono alla formazione del carattere del gatto e influenzano la sua tendenza ad essere amichevole con gli esseri umani. I gattini appena nati e persino i feti sono influenzati da molti stimoli ambientali: l'umore della madre,

variazioni di temperatura, il gusto del latte materno e la sensazione data dal contatto con l'addome soffice e accogliente della gatta hanno una grande influenza sul loro sviluppo comportamentale e fisico. La presenza di una madre stressata ed eccessivamente paurosa rende i gattini molto meno favorevolmente disposti verso gli esseri umani: in questo caso è difficile distinguere fra condizionamento genetico e ambientale.

Inoltre è stato dimostrato che lo svezzamento precoce o il distacco precoce dalla madre influenzano negativamente il futuro equilibrio comportamentale dei piccoli (Hart and Hart, 1985). Una madre rilassata e amichevole ha grande probabilità di crescere dei piccoli con una soglia di reattività più alta ai cambiamenti ambientali e una maggior predisposizione ad avere rapporti amichevoli con l'uomo.

Precise fasi di sviluppo sono la base del futuro comportamento e vi è una fase, che ha luogo in un preciso lasso di tempo, nella quale il gatto ha una grande plasticità e può elaborare gli stimoli esterni in modo da produrre risposte persistenti nel tempo. È possibile infatti identificare un periodo sensibile nel quale il gatto può essere messo in contatto con differenti stimoli ed elaborare risposte estremamente consistenti per quanto riguarda la capacità di abituarsi all'ambiente e di reagire alle sue variazioni. Durante questo periodo sensibile, i gattini cominciano a reagire agli stimoli e a interagire con i fratelli. È in questo lasso di tempo che la presenza di esseri umani è molto importante per permettere, nei mesi successivi, lo sviluppo dell'attaccamento al proprietario (McCune, 1995), che è il presupposto fondamentale della coabitazione uomo-animale.

I gattini cominciano ad aprire gli occhi a circa 7-10 giorni di età e da allora in poi imparano molto velocemente a rapportarsi con l'ambiente esterno. Cominciano ad orientarsi usando la vista e l'udito (il condotto uditivo esterno comincia ad aprirsi verso il 10°-15° giorno e nello stesso periodo il padiglione esterno si allarga e diviene corrugato alla base) e verso il 14° giorno i piccoli iniziano a reagire agli stimoli esterni muovendosi verso la madre e i fratelli.

I giorni immediatamente successivi all'apertura degli occhi e dei condotti uditivi esterni sono cruciali per il futuro sviluppo dei sensi e la 3a-4a settimana è fondamentale per l'instaurarsi del comportamento sociale. Il periodo sensibile comincia con l'inizio della maturazione sensoriale e termina con lo svezzamento: i gattini tra la 2ª e la 7ª-8ª settimana di vita raggiungono la consapevolezza della loro

appartenenza alla specie e acquisiscono i comportamenti specie-specifici. Durante questo periodo gattini sottoposti al contatto con molti e diversi stimoli sociali e ambientali saranno più adatti a vivere con l'uomo.

L'adattamento all'ambiente circostante è una conquista importantissima perché permette all'animale di reagire solo quando la situazione effettivamente lo richiede. Gatti abituati a suoni domestici come l'aspirapolvere, la lavatrice, il pianto e le grida dei bambini e usi alla vista di differenti tipi umani (uomini, donne, vecchi, persone di colore, bambini, persone portatrici di handicap...) avranno una soglia di reazione molto più alta alle novità.

Gattini tra la 2^a e la 7^a settimana di età, se messi in contatto con differenti persone, oggetti, suoni e altri animali domestici avranno la possibilità di abituarsi ed è quindi molto importante che siano messi in contatto con stimoli ambientali il più simili possibile alla loro futura casa. Anche la manipolazione delicata e la somministrazione graduale degli stimoli sono fattori importanti: esperienze traumatiche nel periodo sensibile produrrebbero animali paurosi. La socializzazione nel gatto è un processo in divenire e dura tutta la vita, ma durante il periodo sensibile l'abbondanza dei contatti con le persone e con diversi stimoli produrrà una buona omeostasi sensoriale perché l'apprendimento è più rapido e duraturo.

Conclusioni

Il presupposto che le caratteristiche etologiche che maggiormente contribuiscono alla comprensione dei principali problemi comportamentali dei gatti siano in parte innate e in parte acquisite e che la parte acquisita si forma soprattutto nel periodo sensibile rappresenta un importante punto di partenza per comprendere perché alcuni gatti tendono ad avere comportamenti inaccettabili o altamente sgraditi (anche se specie-specifici) e altri no. I gattini non sono una "tabula rasa", essi hanno una individualità genetica ben precisa, ma le esperienze

precoci possono influenzare il modo in cui le caratteristiche genetiche si sviluppano e manifestano. Il comportamento del gatto adulto è il risultato di influenza genetica ed esperienza e un gran numero di studi etologici avallano la tesi che il primo periodo della vita è fondamentale per lo sviluppo del comportamento.

In conclusione, gatti nervosi o ansiosi hanno alta probabilità di diventare soggetti problematici (Hart and Hart, 1985) e il nervosismo e l'ansietà di questi gatti possono essere correlati sia alle loro attitudini amichevoli verso l'uomo che al loro grado di adattamento all'ambiente umano. Chi alleva gatti dovrebbe tenere conto di questi fattori ed evitare di far riprodurre soggetti che si mostrano poco amichevoli o aggressivi verso l'uomo. Inoltre l'esistenza del periodo sensibile deve essere tenuta in considerazione in modo da fornire un ambiente adeguato allo sviluppo comportamentale dei nuovi nati: i gattini dovrebbero essere esposti agli stessi stimoli sociali e ambientali in cui vivranno da adulti.

Bibliografia

1. Askew Henry R.: Treatment of Behavior Problems in Dogs and Cats : Blackwell Science, 1996.
2. Beaver B.V.: Feline Behavior: W.B.Saunders Company, 1992.
3. Bradshaw John W.S.: The Behaviour of the Domestic Cat: CAB International, 1992.
4. Bradshaw John W.S.: Plenary address to the 7th International Conference on Human Animal Interactions "Animal, Health & Quality of Life" Geneva 8 September 1995.
5. Clutton-Brock J.: The Animal that Walks by Itself: Yearbook of Science and the Future. pp. 156-77. Chicago: Encyclopaedia Britannica, Inc., 1993
6. Hart B.L., Hart L.A.: Canine and Feline Behavioral Therapy, Philadelphia : Lea & Febiger, 1985.
7. McCune S.: The impact of paternity and early socialisation on the development of cat's behaviour to people and novel objects: Applied Animal Behaviour Science 45, pp 109-124, 1995.
8. Robinson J.: The Waltham Book of Human - Animal Interaction: Pergamon, 1995.
9. Turner D.C., Feaver J., Mendl M., Bateson P.: Short Communications: Animal Behaviour, 34, pp 1890-1901, 1986.

Nuovi trattamenti farmacologici del glaucoma nel gatto

Niccolai B.

Libero professionista, Reggio Emilia

Riassunto

Il glaucoma felino è una patologia non molto frequente ma più pericolosa che in altre specie in quanto decorre in forma acuta. La terapia farmacologica si avvale di molti prodotti, quasi esclusivamente per uso umano, alcuni dei quali di recente acquisizione in oftalmologia felina. Questo lavoro presenta una rassegna di tutti i farmaci che si possono impiegare per questa patologia dell'occhio del gatto, con spiegazione del loro meccanismo d'azione, efficacia ed effetti collaterali in questa specie.

Parole chiave

Gatto, occhio, glaucoma

Summary

Feline glaucoma is an uncommon but dangerous pathology, occurring mostly as a malignant glaucoma. Clinical approach is based, with few exceptions, upon drugs coming from human pharmacopea.

Author presents a review of all the most important drugs recommended in malignant glaucoma, discussing their way of action, efficacy and collateral events.

Key words

Cat, eye, glaucoma.

Introduzione

Il glaucoma è una patologia dell'occhio caratterizzata da un aumento anormale della pressione endoculare (PEO) ad un livello incompatibile col funzionamento del nervo ottico (2, 5), e da danni progressivi al nervo ottico stesso. Nella specie felina ha una bassa incidenza e decorre in modo acuto, a differenza del cane, nel quale la frequenza stimata negli USA è di un caso su 204 ricoveri ospedalieri, con un'alta predisposizione di razza (1). La terapia è multifarmacologica, allo scopo di ottenere un effetto ipotensivo combinato e rapido nel tempo, evitando eventuali danni oculari da aumento della PEO. Attualmente, oltre ai farmaci per la terapia classica, quali i miotici ed i diuretici, sono disponibili in commercio nuove classi di farmaci per una terapia alternativa come i β -bloccanti, gli α 2-stimolanti e le prostaglandine. In futuro, probabilmente, potrà essere sfruttata anche l'azione ipotensiva dei cannabinoidi.

Questo lavoro è una rassegna sintetica dei vari farmaci che si possono impiegare per la terapia del glaucoma felino. Data la notevole quantità di prodotti in commercio, essenzialmente per uso umano, questi sono stati raggruppati in tabelle, con delle brevi note di commento per ciascuno di essi. L'intenzione è quella di fornire al lettore una fonte di facile consultazione, che consenta di districarsi agevolmente nella multiforme offerta terapeutica per questa patologia.

Come insorge il glaucoma

Il meccanismo dell'ipertensione endoculare risiede

nell'aumento delle resistenze al flusso di umor acqueo e non in un aumento della sua secrezione (anche perchè una flogosi del corpo ciliare comporta sempre una riduzione e non un aumento della produzione di umor acqueo), che porta ad un ostacolato drenaggio ed a fenomeni di accumulo, tali da provocare un aumento abnorme della PEO con danni progressivi al nervo ottico. In condizioni normali, le resistenze fisiologiche al flusso si hanno a livello dell'interfaccia pupilla-cristallino, all'angolo irido-corneale ed al sistema trabecolare. Quando queste aree vanno soggette ad alterazioni la dinamica dell'umor acqueo viene ostacolata, e si creano resistenze ancora più forti che rendono difficoltoso il drenaggio impedendo al flusso di umor acqueo di procedere, grazie ai movimenti di convezione (risultanti dalla differenza di temperatura tra iride e cornea) dalla camera posteriore dell'occhio alla camera anteriore, attraverso il cristallino e la pupilla (6), continuando verso l'angolo irido-corneale, il sistema trabecolare ed, infine, le vene vorticosi della circolazione sistemica. L'aumento della PEO induce una neuropatia degenerativa della testa del nervo ottico, le cui fibre gangliari subiscono una degenerazione assonale alterando la microcircolazione e vascolarizzazione della papilla e della sua matrice extracellulare (2, 7). Anche la retina subisce una rapida degenerazione, che coinvolge successivamente lo strato di fibre ottiche e le cellule gangliari, prima di raggiungere i fotorecettori (3, 5, 9). Sul piano funzionale, la lesione della papilla e della retina si traduce in una alterazione del campo visivo che può peggiorare e provocare cecità totale (10). Stabilire a quale valore di PEO inizia la neuropatia ottica non è semplice. I deboli aumenti di pressione, sia per breve che per lungo tempo, possono essere dannosi al globo oculare. Ogni occhio ha una sensibilità propria agli aumenti pressori. Un aumento di oltre 10 mmHg rappresenta un pericolo per la papilla; aumenti di molte decine di mmHg portano a cecità in pochi giorni (11).

Il glaucoma primario è caratterizzato da una PEO elevata, senza che siano presenti segni di contemporanee patologie oculari o sistemiche (11). Nel glaucoma secondario l'aumento della PEO è la conseguenza diretta e unica di un'affezione oculare (12), come la lussazione o sublussazione del cristallino, la pigmentazione anomala dell'occhio, traumi oculari, iridociclite, un tumore intraoculare. La configurazione dell'angolo irido-corneale può essere aperta o chiusa ed il glaucoma secondario è legato a varie cause(1):

a) ostruzione del sistema trabecolare con sangue, fibrina, cellule infiammatorie, umor vitreo, membrane neovascolari;

b) aumento della pressione sanguigna per ostruzione delle vie intraorbitali;
c) blocco pupillare da sublussazione del cristallino, convessità dell'iride;
d) infiltrazione neoplastica senza blocco pupillare;
e) formazione di sinechie senza blocco pupillare.

Il glaucoma nel gatto

Ci sono razze feline, tra cui il Siamese, il Persiano ed il gatto Europeo a pelo corto (8), che sono predisposte più di altre all'insorgenza della patologia. Il glaucoma primario è caratterizzato da una PEO elevata con poca iperemia ed elevata buftalmia, cecità ed infiammazione oculare lieve (1). Inoltre, infezioni virali (FIP o FeLV), protozoarie (Toxoplasmosi), possono essere causa di uveite e, di conseguenza, di glaucoma (13). Il glaucoma secondario è più frequente del primario ed è causato da una uveite cronica anteriore o da una neoplasia infiltrativa (1).

Come si manifesta

I sintomi del glaucoma sono direttamente collegati alla velocità con cui si instaurano valori elevati di PEO (L'ipertensione intraoculare elevata e cronica determina altre lesioni come buftalmia, degenerazione corneale, atrofia dell'iride e sublussazione o lussazione del cristallino, (3, 5)). All'inizio le crisi glaucomatose sono dolorose con risentimento dello stato generale e sintomi quali anoressia e depressione del sensorio. Si osserva lacrimazione, con epifora evidente, blefarospasmo e fotofobia. I segni clinici in rapporto all'ipertensione oculare sono numerosi (11): iperemia oculare, midriasi, edema corneale, modificazione della camera anteriore, buftalmia, lussazione del cristallino, degenerazione della cornea, atrofia dell'iride e dei processi ciliari. Nei gatti glaucomatosi il sintomo più comune di innalzamento acuto della PEO è la midriasi fissa, causata dalla paralisi della muscolatura dell'iride.

Come si diagnostica

La diagnosi clinica ed eziologica, che esula comunque da questo lavoro, si basa sull'esame completo dell'occhio malato e del controlaterale sano, utilizzando il biomicroscopio e l'oftalmoscopio, sulla valutazione della PEO con l'oftalmoscopio, il tonometro e sulla misurazione dell'angolo iridocorneale mediante il gonioscopio (11).

Miotici o parasimpatico mimetici

Sono utilizzati in oftalmologia veterinaria per ridurre la PEO in animali con glaucoma e per migliorare il drenaggio di umor acqueo nella rima ciliare: ciò determina una variazione nell'angolo irido-corneale diminuendo le resistenze al flusso di umor acqueo in uscita. La miosi non è invece direttamente collegata alla riduzione della PEO. Altri effetti sono rappresentati da stimolazione delle ghiandole lacrimali, vasodilatazione, aumentata permeabilità dei vasi del corpo ciliare e dell'iride con maggiore permeabilità della barriera sangue-umor acqueo. Infine, i farmaci colinergici possono indurre o peggiorare la miopia perché col tempo i loro effetti ipotensivi determinano dilatazione dei vasi sanguigni uveali. L'uso dei parasimpaticomimetici è controindicato nel glaucoma secondario perché aumentano l'infiammazione e predispongono alla formazione della convessità dell'iride (1).

Pilocarpina

Pilocarpina cloridrato e nitrato: determina miosi per 12-24 ore dopo instillazione oculocongiuntivale. Viene anche usata, alternandola ai midriatici, per evitare l'eventuale formazione di lacinie aderenziali, benché sia controindicata in soggetti che soffrono di iridociclite (14). Già soluzioni al 2% sembrano produrre un effetto ipotensivo massimo con effetti collaterali minimi. Somministrare 3 o 4 volte al giorno. Gli effetti della pilocarpina al 2%, per uso topico, sono stati studiati nell'occhio del gatto normoteso (15), nel quale una singola dose riduce la PEO del 15% nell'occhio trattato e del 9% nel controlaterale in 4 ore dall'instillazione. Anche il diametro pupillare subisce una riduzione in entrambi gli occhi con maggiore effetto in quello trattato. Il farmaco, usato localmente, ha azione sinergica con i farmaci adrenergici, gli inibitori dell'anidraasi carbonica ed i diuretici osmotici sistemici. L'antidoto specifico per gli iperdosaggi è l'atropina.

Carbamati

Il bromuro di demecario agisce sull'occhio per 12-24 ore. Rispetto alla pilocarpina presenta due vantaggi: dosaggi meno frequenti e minor irritazione locale. Non è raccomandato l'utilizzo di questo farmaco associato a prodotti antipulci a base di carbamati ed organofosforici (15).

Organofosforici

Isoflurofato ed ecotiofato: una singola instillazione di queste soluzioni nell'occhio determina riduzione della PEO e miosi per parecchi giorni, per cui è sufficiente una goccia di farmaco ogni 12-48 ore, per

instillazione locale. Le conoscenze circa gli effetti di tali medicamenti sono però limitate. Nelle terapie croniche è stato comunque riscontrato un adattamento all'ecotiofato con risposta ridotta. Non dovrebbero inoltre, essere usati insieme agli antiparassitari a base di organofosforici locali o sistemici per i potenziali effetti tossici a livello sistemico (15).

Agonisti adrenergici

Adrenalina

Facilita il deflusso di umor acqueo e ne diminuisce la produzione (16). La ridotta secrezione di umor acqueo è un effetto immediato, che dipende dalla stimolazione dei recettori alfa 2, tale da determinare una vasocostrizione dei capillari ciliari. Gli effetti topici dell'adrenalina sulla PEO e sul diametro pupillare sono rappresentati da ipotensione e midriasi. Quest'ultima, che si verifica per applicazione topica di adrenalina in soluzione all'1%, compare dopo un'ora dal trattamento, mentre è immediata quando si utilizzano soluzioni al 2%. L'adrenalina può essere usata insieme ad altri farmaci ipotensivi, quali la pilocarpina, il timololo e gli inibitori dell'anidraasi carbonica. La formazione di depositi color ruggine e la colorazione delle secrezioni lacrimali sono dovute ad accumulo di pigmento adrenocromico (15).

Dipivefrina (DPE)

È un profarmaco dell'adrenalina, che ha come struttura di base la molecola della adrenalina, a cui sono aggiunti due gruppi di acido pivalico. Questa configurazione comporta una maggiore lipofilia della molecola di DPE e ne facilita una più rapida penetrazione corneale. Una volta assorbita, poi, la DPE viene trasformata dalle esterasi tissutali in adrenalina (17).

Allo 0,5% ha effetti ipotensivi e midriatici simili a quelli dell'adrenalina al 2%. La midriasi appare gradualmente dopo 60 minuti dopo applicazione topica di soluzioni allo 0,1%, mentre è immediata quando si utilizzano soluzioni allo 0,5% (15).

Alfa-2 stimolanti

Apraclonidina

È un farmaco alfa2-agonista selettivo stimolante, che inibisce la liberazione di adrenalina e nor-adrenalina. La differenza chimica tra clonidina e apraclonidina permette di ottenere adeguati effetti ipotensivi oculari, senza gli effetti cardiovascolari sistemici indesiderati (riduzione della pressione ematica

sistolica e diastolica, che costituisce di per sé un rischio ed una possibile compromissione della perfusione ematica del nervo ottico) (19). La differenza strutturale con l'apraclonidina comporta una maggiore ionizzazione di quest'ultima (circa del 25%) a pH fisiologico, una riduzione del coefficiente di penetrazione corneale pari all'80% ed una minore capacità di attraversare la barriera ematoencefalica. L'uso topico di apraclonidina non è associato a marcata depressione del S.N.C., come invece accade con la clonidina (18). È un agente ipotensivo oculare estremamente potente, perché già soluzioni all'1% riducono la PEO di almeno il 40% a 3 ore dal trattamento e del 25% dopo 12 ore (21). In uno studio condotto su gatti normotesi la somministrazione topica di apraclonidina allo 0,5% ha determinato sulla IOP riduzione della PEO di 4,8 mmHg (circa il 24,0%), riduzione del diametro pupillare del 4,6% e rallentamento della frequenza cardiaca, vomito e leggero opacamento congiuntivale (22).

Antagonisti adrenergici: beta-bloccanti

Sono farmaci utilizzati nella terapia del glaucoma cronico (3, 5) primario e secondario del gatto, per la loro capacità di ridurre la PEO. Oltre ai due composti riportati in tabella (i più comunemente usati) esiste anche il carteololo, il metipranololo ed il levobunololo.

Essi diminuiscono la produzione di umor acqueo del 50%.

Timololo

Riduce la secrezione di umor acqueo, senza facilitarne il deflusso (23). I recettori beta-adrenergici sono localizzati a livello dell'iride, del corpo ciliare e del sistema trabecolare; la loro massima concentrazione, in particolare quella dei β_2 , è nell'epitelio dei processi ciliari (24, 25).

In gatti normotesi, una somministrazione topica di timololo maleato allo 0.5% ha determinato una riduzione della PEO del 22 e 16%, rispettivamente nell'occhio trattato e in quello non trattato. L'effetto miotico, invece, è stato osservato solamente a carico dell'occhio trattato con diminuzione del diametro pupillare del 39% circa, e segni di marcata anisocoria già dopo un'ora dal trattamento topico, protrattasi per una settimana (26). Sperimentalmente, è stato osservato che il timololo causa un abbassamento dose-dipendente della PEO, di breve durata (27). Non è chiaro il meccanismo di adattamento dell'occhio ai beta-bloccanti.

Somministrato localmente è in genere ben tollerato nei piccoli animali. In pazienti con preesistente broncospasmo si sono verificati episodi di dispnea ed insufficienza respiratoria, per cui è più indicato il betaxolo nei casi di malattie polmonari (1).

Alfa-bloccanti

Dapiprazolo

È usato in gocce per ridurre la PEO e per antagonizzare la midriasi nei casi di glaucoma ad angolo chiuso. Trova, inoltre, impiego nella miosi preoperatoria all'intervento di iridectomia (20).

Diuretici

a) Inibitori dell'anidrasi carbonica (IAC)

Riducono la secrezione di umor acqueo a livello del corpo ciliare senza alcun effetto sul deflusso, probabilmente per un diminuito afflusso di sodio nell'umor acqueo, secondario a successiva riduzione di bicarbonato (28). I meccanismi di scambio ionico (sodio-idrogeno) sono inibiti da tali farmaci, determinando eliminazione di sodio (29). L'effetto oculare ipotensivo non dipende da quello diuretico e, probabilmente, nemmeno dall'acidosi metabolica sistemica indotta dagli IAC sistemici (30). E proprio in conseguenza di quest'ultimo effetto, allo scopo di impedire una mancata formazione di umor acqueo ed un'eccessiva ipotensione, tali farmaci sono generalmente somministrati in associazione ad altri (15). Si possono utilizzare sia per il trattamento d'urgenza, sia per la terapia protratta del glaucoma primario e secondario ad angolo aperto cronico (19). Comunque, è da tenere presente che l'uso cronico può determinare una riduzione della risposta agli IAC (15). Nell'uomo l'uso cronico determina effetti collaterali sistemici di tipo comportamentale (fatica, malessere, depressione, confusione, calo della libido (31)), gastrointestinale (dolore addominale, nausea e diarrea (31)), renale (urinazione frequente (32), formazione di calcoli (33), ipokaliemia (31)), metabolico (acidosi metabolica sistemica (31), pericolosa soprattutto in casi clinici aggravati da altre cause di acidosi, quali il diabete e l'insufficienza epatica o renale o surrenale (34)), ematologico (depressione midollare, anemia aplastica, trombocitopenia, agranulocitosi, neutropenia reversibili con la sospensione dei farmaci (36), reazioni idiosincrasiche (37)), teratogeno (controindicati nelle prime settimane di gravidanza (19)) e di tipo vario come eruzioni cutanee, ipersensibilità ai sulfamidici (35) e una transitoria

miopia in refrazione secondaria ad edema del corpo ciliare (38). Durante la terapia, pertanto, può essere necessario variare la dose o le associazioni, in quanto tra tutti i farmaci gli IAC sono quelli dotati di maggiori effetti collaterali (1). In commercio sono disponibili quattro diuretici sistemici. La scelta si basa sulla familiarità col prodotto prescritto, sui relativi effetti collaterali, sulla tolleranza e sul costo (15).

Acetazolamide ed Etossizolamide

Per il trattamento di emergenza del glaucoma acuto ad angolo chiuso la dose raccomandata è 5-10 mg/Kg per via endovenosa, mentre per le formulazioni in compresse per uso orale la dose è 10-25 mg/Kg 2-3 volte al giorno. Tra gli IAC è quello meno costoso. Frequenti gli effetti collaterali per terapie prolungate (15).

Diclorfenamide e Metazolamide

Preferiti per il trattamento prolungato del glaucoma, perchè hanno minori effetti collaterali. La dose per uso orale è 0,5-2 mg/Kg per os, 2-3 volte die (15).

Tutti gli inibitori dell'acetilcolinesterasi sono controindicati nei casi di acidosi respiratoria e metabolica e devono essere impiegati con cautela negli animali cardio-e/o nefropatici. Per minimizzare le numerose complicazioni sistemiche sono in fase di sviluppo e già disponibili IAC per uso topico, applicabili direttamente sull'occhio ed a dosi più basse (15). L'efficacia degli agenti topici dipende da molti fattori, tra cui la solubilità in acqua e nei lipidi, la loro potenza e il tempo di contatto con la cornea (19). Tra questi l'MK927 è un derivato sulfamidico che è stato preso in considerazione per la sua attività ipotensiva sull'occhio in Beagles normotesi e con glaucoma (15). In questi soggetti singole somministrazioni di soluzioni al 2 e al 4% hanno indotto una significativa riduzione della PEO, mentre dosi locali ripetute di MK927 al 2% hanno avuto un effetto ipotensivo massivo al quarto giorno. Altri IAC per uso topico, impiegati in umana sono l'MK417 e la Dorzolamide. Quest'ultimo è il più recente e potente composto nella serie degli IAC ad attività topica. È specifico per l'isoenzima II dell'anidrasi carbonica situato nei processi ciliari (39). È più efficace nel ridurre la PEO nel glaucoma primario ad angolo aperto e nell'ipertensione oculare. Inoltre, viene meglio tollerato rispetto all'MK41719.

b) Diuretici d'ansa

Furosemide

Malgrado il suo potente effetto diuretico, non riduce la PEO (15).

c) Diuretici osmotici

Sono i farmaci di scelta per il trattamento d'urgenza delle crisi glaucomatose acute. Con essi si ottiene una disidratazione dei centri oculari (corpo vitreo), attraverso l'aumento della osmolalità plasmatica e rapida riduzione della PEO (11). La retrazione del vitreo permette, inoltre, al cristallino di spostarsi posteriormente, facilitando l'apertura dell'angolo irido-corneale e favorendo un migliore drenaggio. Il risultato di questi effetti combinati è una riduzione della PEO dovuta all'aumentata eliminazione di acqua. In genere, sono controindicati nei pazienti con malattia cardiopolmonare, persistente disidratazione o insufficienza renale con anuria (15). Generalmente, dopo l'utilizzo di qualsiasi agente osmotico non si somministra acqua per 4-6 ore, affinché sia garantito il massimo effetto iperosmotico.

Mannitolo

Zucchero a sei atomi di carbonio, inerte e non metabolizzabile, che richiama liquidi e promuove l'escrezione renale. In presenza di processi infiammatori, ha scarsa penetrazione intraoculare. È l'agente iperosmotico di scelta per il diabete e per il glaucoma secondario a uveite ed è ad azione più rapida (1). Deve essere somministrato solo per via endovenosa, e per tale ragione il suo utilizzo nel gatto è poco pratico. La somministrazione per via orale, invece, non ha effetto diuretico, perchè il mannitolo è poco assorbito dal tubo gastroenterico e richiama acqua con un effetto purgante indesiderato. Riduce la PEO in 30 minuti e l'effetto ipotensivo massimo si ottiene in 90 minuti, decrescendo nelle 6 ore successive. Deve essere somministrato con cautela in caso di trauma cranico, in quanto la diffusione del farmaco in un'area emorragica sottodurale può aggravare un eventuale ematoma (15).

Glicerolo o glicerina

È un alcool triidrato, rapidamente assorbito dal tubo gastroenterico dopo somministrazione orale. La dose per via orale è di 1-2 g/Kg. La palatabilità può essere migliorata aggiungendo latte o sciroppo (15). Nel cane l'effetto ipotensivo sull'occhio inizia entro 1 ora e si mantiene per 10 ore. Poichè il farmaco è rapidamente metabolizzato a glucosio si può osservare iperglicemia e glicosuria, ed inoltre è meno potente del mannitolo, il quale, invece, viene escreto immutato (15).

Isosorbide

Alcool biidrato, le cui dosi ed effetti sono simili a quelli del glicerolo. Non è metabolizzato e non determina iperglicemia (15).

Prostaglandine

Farmaci recentemente impiegati con successo (19) nella terapia del glaucoma, grazie al loro effetto ipotensivo a livello oculare. Dosi elevate di PGs e dei loro precursori negli occhi di animali, determinano una risposta infiammatoria acuta a livello oculare, caratterizzata da iperemia congiuntivale e iridale, miosi, esaurimento della barriera emato-acquosa e innalzamento della PEO (37, 40, 42). Nei conigli, basse dosi di PGs (soprattutto le PGF2a) hanno notevole effetto nel ridurre la PEO, con un rapido inizio e una maggior durata in molte specie animali (43, 44, 45). Singole dosi di PGF2a

possono ridurre la PEO dal 10 al 25% (47).

Le PGF2a sono gli agenti ipotensivi oculari topici più potenti (19). Determinano aumento fino al 60% (47) del deflusso uveosclerale (46), probabilmente da imputarsi ad un meccanismo di protezione dell'occhio da un aumento della PEO, a sua volta risultante da una ostruzione del sistema trabecolare ad opera di cellule, proteine e detriti cellulari (19). Per gli effetti indesiderati si impiega l'isopropilestere (derivato della PGF2a) (48, 49), che, tra l'altro, è molto più potente ed ha una penetrazione corneale migliore. Attualmente esiste in commercio il latanoprost (Xalatan), una prostaglandi-

Farmaco	Meccanismo d'azione	Preparazione Farmaceutica	Indicazioni	Effetto Terapeutico	Effetti collaterali
Miotici DIRETTI	Stimolazione del recettore Muscarinico				
Pilocarpina		Pilocarpina Lux [®] (Allergan, collirio e pomata all'1 e 2%) Pilogel [®] (Alcon Italia, collirio)	Terapia d'urgenza del glaucoma ad angolo aperto e/o ad angolo chiuso	Miosi per contrazione dei muscoli sfintere dell'iride e ciliare del cristallino	Oculari: vasodilatazione congiuntivale, miosi e spasmo ciliare Sistemici: salivazione, bronco spasmo, dispnea, aritmie cardiache, sincope, vomito e diarrea
INDIRETTI a) CARBAMATI	Inibizione reversibile dell'acetilcolinesterasi				
Bromuro di demecario[°]		Tosmilen [®] e Humorsol [®] (In commercio in Gran Bretagna, gocce allo 0,125-0,25%)	Idem pilocarpina	Miosi ed ipotensione oculare	Irritazione oculare minore rispetto alla pilocarpina
b) ORGANOFOSFORICI	Inibizione irreversibile dell'acetilcolinesterasi				
Isoflurofato ^{**°} Ecotiofato [°]		Diflupyl [®] (In commercio in Francia) e Floropryl [®] (In commercio in U.S.A.) Phosphline Iodine [®] (In commercio in Gran Bretagna e Francia)	Terapia di mantenimento del glaucoma primario cronico	Miosi	Spasmo della muscolatura oculare e spasmo ciliare

Farmaco	Meccanismo d'azione	Preparazione Farmaceutica	Indicazioni	Effetto Terapeutico	Effetti collaterali
AGONISTI ADRENERGICI					
Alfa e beta STIMOLANTI	Stimolanti i recettori alfa e beta				
Adrenalina°		Eppy® (Merck Sharp & Dohme, collirio)	Terapia del glaucoma cronico	Ipotensione oculare e midriasi. Facilita la secrezione di umor acqueo e ne riduce la secrezione	Oculari: accumulo di pigmento adrenocromico con formazione di depositi e lacrime color ruggine Sistemici: aritmie, tachicardia ed ipertensione (visti nell'uomo)
Dipivefrina°		Propine® (Allergan, collirio)	Terapia del glaucoma cronico	Ipotensione oculare e midriasi	Irritazione locale, leggera lacrimazione e congiuntivite
alfa2 STIMOLANTI	Stimolanti i recettori alfa2				
Apraclonidina			Terapia glaucoma cronico	Ipotensione oculare e miosi per riduzione del flusso ematico al corpo ciliare	Rallentamento della frequenza cardiaca, vomito e leggero opacamento congiuntivale
BETA BLOCCANTI	Blocco dei recettori beta2 e beta1	Iopidine® (Alcon Italia, collirio)			
Timololo		Cusimolol® (Alcon Italia), Droptimol® (Farmigea), Oftimolo® (Farmila) Timoptol® (Merck Sharp & Dohme), (colliri allo 0,50%) Timoptol Xe® (Merck Sharp & Dohme, soluzione oftalmica)	Terapia del glaucoma cronico primario e secondario	Ipotensione oculare e miosi per ridotta secrezione di umor acqueo, senza facilitare il deflusso	Sistemici: dispnea ed insufficienza respiratoria in soggetti con preesistente broncospasmo
Betaxololo		Betoptic® (Alcon Italia, collirio allo 0,50%), Betoptic S® (Alcon Italia, collirio allo 0,25%)	Vedi timololo	Vedi timololo	Insufficienza cardiocircolatoria in soggetti con preesistenti patologie cardiache

Farmaco	Meccanismo d'azione	Preparazione Farmaceutica	Indicazioni	Effetto Terapeutico	Effetti collaterali
AGONISTI ADRENERGICI ALFA BLOCCANTI Dapiprazolo	Blocco dei recettori alfa	Glamidolo® (Angelini, collirio allo 0,50%)	Terapia del glaucoma ad angolo chiuso	Antimidriatico	Molti effetti sistemici, vedi IAC
DIURETICI					
a) INIBITORI DELL'ANIDRASI CARBONICA	Riduzione dell'afflusso di sodio e bicarbonato nell'umor acqueo.				
Sistemici Acetazolamide		Diamox® (Cyanamid, cpr da 250 mg)	Terapia d'urgenza del glaucoma acuto ad angolo chiuso	Ipotensione Ipotensione	
Etossizolamide					
Diclorfenamide		Non in commercio Antidras® (Merck Sharp & Dohme, fiale da 75 mg e cpr da 50mg), Glaumid® (Sifi, cpr da 50 mg), Fenamide® (Farmigea, cpr da 50 mg)	Terapia del glaucoma cronico		
Metazolamide				Ipotensione oculare	
Locali Dorzolamide		Non in commercio	Terapia cronica		
b) D'ANSA	Riassorbimento di sodio nel ramo ascendente dell'ansa di Henle, tubuli prossimale e distale del nefrone.	Trusopt® (Merck Sharp & Dohme, soluzione oftalmica) Lasix® (Hoechst Marion Roussel, compresse, fiale)	Terapia di associazione ai β -bloccanti Nessuna indicazione nel caso di ipertensione oculare	Pur essendo un diuretico non determina ipotensione	
DIURETICI					
a) OSMOTICI Mannitolo	Riduzione della velocità di ultrafiltrazione plasmatica	Isotol® (Diaco, soluzione per EV da 250 e 500ml al 20%), Mannitol® (Bieffe Medital, soluzione per uso EV da 250 e 500 ml), Mannitolo (Pharmacia & Upjohn, al 5-10-18%)	Terapia d'urgenza del glaucoma secondario ad uveite	Ipotensione oculare	Disidratazione del S.N.C., vomito, disorientamento, disidratazione sistemica ed edema polmonare in casi di oliguria o scompenso cardiaco congestizio

Glicerolo	Aumento del deflusso uveosclerale	Glicerina (Iema)	Terapia d'urgenza del glaucoma	Ipotensione oculare	Nausea e vomito possibili subito dopo la somministrazione
Isosorbide*		Ismotic® (Non in commercio in Italia)	Terapia d'urgenza	Ipotensivo	Risposta infiammatoria acuta ad elevate dosi (vedi PGs)
PROSTAGLANDINA F2α Latanoprost° CANNABINOIDI Nabilone*	Aumento del deflusso uveosclerale	Xalatan® (Pharmacia & Upjohn, gocce oftalmiche allo 0,005%) Cesamet® (In commercio in U.S.A., compresse)	Terapia cronica ?	Ipotensione oculare	Azione allucenogena ed ipotensiva

Tabella n°1: Farmaci impiegabili nella terapia del glaucoma del gatto, principi attivi (in grassetto), meccanismo d'azione, preparazione farmaceutica, indicazioni, effetto terapeutico ed effetti collaterali. I farmaci contrassegnati con (*) non sono disponibili in Italia. I farmaci contrassegnati con (°) non sono stati sperimentati nel gatto.

na molto efficace che riduce la PEO elevata in pazienti con glaucoma ad angolo aperto e condizioni di ipertono, che non tollerano o non rispondono sufficientemente ad altri farmaci ad attività ipoten-

ridurre la PEO quando somministrati per via orale (50).

Conclusioni

In assenza di una diagnosi precoce e di una terapia efficace, il glaucoma è una patologia oculare rapidamente invalidante.

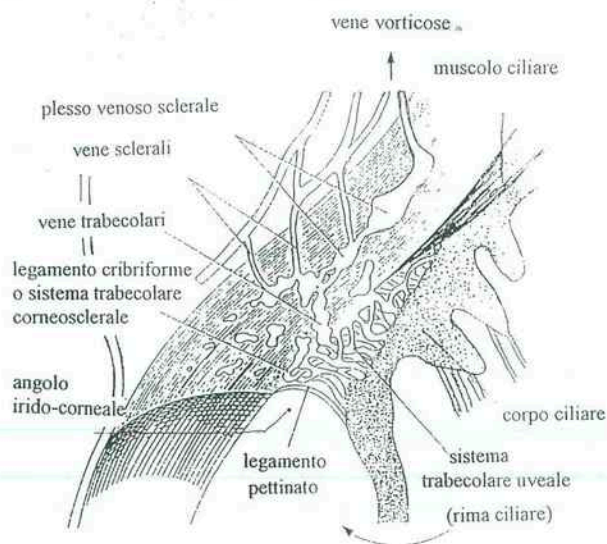
Il suo trattamento è spesso complesso ed ha come obiettivo primario quello di mantenere normali sia l'aspetto che il funzionamento dell'occhio.

Il trattamento medico, oltre a quello chirurgico, consiste nel ridurre la secrezione di umor acqueo e/o nel favorire il suo drenaggio.

La terapia chirurgica può essere un'alternativa al trattamento medico o lo può completare. Comunque la migliore soluzione per il successo terapeutico è la prevenzione, che si attua mediante tonometria e gonioscopia nella quotidiana pratica oftalmica.

Questa consente il trattamento adeguato di tutte le affezioni oculari che possono portare a glaucoma secondario, nonché la cura di quegli occhi predisposti a glaucoma primario.

La notevole varietà di prodotti farmacologici per la cura del glaucoma, molti dei quali introdotti solo recentemente in commercio, può consentire anche all'oftalmologo veterinario di trattare con successo questa patologia insidiosa ed invalidante anche per i nostri animali da compagnia.



siva. Il suo impiego negli animali da compagnia, però, è limitato dal costo.

Cannabinoidi

Sono derivati sintetici simili al delta-9 tetraidrocannabinolo presi, ultimamente, in considerazione come farmaci antiglaucoma, in quanto efficaci, soprattutto il derivato sintetico del nabilone, nel

Bibliografia

1. Scherlie P.H., Jr.: Glaucoma. In: Current Veterinary Therapy, XI Small Animal Practice, 1125-1132, 1992.
2. Bèchetoile A.: Glaucomes (Bèchetoile A., Dusser P., Eds.) Japperenard, Paris, 1987.
3. Gelatt K.N.: The canine glaucomas. In: Veterinary ophthalmology, 2nd Ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 396-428.
4. Brooks D.E. (1990) Glaucoma in the dog and cat. Small Anim. Ophthalmol, 20 (3): 775-797, 1991.
5. Brooks D.E., Dziezyc J.: The canine glaucoma: Pathogenesis, diagnosis and treatment. Comp. Cont. Educ. Pract. Vet. 5: 292-298, 1983.
6. Saraux H. Biais B.: Physiologie de l'humeur aqueuse et de la pression intraoculaire. In: Physiologie oculaire, 2nd ed. Masson, Paris, 122-153, 1983.
7. Brooks D.E. e Coll.: Scanning electron microscopy of corrosion casts of the optic nerve microcirculation in dogs. Am. J. Vet. Res. 50: 908-914, 1989.
8. Boevè, M. H. Stades, F. C.: Glaucom bij hond en kat. Overzicht en retrospectieve evaluatie van 421 patienten. I. pathobiologische achtergronden, indeling en respredisposities. II Klinische aspecten. Tijdschr. Diergeneesk. 110: 219, 1985.
9. Smedes S.L., Dubielzig R.R.: Early degenerative changes associated with spontaneous glaucoma in dogs. J. Vet. Diagn. Invest. 6: 259-253, 1994.
10. Ofri R. e Coll.: Visual resolution in normal glaucomatous dogs determined by pattern electroretinogram. Prog. Vet. Comp. Ophthal. 3: 111-116, 1993.
11. Jègou J. P. Glaucomes. Prat. Mèd. Chir. Anim. Comp. 32 (Suppl.) 149-168, 1997.
12. Gelatt K.N.: The canine glaucomas. In: Veterinary ophthalmology, 2nd Ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 396-428, 1997.
13. Smith R. II e Coll.: Some aspects of the pathology of canine glaucoma. A retrospective study of 211 cases. Prog. Vet. Comp. Ophthal. 3: 16-28, 1993.
14. Adams H.R.: Farmaci colinergici. I parasimpaticomimetici. In: Farmacologia e Terapeutica Veterinaria Booth N.H., McDonald L.E., E.M.S.I., Roma 1 Ed., 134-156, 1991.
15. Moore C. P. Ophthalmic Pharmacology. In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics Booth N.H., McDonald L.E., 7th Ed., Iowa State University Press, Ames, 1105-1128, 1996.
16. Eakins K.E.: The effect of intravitreal injections of norepinephrine, epinephrine, and isoproterenol on the intraocular pressure and aqueous humor dynamics of rabbit eyes. J. Pharmacol. Exp. Ther. 140: 79-84, 1963.
17. Gwin R.M., Gelatt K.N., Gum G.G., Peiffer R.L.: Effects of Topical 1-Epinephrine and Dipivalyl Epinephrine on Intraocular Pressure and Pupil Size in the Normotensive and Glaucomatous Beagle. Am. J. Vet. Res. 39: 83-86, 1978.
18. Hurvitz L.M., Kaufman P.L., Robin A.L., Weinreb R.N., Crawford K., Shaw B.: New Developments in the Drug Treatment of Glaucoma. Drugs 41: 514-532, 1991.
19. Gharagozloo N.Z., Relf S.J., Brubaker R.F.: Aqueous flow is reduced by alpha-adrenergic agonist, apraclonidine hydrochloride (ALO 2145). Ophthalmology 95: 1217-1220, 1988.
20. Wilcox CS W.: Comparison of the effects on pupil size and accommodation of three regimens of topical dapiprazole. Br. J. Ophthalmol. 79: 544-549, 1995.
21. Abrams D.A., Robin A.L., Pollack I.P.: The safety and efficacy of topical 1% ALO 2145 (p-aminoclonidine hydrochloride) in normal volunteers. Arch. Ophthalmol. 105: 1205-1207, 1987.
22. Miller P.E., Rhaesa S.L.: Effects of topical administration of 0.5% apraclonidine on intraocular pressure, pupil size, and heart rate in clinically normal cats. Am. J. Vet. Res. 57: 83-86, 1996.
23. Coakes R.L., Brubaker R.F.: The mechanism of timolol in lowering intraocular pressure: in the normal eye. Arch. Ophthalmol. 1: 101-121, 1985.
24. Jampel H.D., Lynch M.G., Brown R.H.: β -adrenergic receptors in human trabecular meshwork: identification and autoradiographic localization. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 28: 772-779, 1987.
25. Wax M.B., Molinoff P.B.: Distribution and properties of β -adrenergic receptors in human iris-ciliary body. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 28: 420-430, 1987.
26. Wilkie D.A., Latimer C.A.: Effects of topical administration of timolol maleate on intraocular pressure and pupil size in cats. Am. J. Vet. Res. 52: 436-440, 1991.
27. Svec A. L., Strosberg A. M.: Therapeutic and systemic side effects of ocular β -adrenergic antagonists in anesthetized dogs. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 27: 401-405, 1986.
28. Cole D.F.: Secretion of the aqueous humor. Exp. Eye. Res. 25: 161-176, 1977.
29. Gross D.R.: Farmaci che agiscono sul bilancio idroelettrolitico. In: Farmacologia e Terapeutica Veterinaria, Booth N.H., McDonald L.E., E.M.S.I., Roma 1 Ed., 607-614, 1991.
30. Becker B.: The mechanism of the fall in intraocular pressure induced by the carbonic anhydrase inhibitor, Diamox. Am. J. Ophthalmol. 39: 177-183, 1955.
31. Epstein D.L., Grant W.M.: Carbonic anhydrase inhibitor side effects. Arch. Ophthalmol. 95: 1378-1382, 1977.
32. Stitzel R. E., Irish III J.M.: Water, electrolyte metabolism and diuretic agents. In Craig C.R. & Stitzel R.E., (Eds) Modern Pharmacology, Little Brown, Boston, 328-329, 1982.
33. Kass M.A., Kolker A.E., Gordon M.: Prostaglandin E1 and aqueous humor dynamics. Invest. Ophthalmol. 11: 1022-1027, 1981.
34. Block E.R., Rostand R.A.: Carbonic anhydrase inhibition in glaucoma: hazard or benefit for the chronic lunger. Survey Ophthalmol. 23: 169-172, 1978.
35. Grant W.M.: Antiglaucoma drugs: problems with carbonic anhydrase inhibitors. In Leopold I.M. (Ed.), Symposium on ocular therapy, Mosby, St. Louis 6: 19-38, 1972.
36. Mogk L.G., Cyrling M.N.: Blood dyscrasias and carbonic anhydrase inhibitors, Ophthalmology 95: 768-771, 1988.
37. Zimran A.; Beutler E.: Can the risk of acetazolamide-induced aplastic anemia be decreased by periodic monitoring of blood cell counts. Editorial. Am. J. Ophthalmol. 104: 654-658,

1987.

38. Bovino J.A., Marcus D.F.: The mechanism of transient myopia induced by sulfonamide therapy. *Am. J. Ophthalmol.* 78: 327-328, 1974.

39. Weinreb R.N., Kass M.A., Lippa E.A.: MS-507 vs MK-417: comparative efficacy of two topically active carbonic anhydrase inhibitors. *Ophthalmology* 97 (Suppl. 1): 124, 1990.

40. Beitch B.R., Eakins K.E.: The effects of prostaglandins on the intraocular pressure of the rabbit. *Br. J. Pharmacol.* 37: 158-167, 1969.

41. Kelly R.G.M., Starr M.R.: Effects of prostaglandins and a prostaglandin antagonist on intraocular pressure and protein in the monkey eye. *Can. J. Ophthalmol.* 6: 205-211, 1971.

42. Waitzman M.B., King C.D.: Prostaglandin influences on intraocular pressure and pupil size. *Am. J. Physiol.* 212: 329-334, 1967.

43. Groeneboer M.C., Hoyng P.F.G., Kuizenga A.: Prostaglandin F2a iso-propylester versus iloprostphenacylester in rabbit and Beagle eyes. *Curr. Eye Res.* 8: 131-138, 1989.

44. Lee D.A., Topper J.E., Brubaker R.F.: Effect of clonidine on aqueous humor flow in normal human eyes. *Exp. Eye Res.* 38: 239-246, 1984a.

45. Crawford K., Kaufman P.L., Majors L.J.: Dose-response

relationships between PGF2a-IE and IOP, refraction and pupil diameter in cynomolgus monkeys. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 30 (Suppl.) 24, 1989.

46. Crawford K., Kaufman P.L.: Pilocarpine antagonized PGF2a-induced ocular hypotension: evidence for enhancement of uveoscleral outflow by PGF2a. *Arch. Ophthalmol.* 105: 1112-1116, 1987.

47. Nilsson S.F.E., Samuelsson M., Bill A., Stjernschantz J.: Increased uveoscleral outflow as a possible mechanism of ocular hypotension caused by prostaglandin F2a-1-isopropylester in the cynomolgus monkey. *Exp. Eye Res.* 48: 707-716, 1981.

48. Camras C.B., Siebold E.C., Lustgarten J.S., Seale J.B., Frisch S.C.: Maintained reduction of intraocular pressure by prostaglandin F2a-1-isopropylester applied in multiple doses in ocular hypertensive and glaucoma patients. *Ophthalmology* 96: 1329-1337, 1989.

49. Kerstetter J.R., Brubaker R.F., Wilson S.E., Kullerstrand L.J.: Prostaglandin F2a-1-isopropylester lowers intraocular pressure without decreasing aqueous flow. *Am. J. Ophthalmol.* 105: 30-34, 1988.

50. Martin B. R.: Cellular effects of cannabinoids. *Pharm. Rev.* 38:45-74; 1986.

Pseudomicetoma in un gatto persiano

Carrani F.
Libero professionista, Cascina, (PI)

Introduzione

Lo pseudomicetoma è una infezione sottocutanea causata da dermatofiti che clinicamente si manifesta con la comparsa di noduli cutanei e/o sottocutanei generalmente localizzati sul dorso dell'animale. Il nostro scopo è quello di descrivere un caso di pseudomicetoma in un gatto di razza persiana richiamando l'attenzione sull'importanza dell'esame citologico eseguito mediante l'agoaspirato dei noduli. Questo infatti è uno di quei casi in cui l'esame citologico, assieme ad altri esami collaterali, è diagnostico ed è perciò di grande aiuto nella pratica clinica.

Segnalamento e Anamnesi

Si tratta di un gatto persiano maschio, sterilizzato, di 7 anni di età, mantello bianco-nero, e del peso di 5.0 Kg che viveva in casa dall'età di due mesi e non era mai uscito all'esterno (Figura n° 1). Nell'estate del 1997 il soggetto era stato operato da altri colleghi alla base della coda per un nodulo che non era stato caratterizzato dal punto di vista citologico od istologico. Dopo l'intervento il gatto era stato trattato con prednisone al dosaggio di 1.0 mg/kg per circa sei mesi, e secondo il proprietario durante la terapia i noduli si erano ridotti di volume ma erano aumentati di numero. Precedentemente a questo episodio il gatto non aveva mai presentato nessun problema di tipo dermatologico né di altra natura.

Esame clinico

Alla visita il gatto si presentava in buono stato di



Fig. 1: Il gatto dopo il primo intervento.

nutrizione, senza perdite di pelo, con temperatura rettale di 38.5°C ed i linfonodi esplorabili normali. Erano evidenti 7 grossi noduli con dimensioni variabili da 1x2 cm fino a 3x4 cm che si estendevano dalla base della coda fino alla scapola destra seguendo la colonna vertebrale, più un nodulo a manicotto estendentesi dall'attaccatura fino alla punta della coda per circa 3 cm. Questi noduli sembravano nello spessore del derma, risultavano mobili rispetto alle fasce muscolari sottostanti, al tatto freddi, non dolenti, non pruriginosi, molto compatti, non ulcerati, regolarmente ricoperti da pelo.

Diagnosi differenziale

Le seguenti lesioni infiammatorie, cistiche, neoplastiche e non neoplastiche possono rendersi responsabili dello sviluppo di noduli cutanei nel gatto:

- Lesioni non neoplastiche (ascessi, granulomi e cisti)
- Infezioni batteriche (Botriomicosi, Nocardiosi,

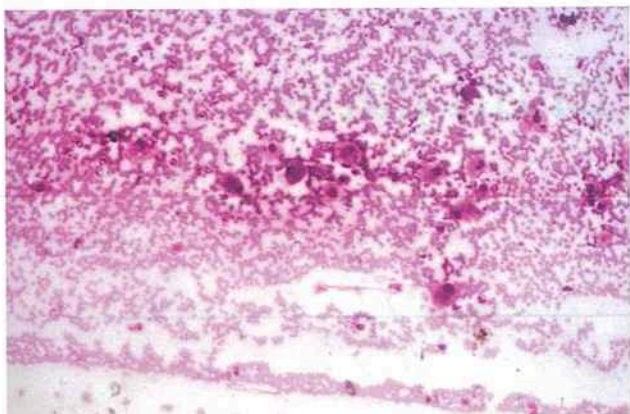


Fig. 2: Agoaspirato. Esame citologico. Colorazione Diff Quick. Ingrandimento 250 X. Sono presenti granulociti neutrofili, fibroblasti e cellule di tipo istiocitico-macrofagico. All'interno delle cellule macrofagiche si notano accumuli di materiale basofilo fagocitato.

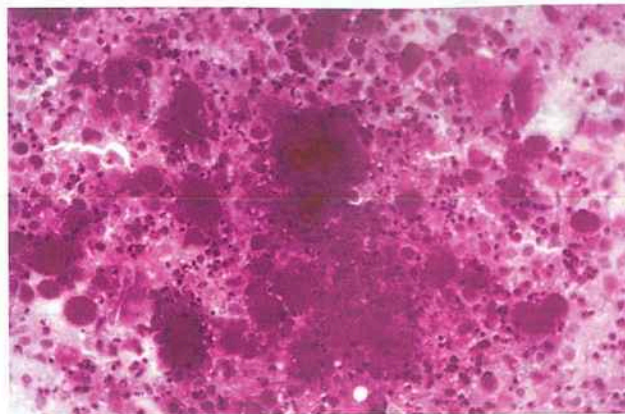


Fig. 4: Agoaspirato. Esame citologico. Colorazione PAS. Ingrandimento 250 X. All'interno della reazione infiammatoria si notano gli accumuli di materiale amorfo PAS positivo.

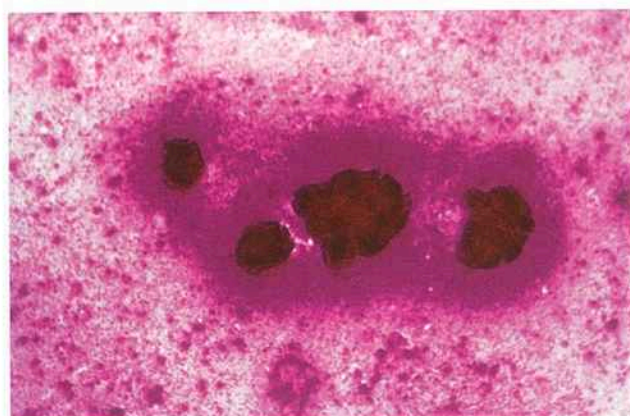


Fig. 3: Agoaspirato. Esame citologico. Colorazione PAS. Ingrandimento 40 X. Si notano granuli di materiale amorfo PAS positivi.

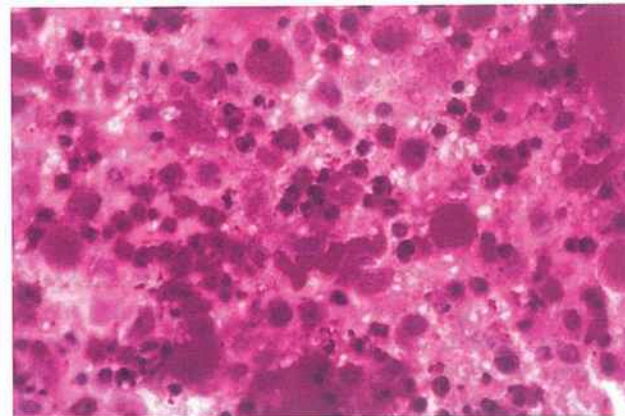


Fig. 5: Agoaspirato. Esame citologico. Colorazione PAS. Ingrandimento 400 X. Al centro si nota una ifa fungina settata circondata da macrofagi e neutrofili.

Micobatteriosi felina atipica, Leprosi felina, Actinomicosi)

- Infezioni fungine (Micetoma, Pseudomicetoma, Istoplasmosi, Blastomicosi (mai segnalata in Italia) Criptococcosi, Feoifomicosi)
- Infezioni nodulari sterili (Pannicolite nodulare sterile, Xantomatosi)
- Cisti di varia natura

Lesioni neoplastiche di origine epiteliale

Lesioni neoplastiche di origine mesenchimale

Lesioni neoplastiche da cellule discrete.

Esami collaterali

L'esame emocromocitometrico ed i test di funzionalità renale ed epatica emocromo sono risultati nella norma, come pure i test FIV e FeLV entrambi risultati negativi. È stato eseguito l'esame culturale

del pelo con prelievo effettuato tramite spazzola sterile e semina su terreno di coltura Mycobiotic agar (Difco®-Detroit-USA); il materiale è stato prelevato tramite agoaspirato ed utilizzato in parte per allestire dei vetrini ed in parte seminato su terreno di coltura Mycobiotic agar (Difco®-Detroit-U.S.A.). In attesa dei risultati degli esami culturali abbiamo eseguito l'esame citologico del materiale prelevato con agoaspirato.

Il primo vetrino è stato colorato con una colorazione rapida tipo Romanowsky (Diff Quick Stain®-Jorgensen Laboratories Inc - Loveland, Co-USA); l'esame di questo striscio ha evidenziato un quadro infiammatorio costituito essenzialmente da granulociti neutrofili, fibroblasti e cellule di tipo istiocitico-macrofagico, all'interno delle cellule macrofagiche si potevano evidenziare accumuli di materiale basofilo fagocitato (Figura n° 2).

Poiché il primo vetrino non era diagnostico è stata

eseguita una seconda colorazione con il metodo PAS (Periodic Acid Schiff). Con questa colorazione è stato possibile evidenziare la presenza di granuli miceliali all'interno della reazione infiammatoria di tipo macrofagico già notata nel primo vetrino (Figure n° 3, 4, 5).

Diagnosi

L'esame citologico, con le due colorazioni, ha permesso di evidenziare una flogosi piogranulomatosa con presenza di neutrofili, cellule macrofagiche e granuli miceliali Pas+; l'esame colturale ha classificato i granuli come colonie di *Microsporum Canis*. Dopo aver operato il gatto è stato eseguito anche l'esame istologico che ha confermato la diagnosi di Pseudomicetoma.

Terapia

Nel mese di Ottobre abbiamo operato il gatto asportando tutti i noduli sul dorso che si sono dimostrati molto adesi al derma (Figura n° 1). Nell'intervento non è stato asportato il nodulo a manicotto sulla coda perché non era possibile farlo senza amputare la coda stessa ed il proprietario non acconsentiva all'amputazione. Per la sutura è stato utilizzato del nylon 3/0 ed è stato applicato al gatto un collare elisabettiano.

Il gatto è stato sottoposto a terapia con Itraconazolo (Sporanox®, Janssen-Cilag) al dosaggio di 10mg/Kg suddiviso in due somministrazioni giornaliere in pasto grasso in attesa di effettuare il secondo intervento.

È stata iniziata anche una terapia immunostimolante con levamisolo al dosaggio di 2.2 mg/kg ogni 48 ore.

A dicembre '98 il nodulo residuo sulla coda ha iniziato ad ulcerarsi per cui il proprietario ha optato per l'amputazione della coda che è stata eseguita il 20.12.98, dopodiché è stata iniziata la terapia con itraconazolo al dosaggio di 10mg/Kg in 2 somministrazioni.

Considerato il costo del farmaco, d'accordo con il proprietario, è stato deciso di rivalutare lo stato di salute del gatto ogni due mesi ai fini del proseguimento della terapia.

Al primo controllo il gatto si è presentato in ottima salute per cui il proprietario ha preferito sospendere la terapia. Attualmente (ottobre 1999) il gatto è in ottima salute come dimostrato da un recente screening ematico e non ha più ripresentato formazioni nodulari.

Discussione

In bibliografia si trovano affermazioni contrastanti sulla definizione, sulle cause e sul trattamento dello pseudomicetoma. Micetomi e pseudomicetomi per definizione sono infezioni granulomatoze o piogranulomatoze il cui contenuto è costituito dai cosiddetti "granuli". Questi sono costituiti da colonie compatte di microrganismi e circondate da precipitati proteici prodotti dall'ospite. Macroscopicamente i granuli possono variare in forma, colore o grandezza. Il granuloma si forma perché l'ospite è in grado di isolare ed incapsulare l'agente patogeno ma non riesce ad eliminarlo definitivamente. Il suo contenuto può presentarsi in varie forme a seconda dello stadio evolutivo della lesione, da solido a necrotico-caseoso.

Gli Pseudomicetomi differiscono dai Micetomi sia perché in questi ultimi è sempre presente la "triade" (formazione nodulare-tragitto fistoloso-granuli miceliali) sia perché i primi sono causati da agenti patogeni differenti, quali *Microsporum Canis* nel gatto persiano o batteri come gli *Stafilococchi* Gram-positivi nel caso della Botriomicosi, mentre i micetomi sono causati da funghi saprofiti veri e propri che vivono nell'ambiente e contaminano ferite penetranti (un esempio sono i generi *Madurella*, *Allescheria*, *Cephalosporium*, *Curvularia* o *Aspergillus*).

Nel nostro caso i noduli erano molto compatti, a contenuto solido, non ulcerati per cui non vi era fuoriuscita di nessun materiale che potesse suggerire la presenza di un ascesso o di un granuloma e quindi non si potevano apprezzare i cosiddetti granuli per cui è stato determinante l'esame tramite agoaspirato.

Conclusioni

Con il termine di pseudomicetoma si intende una forma di dermatite granulomatosa del gatto causata da dermatofiti. In questa lesione il fungo è sequestrato all'interno del derma, dove non si può riprodurre e provoca una dermatite nodulare e spesso ulcerata. I gatti che presentano questa lesione di solito sono affetti da una dermatomiosi generalizzata.

Il primo vetrino colorato con la colorazione rapida tipo Romanowsky aveva evidenziato cellule mesenchimali con criteri di atipia e ci aveva immediatamente fatto pensare ad un tumore di tipo mesenchimale o a fenomeni di fibroplasia che sono però associati a molte patologie dove è presente una flogosi cronica.

La colorazione con PAS ci ha permesso di emettere

una diagnosi sicura con un esame relativamente semplice, poco invasivo e poco costoso; con questo vogliamo perciò sottolineare l'importanza di allestire sempre più vetrini con il materiale patologico prelevato al fine di poter eseguire o richiedere anche in un secondo momento ad un laboratorio attrezzato colorazioni particolari.

Bibliografia

1. Muller G. M., Kirk R.W., Scott D.W.: Fungal diseases "Dermatologia dei piccoli animali" W.B. Saunders 1989 p. 295 - 304
2. Richard S.J., Sherding R.G.: "Manuale di clinica dei piccoli animali" W. B. Saunder comp. p. 325 - 329, 1994.
3. Noli C.: Algoritmo diagnostico delle lesioni cutanee nodulari. Approccio diagnostico in dermatologia felina. Suppl. a Veterinaria, 5: 12-14 1995.
4. Beccati M.: Un caso di Pseudomicetoma in un gatto persiano. Suppl. a Veterinaria, 10: 5-6 1996.
5. Vercelli A.: Pseudomicetoma in un gatto persiano. Suppl. a

Veterinaria, 10: 7-8, 1996.

6. El Hag I.A., Fahal A.H., Gasim E.T.: Fine needle aspiration cytology of mycetoma. Acta Cytol 1996 May-Jun; 40 (3): 461-4.
7. Yager J.A., Wilcock B.P., Lynch J.A., Thompson A.R.: Mycetoma-like granuloma in a cat caused by *Microsporum Canis*. J Comp Pathol, Mar; 96 (2): 171-6, 1986.
8. Welsh O.: Mycetoma. Semin Dermatol 1993 Dec; 12 (4): 290-5.
9. Rinaldi M.G., Lamazor E.A., Roeser E.H., Wegner C.J.: Mycetoma or pseudomycetoma? A distinctive mycosis caused by dermatophytes. Mycopathologia, Jan. 17; 81(1): 41-8, 1983.
10. Palestine R.F., Rogers R.S.: 3d. Diagnosis and treatment of mycetoma. J. Am. Acad. Dermatol., Jan; 6(1): 107-11, 1982.

Ringraziamenti

Si ringrazia la Dr.ssa Francesca Abramo e la Dr.ssa Francesca Mancianti del Dipartimento di Patologia Animale, Profilassi e igiene degli Alimenti - Università degli Studi di Pisa, Pisa

Malattia da graffio di gatto

Implicazioni relative all'infezione da Bartonella nel gatto

Kordick D., Breitschwerdt E.
North Carolina State University (USA)

Quanti di noi sono stati graffiati da un gatto? Vi siete mai domandati qual è l'agente responsabile e come si trasmette? Sì, magari sapevate già che si tratta della Bartonella, ma conoscete l'incidenza di questo batterio nei gatti, nella popolazione umana normale, negli immunodepressi e nei medici veterinari e tecnici/infermieri veterinari? E quali sono i sintomi nell'uomo e quale la terapia? A queste e a molte altre domande troverete risposta dopo aver letto quanto scritto da questi due esperti in materia. Non so se anche loro sono stati graffiati da un gatto ma, in tali casi, oltre al mestiere, spesso ti entrano nel sangue anche le Bartonelle. La gravità dell'infezione che ne deriva è correlata allo stato immunitario del soggetto, per cui possiamo stare tranquilli. Comunque, attenti ai graffi perché i linfonodi si gonfiano, e vi assicuro che fanno male... (Grazia Guidi).

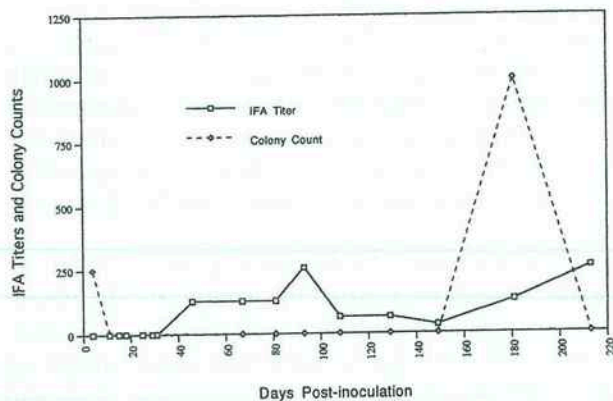
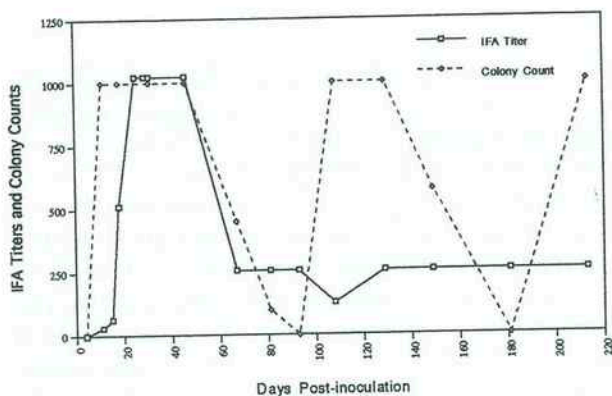
L'infezione causata dalle varie specie di Bartonella ha recentemente focalizzato l'interesse della comunità medica sui patogeni opportunisti, agenti di primaria importanza per gli individui immunodepressi. Il genere Bartonella comprende 11 specie, incluse quelle precedentemente classificate nel genere Rochalimaea e Grahamella. A causa dell'elevato numero di ospiti, è probabile che in futuro verranno identificate delle nuove specie. Sebbene siano tutte emotropiche, la specie Bartonella è distinta dalla specie Emobartonella, più strettamente legata al Mycoplasma (Rikihisa et al., 1997). Questa discussione sarà limitata alle specie B henselae e B clarridge, batteri che sono stati frequentemente isolati da gatti domestici sani e che sono associati con varie patologie umane. Sebbene anche la specie B henselae sia stata recentemente associata con un'infezione umana, la B clarridge è quella più frequen-

temente coinvolta nelle patologie da graffio di gatto ed è considerata un importante patogeno opportunisto nei soggetti immunodepressi (Schwartzman, 1992, Kordick et al., 1995, Kordick et al., 1997a).

Veterinari pratici, allevatori e proprietari di gatti condividono un interesse comune per questi batteri recentemente identificati, per i quali i gatti sembrano essere i serbatoi primari. Oltre alla possibile trasmissione per contatto tra gatti alloggiati in gabbie adiacenti, gli allevatori sono interessati alle potenzialità della trasmissione per via spermatica, in utero, per via aerea, con il latte o alla possibilità di una trasmissione durante il contatto con oggetti inanimati come i tavoli da mostra. I veterinari sono invece preoccupati della possibilità di una trasmissione iatrogena per mezzo di trasfusioni ematiche effettuate a fini diagnostici, terapeutici o preventivi. È necessario acquisire una maggiore consapevolezza della necessità di una conoscenza più approfondita di tali patologie, importante per la salute pubblica.

Negli Stati Uniti, Inghilterra, Francia, Olanda, Israele, Giappone e Australia, sono stati identificati numerosi gatti con infezioni sub-cliniche da B. henselae e/o B. clarridgeae. Dati sierologici relativi ad esseri umani, provenienti da altri paesi, indicano frequenti esposizioni alla Bartonella, presumibilmente conseguenti al contatto con gatti infetti. L'alta incidenza di batteremia, documentata dalle culture ematiche, indica che il 20-40% dei gatti sani negli Stati Uniti sono infettati da B. henselae o B. clarridgeae (Keohler et al., 1994; Chomel et al., 1995, Kordick et al., 1995).

In Francia, Kordick et al. (1996), hanno isolato ceppi di B. henselae o B. clarridgeae, da 50/94 (53%) gatti randagi. Trentacinque campioni sui 50



isolati erano appartenenti alla specie *B. henselae* e 15 su 50 alla *B. clarridgeae*. Tra l'altro, i gatti possono essere infettati contemporaneamente da entrambe le specie (Kordick e Breitschwerdt, non ancora pubblicato).

B. henselae e *B. clarridgeae* sembrano essersi adattate perfettamente al gatto in qualità di ospite, tanto che non sono stati identificati altri mammiferi come possibili riserve per questi organismi. In

seguito all'infezione, i gatti divengono portatori asintomatici. I gatti contagiatisi naturalmente e quelli infettati sperimentalmente con inoculazioni di sangue infetto o con pulci infette, possono presentare lunghi periodi di batteremia intervallati da altri periodi abatteremici. Nessuna fase antecedente una batteremia è stata mai determinata. Noi abbiamo documentato una batteremia per periodi superiori ai 21 mesi in gatti infettatisi naturalmente e superiore ai 19 in soggetti contagiati per via sperimentale, ospitati individualmente in ambienti privi di ectoparassiti (Kordick et al., 1997). Sulla base dalla nostra incapacità di coltivare gli organismi dal sangue, alcuni gatti esposti naturalmente al contagio sembrano eliminare spontaneamente l'infezione da *Bartonella*, sebbene sia possibile un'infezione latente, seguita da fasi di assenza dell'organismo nelle culture ematiche. Per contro, gatti infettati sperimentalmente con ceppi di *Bartonella* coltivata in laboratorio, diventano abatteremici dopo soli 2-3 mesi dal contagio (Regnery et al., 1996; Abbott et al., 1997), probabilmente in conseguenza del fenomeno di attenuazione della virulenza dei batteri coltivati. Indipendentemente dal meccanismo, quando si valutano i risultati di infezioni sperimentali, devono sempre essere considerati la via di somministrazione e la fonte dell'inoculo infetto.

Sulla base dei risultati degli studi delle culture ematiche e delle indagini sierologiche, la maggiore incidenza dell'infezione da *Bartonella* sembra essere correlata con le regioni temperate, dove l'infestazione da pulci è più comune (Baneth et al., 1995; Janeson et al., 1995). Queste osservazioni, in aggiunta alla supposizione che tutte le specie di *Bartonella* utilizzino artropodi vettori per la disseminazione ad altri ospiti, portano alla recente scoperta della trasmissione di *B. henselae* tramite l'agente vettore *Ctenicephalides felis*, la pulce del gatto. Comunque l'attuale via di trasmissione rimane sconosciuta: il rigurgito delle pulci, l'auto-infezione con feci infette delle pulci, o l'ingestione di pulci infette rappresentano tutte potenziali vie di trasmissione dell'infezione dalla pulce al gatto. *C. felis* è molto comune negli United Kingdom e nel resto del mondo. Considerato che le feci di pulce, escrete da 9 giorni, contengono organismi di *Bartonella* ancora vitali (Huggings et al., 1996), tale materiale gioca un ruolo importante nella trasmissione dell'infezione da *B. henselae* e *B. clarridgeae* dal gatto agli uomini. Sia un graffio inferto con un artiglio sporco di feci di pulce, sia la contaminazione diretta di una ferita aperta con feci di pulce infettata da *Bartonella*, potrebbero essere causa di trasmissione dell'infezione. Sulla base delle conoscenze attuali, possiamo affermare che i gatti posso-

no svolgere il ruolo di vettori biologici e meccanici nella trasmissione dell'infezione del genere *Bartonella* agli esseri umani. Il contatto con acari è stato implicato in alcuni casi di infezione di *B. henselae* negli uomini; comunque non sono stati ancora riportati in letteratura dati definitivi sulle potenzialità degli acari di veicolare e trasmettere questi batteri. Ovviamente un controllo rigoroso delle infezioni da acari e pulci non solo diminuirà l'opportunità della trasmissione di *Bartonella*, ma porterà sicuramente dei benefici alla salute generale del gatto. L'esame dei dati retrospettivi relativi a numerosi casi di infezione da *Bartonella* coinvolgente uomini, indica più frequentemente una trasmissione legata al graffio di un gatto. Morsi, leccamenti, ed il contatto con urine di gatto, sono stati raramente associati ad un'infezione umana. Comunque, visto che organismi di *B. henselae* sono stati isolati all'interno di eritrociti felini (Kordick e Breitschwerdt, 1995), casi di stomatite o ematuria potrebbero verosimilmente dare origine a saliva ed urine infette. Il DNA di *B. henselae* è stato isolato dalla saliva di gatti infetti tramite il test PCR (Demers et al., 1995). Sebbene non siano mai state isolate da urine di gatti con batteremia, *B. henselae* e *B. clarridgeiae* potrebbero essere coltivate da urine di gatto inoculate sperimentalmente, dopo 48 ore di incubazione (Kordick e Breitschwerdt, dati non pubblicati).

Solo un gruppo di ricercatori ha condotto degli studi sulla possibilità di una trasmissione verticale dalla gatta alla progenie. Abbott et al. (1997) hanno identificato sia gattini con batteremia che gattini abatteremici, nati da una madre con batteremia, infettata sperimentalmente, ma i ricercatori non sono stati in grado di escludere una trasmissione tramite vettori, considerato che sui gattini sono state ritrovate alcune pulci. Lo stesso gruppo di ricercatori ha svelato la sieropositività di quattro gattini nati da una seconda femmina infettata sperimentalmente, ma la cultura negativa e la sieronegativizzazione entro 6 mesi dalla nascita, ha indotto a sospettare che gli anticorpi evidenziati fossero di origine materna invece che filiale. Fino ad ora la trasmissione transcoitale tra un maschio ed una femmina è stata valutata solo in un accoppiamento (Abbott et al., 1997). Una gatta infettatasi naturalmente, con batteremia cronica, era alloggiata con un gatto SPF da sei mesi. Durante questo periodo, lo stato di batteremia della gatta aveva subito delle fluttuazioni, comunque, nonostante continui contatti sessuali tra i due gatti, le colture ematiche preparate sul maschio risultavano sempre negative e non fu evidenziata nessuna sieroconversione. La situazione opposta, tra un gatto infetto ed una fem-

mina negativa, non è mai stata indagata, né è mai stato esaminato il fluido seminale per la ricerca di *Bartonella*. L'importanza di effettuare test per la ricerca di *Bartonella* sui gatti prima dell'accoppiamento sembra essere limitata ai casi di gatti continuamente esposti ad infestazioni da pulci.

Durante uno studio sull'incidenza e sulla persistenza della batteremia nei gatti positivi, abbiamo osservato molti casi di animali batteremici conviventi con gatti senza batteremia e sieronegativi. I gatti erano continuamente esposti agli stessi fattori ambientali, condividevano le medesime zone per dormire, gli stessi contenitori del cibo e le stesse lettiere, ma non è stato mai dimostrato una trasmissione dell'infezione. Almeno occasionalmente, nella maggior parte dei casi, erano stati rilevati sia pulci che acari. Il mancato trasferimento dell'infezione potrebbe essere dovuto o allo sviluppo di una immunità dovuta a precedenti esposizioni, o ad una resistenza naturale all'infezione da *Bartonella*, o ad una trasmissione insufficiente. In una ricerca controllata, Chomel et al. (1996), osservarono il livello di infezione di gattini non infetti conviventi con gattini batteremici per 21 mesi. Contatti casuali tra i due gruppi di gattini non provocarono la trasmissione dell'infezione. Sulla base di queste osservazioni, riteniamo che i gatti portati alle mostre difficilmente possano infettarsi mediante contatti ravvicinati da gabbia e gabbia. Inoltre, se vengono messe in atto tutte le misure di controllo delle popolazioni di ectoparassiti, la trasmissione tra gatti dovrebbe risultare molto difficile.

Oggigiorno non esiste nessuna evidenza che gatti infettati con retrovirus presentino una incidenza maggiore di infezioni con le varie specie di *Bartonella* (Chomel et al., 1995; Kordick e Breitschwerdt, dati non pubblicati). Questi dati supportano l'ipotesi che, a differenza della trasmissione della FIV, i combattimenti tra gatti non rappresentino un mezzo di trasmissione frequente dell'infezione bartonellare. Le analisi sierologiche non hanno messo in evidenza nessuna maggiore incidenza di anticorpi anti-bartonella in gatti infettati da retrovirus, rispetto a popolazioni di gatti sani; comunque l'uso di questo parametro al fine di valutare il grado di esposizione potrebbe essere influenzato negativamente, considerate le condizioni immuno-compromesse dei soggetti in esame. Le alterazioni funzionali nelle cellule B e T potrebbero essere responsabili del numero, inferiore alle aspettative, di gatti positivi in questa popolazione di gatti sani, come pure infezioni concomitanti potrebbero essere alla base di patologie esagerate. Ovviamente gli aspetti patogenetici delle infezioni contemporanee con *Bartonella* e retrovirus nei gatti

necessitano di ulteriori studi, dal momento che infezioni simultanee con il virus HIV sembrano incrementare la morbosità associata con infezioni da Bartonella nelle persone.

Il potenziale patogenetico delle varie specie di Bartonella nei gatti sembra essere piuttosto basso, ma ricerche future potrebbero evidenziare che il grado di virulenza potrebbe essere responsabile di vari episodi di patologie cliniche. Seguendo prove sperimentali con sangue infetto o colture cellulari, in alcuni casi possono osservarsi brevi episodi febbrili. A parte una media, transitoria anemia osservata per breve tempo dopo la prova in alcuni gatti infettati sperimentalmente ed una eosinofilia media in gatti cronicamente infetti, non sono state osservate altre anomalie ematologiche e queste irregolarità non sono state evidenziate in gatti naturalmente infetti. Abbott et al. (1997) hanno riportato le conte dei linfociti CD4 e CD8 in gatti sperimentalmente infettati con *B. henselae*.

Nonostante non ci sia riuscito di individuare l'infezione da Bartonella come causa specifica, abbiamo osservato deficit neurologici auto-limitanti consistenti in temporaneo disorientamento e deficit nelle reazioni posturali, in due gatti infettati sperimentalmente e in un gatto naturalmente infettatosi con *B. henselae*. Tali segni erano transitori, permanendo per 1 o 2 giorni, senza ricomparire per molti mesi seguenti. Furono osservati alcuni casi di cataratta in gatti SPF infettati sperimentalmente, cronicamente batteremici con presenza di *B. henselae* o *B. clarridgeiae* (Kordick e Breitschwerdt, dati non pubblicati). Non furono mai osservate uveiti, comunque furono effettuati solo 4 esami oftalmici durante i 19 mesi corrispondenti al periodo di valutazione.

Lesioni infiammatorie non specifiche sono state osservate durante l'esame post-mortem di gatti infettati con Bartonella. Infiltrati neutrofilici nel fegato e nella milza, miocarditi multifocali, nefriti piogranulomatoze focali e ascessi epatici sono stati osservati in gatti con forme acute conseguenti ad infezioni sperimentali con batteri coltivati in laboratorio (Guptill et al., 1997). Colangiti o pericolangiti linfocitiche multifocali e accumuli di linfociti e cellule plasmatiche nel miocardio sono stati osservati in tessuti ottenuti da gatti con infezioni croniche che avevano ricevuto inoculi di sangue infetto (Kordick e Breitschwerdt, dati non pubblicati). Considerando l'alta frequenza e la lunga durata delle infezioni da bartonella nei gatti, il ruolo di questi organismi nei processi patologici ad andamento cronico necessita di ulteriori studi.

A differenza dell'emobartonellosi, l'esame di uno striscio ematico non rappresenta un mezzo molto indicato per identificare gatti con batteremia. La

coltura ematica è il miglior metodo per emettere una diagnosi di batteremia da bartonella. L'isolamento dal sangue delle varie specie di bartonella può essere effettuato utilizzando il sistema Isolator pediatrico (Oxoid, UK). Circa 1,5 ml di sangue ottenuto in modo asettico viene introdotto all'interno del tubo Isolator, che può essere mantenuto, se necessario, a temperatura ambiente per 24 ore prima di essere esaminato. I tubi Isolator contengono una miscela chimica che facilita la lisi cellulare con evidenziazione del batterio. In alternativa il sangue può essere raccolto con EDTA e congelato per favorire la lisi delle cellule. I campioni scongelati dovrebbero quindi essere strisciati all'interno di piastre di cioccolato o agar sangue e incubati a 35°C con il 5% di CO₂. Sebbene la crescita della Bartonella possa in genere essere apprezzata entro i 10-14 giorni, alcuni ceppi possono richiedere parecchie settimane di incubazione. Dal momento che noi abbiamo osservato periodi di apparente assenza di batteremia, sia in gatti infettati sperimentalmente che naturalmente, ripetere le culture di animali negativi a vari intervalli di tempo successivi potrebbe rivelare un'infezione precedentemente non diagnosticata.

Test sierologici per la determinazione di anticorpi anti-bartonella come il test degli anticorpi indiretti immunofluorescenti (IFA) o metodi di immunoadsorbimento enzimatico (ELISA) sono disponibili sia per i gatti che per le persone. A causa dei numerosi antigeni superficiali immunoreattivi condivisi da varie specie, non è ancora possibile formulare una diagnosi sierologica specie-specifica. La cinetica delle immunoglobuline non è ancora chiara. Comunque Chomel et al. (1995), hanno effettuato una serie di studi sulle relazioni intercorrenti tra i risultati sierologici dell'IFA e i dati relativi alle culture ematiche. Nei loro studi il test sierologico ha avuto un valore di previsione positiva di 46,4% e un valore di previsione negativa dell'89,7%. Sebbene alcuni gatti sieronegativi possano presentare delle fasi di batteremia, dato l'alto valore di previsione negativa, tali soggetti potranno essere considerati sufficientemente sicuri anche per proprietari immunocompromessi.

Dal momento che l'infezione da Bartonella si verifica facilmente nei gatti che hanno subito delle trasfusioni ematiche, esiste una concreta possibilità di una trasmissione per via iatrogena. Sebbene i gatti in buone condizioni di salute possano tollerare vari livelli di batteremia senza presentare segni clinicamente evidenti, i pazienti che subiscono trasfusioni ematiche a fini terapeutici presentano generalmente uno stato di salute piuttosto precario. Aggravare i vari apparati organici di animali debilitati con

Bartonella potrebbe alterare ulteriormente le fragili condizioni fisiologiche del gatto provocando un peggioramento apparentemente ingiustificato o addirittura la morte. Pertanto noi incoraggiamo l'effettuazione di uno screening ematico dei gatti donatori attraverso culture ematiche e test sierologici. I gatti che presentano culture positive oppure negative ma con alti titoli anticorpali non possono essere impiegati come donatori.

Il trattamento antimicrobico ottimale per combattere l'infezione da *Bartonella* nei gatti è tuttora sconosciuto. L'impiego di enrofloxacin (22,7 mg/12h per os), doxiciclina (25 mg/12h per os), e amoxicillina (100-200 mg/12h per os) ha sortito in alcuni casi risultati positivi (Kordick et al., 1997b; Regnery et al. 1996, Green et al., 1996). In questi studi la durata del trattamento variava da 1 a 4 settimane. Moltissimi fattori, inclusa la specie di *Bartonella*, il tipo o il livello di batteremia, possono influenzare il successo della terapia. Considerata la natura ancora sconosciuta delle infezioni da *Bartonella*, è impossibile confidare in una risposta clinica al trattamento. Le culture ematiche dovrebbero essere preparate da 2 a 4 settimane dopo la conclusione della terapia antimicrobica e quindi ripetute periodicamente nel periodo successivo per monitorare lo stato della batteremia. Esistono opinioni contrastanti per ciò che riguarda la possibilità di una reinfezione. Malgrado le perplessità sull'utilità del trattamento dal momento che i gatti possono reinfezzarsi, o quelle relative al possibile sviluppo di ceppi di *Bartonella* o di altri batteri resistenti al farmaco nel caso il trattamento venga iniziato senza una diagnosi definitiva di infezione, il trattamento di un gatto infetto, nel caso di un proprietario immunosoppresso, è caldamente raccomandato. Al fine di ridurre al minimo la possibilità di una reinfezione dopo il trattamento, i gatti dovrebbero essere tenuti all'interno di abitazioni, senza contatti con altri gatti e sotto trattamento appropriato per combattere pulci ed acari. Sebbene molti ricercatori stiano lavorando per lo sviluppo di un vaccino, al momento non esistono prodotti disponibili in commercio né per gatti, né per uomini.

Dal momento che l'infezione umana con *B. henselae* è frequentemente dovuta ad incidenti conseguenti a graffi, è buona regola fare molta attenzione al gioco violento ed ai graffi e disinfettare attentamente le ferite da morso. Ovviamente le persone con funzione immunitaria depressa sono quelle a più alto rischio di infezioni opportunistiche con le varie specie di *Bartonella*. Considerati i numerosi benefici psicologici della compagnia di un piccolo animale, l'allontanamento o l'eutanasia di un animale infetto non sono raccomandabili.

Nonostante i sintomi caratteristici della malattia da graffio del gatto (MGG) in soggetti immunocompetenti siano rappresentati da linfadenopatia locale accompagnata da stanchezza e occasionalmente da febbre, coinvolgimento epatosplenico, alterazioni oftalmiche ed encefalopatie dovute all'infezione con *Bartonella*, attualmente vengono individuate sempre più frequentemente delle manifestazioni atipiche della forma classica di MGG. Nei pazienti immunosoppressi, frequenti conseguenze dell'infezione possono essere rappresentate da pielonefrite bacillare, endocarditi, osteomieliti e demenza legata all'AIDS. La gravità della patologia nelle persone è molto variabile, ma solitamente correlata allo stato immunitario.

I rischi professionali dell'esposizione alla *Bartonella* sono stati esaminati da Noah ed altri (1997) in un gruppo di veterinari partecipanti ad un meeting locale. La sieroreattività dei veterinari alle varie specie di *Bartonella* era di 8,1%, paragonata a 6,8% dei partecipanti non veterinari. Sebbene i risultati dei loro studi non indicassero un rischio maggiore per la categoria, alcuni dei fattori predisponenti l'insorgenza della malattia proposti in questo studio sono risultati in contraddizione tra di loro. Una valutazione più realistica deriva dagli studi di Zangwill et al. (1993), che hanno riportato una positività pari a 3,6% in una popolazione di controllo di donatori di sangue. In una ricerca effettuata in Giappone (Arashima et al., 1994) la MGG è stata riscontrata in 19 su 102 veterinari e in 4 su 45 tecnici veterinari in confronto a 3 su 555 individui nella popolazione.

In relazione alle implicazioni dell'infezione con *Bartonella* nei gatti, bisognerebbe essere molto prudenti nel valutare la sorte di un gatto infetto. L'infezione da *Bartonella* non si trasmette facilmente tra gatti senza l'intervento di un artropode vettore o trasfusioni ematiche. La trasmissione agli esseri umani è poi probabilmente molto difficile, dal momento che raramente un gatto infetto che griffa si rende responsabili di episodi multipli di MGG. Nonostante esistano numerose informazioni riguardo l'infezione acuta e cronica da *Bartonella*, molto deve ancora essere studiato a proposito delle modalità di trasmissione, delle potenzialità patogenetiche e delle manifestazioni cliniche nei gatti e nelle persone.

Bibliografia

1. Abbott R.C., Chomel B.B., Kasten R.W., Floyd-Hawkins K.A., Kikuchi Y., Koehler J.E., Pedersen N.C.: Experimental and natural infection with *Bartonella Henselae* in domestic

cats. *Comparative Immunology and Microbiology of Infectious Disease* 20, 41-51, 1997.

2. Arashima Y., Kumasaka K., Kawano K., Ikeda T., Munemura T., Asano R., Hokari S., Takagi A.: A study on wounds caused by cats as basic materials of cat scratch disease. *Kansenshogaku Zasshi* 68, 734-739, 1994.

3. Baneth G., Kordick D.L., Hegarty B.C., Breitschwerdt E.B.: Comparative seroreactivity to *Bartonella henselae* and *Bartonella* and *Bartonella quintana* among cats from Israel and North Carolina. *Veterinary Microbiology* 50, 95-103, 1995.

4. Chomel B.B., Abbott R.C., Kasten R.W., Floyd Hawkins K.A., Kass P.H., Glaser C.A., Pedersen N.C., Koehler J.E.: *Bartonella henselae* prevalence in domestic cats in California: risk factors and association between bacteremia and antibody titers. *Journal of Clinical Microbiology* 34, 2445-2450, 1995.

5. Chomel B., Kasten R.W., Floyd-Hawkins K., Yamamoto K., Robers-Wilson J., Gurfield A.N., Abbott R.C., Pedersen N.C., Koehler J.E.: Experimental transmission of *Bartonella henselae* by the cat flea. *Journal of Clinical Microbiology* 34, 1952-1956, 1996.

6. Demers D.M., Bass J.W., Vincent J.M., Person D.A., Noyes D.K., Staeger C.M., Samlaska C.P., Lockwood N.H., Regnery R.L., Anderson B.E.: Cat scratch disease in Hawaii: etiology and seroepidemiology. *Journal of Pediatrics* 127, 23-26, 1995.

7. Greene C.E., McDermott M., Jameson P.H., Atkins C.L., Marks A.M.: *Bartonella henselae* infection in cats: evaluation during primary infection, treatment and challenge infection. *Journal of Clinical Microbiology* 34, 1682-1685, 1996.

8. Guptill L., Slater L., Wu C.C., Lin T., Glickman L., Welch D., HogenEsch H.: Experimental infection of young SPF cats with *Bartonella henselae*. *Journal of Infectious Diseases*, 179, 206-216, 1997.

9. Heller R., Artois M., Xemar V., De Briel D., Gehin H., Jaulhac B., Monteil H., Piemont Y.: Epidemiology of *Bartonella clarridgeiae*: a new species of importance in cats. Presented at the 1st International Conference on Emerging Zoonoses, Jerusalem, Israel, 24-28 november, 1996.

10. Higgins J.A., Radulovic S., Jaworski D.C., Azad A.F.: Acquisition of the cat scratch disease agent *Bartonella henselae* by cat fleas (Siphonaptera: Pulicida). *Journal of Medical Entomology* 33, 490-495, 1996.

11. Jameson P., Greene C., Regnery R., Dryden M., Marks A., Brown J., Cooper J., Glaus B., Greene R.: Seroprevalence of *Rochalimaea henselae* in pet cats throughout regions of North America. *Journal of Infectious Disease* 172, 1145-1149.

12. Koehler J.E., Glaser C.A., Tappero J.W.: *Rochalimaea* hen-

selaie infection: a new zoonosis with the domestic cat as reservoir. *Journal of the American Medical Association*, 271, 531-535, 1994.

13. Kordick D.L., Breitschwerdt E.B.: Intraerythrocytic presence of *Bartonella henselae*. *Journal of Clinical Microbiology*, 33, 1655-1656, 1995.

14. Kordick D.L., Wilson K.H., Sexton D.J., Hadfield T.L., Berkhoff H.A., Breitschwerdt E.B.: Prolonged *Bartonella BAc*-teremia in cats associated with cat-scratch disease patients. *Journal of Clinical Microbiology* 33, 3245-3251, 1995.

15. Kordick D.L., Breitschwerdt E.B.: Relapsing bacteremia following blood transmission of *Bartonella henselae* to cats. *American Journal of Veterinary Research*, 58, 492-497, 1997.

16. Kordick D.L., Hilyard E.J., Badfield T.L., Wilson K.H., Steigerwalt A.G., Brenner D.J., Breitschwerdt E.B.: *Bartonella clarridgeiae*, a newly recognized zoonotic pathogen causing inoculation papule, fever and lymphadenopathy (cat scratch disease). *Journal of Clinical Microbiology*, 35, 1813-1818, 1997.

17. Kordick D.L., Papich M.G., Breitschwerdt E.B.: Efficacy of enrofloxacin or doxycycline for treatment of *Bartonella henselae* or *Bartonella clarridgeiae* infection in cats. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, in press.

18. Noah D.L., Kramer C.M., Verbsky M.P., Rooney J.A., Smith K.A., Childs J.E.: Survey of veterinary professionals and other veterinary conference attendees for antibodies to *Bartonella henselae* and *B. quintana*. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 210, 342-344, 1997.

19. Regnery R.L., Rooney J.A., Johnson A.M., Nesby S.L., Manzwetsch P., Beaver K., Olsen J.G.: Experimentally induced *Bartonella henselae* infections followed by challenge exposure and antimicrobial therapy in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 57, 1714-1719, 1996.

20. Rikihisa Y., Kawahara M., Wen B., Kociba G., Fuerst P., Kawamori F., Suto C., Shibata S., Futohashi M.: Western immunoblot analysis of *Haemobartonella muris* and comparison of 16S rRNA gene sequence of *H. muris*, *H. felis* and *Eperythrozoon suis*. *Journal of Clinical Microbiology* 35, 823-829.

21. Schwartzman W.A.: Infections due to *Rochalimaea*: the expanding clinical spectrum. *Clinical Infectious Diseases*, 15, 893-902, 1992.

22. Zangwill K.M., Hamilton D.H., Perkins B.A., Regnery R.L., Plikaytis B.D., Hadler J.L., Carter M.L., Wenger J.D.: Cat scratch disease in Connecticut: epidemiology, risk factors and evaluation of a new diagnostic test. *New England Journal of Medicine* 329, 8-13, 1993.

Traduzione a cura della Dr.ssa Michela Sgorbini

Ristampato, con il permesso del Feline Advisory Bureau (FAB), dalla rivista quadrimestrale FAB Journal. Il Feline Advisory Bureau può essere contattato al seguente indirizzo: FAB, PO Box 6, Taesbury, High Street, Tisbury, Wiltshire, SP3 6LD, England

Displasia dell'anca in una cucciolata di gatti domestici a pelo corto

K. L. Rabin, DVM, J. J. de Haan, DVM, N. Ackerman, DVM

Department of Small Animal Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine, University of Florida Gainesville, Florida 32610

Un lavoro non più recentissimo ma sempre attuale per la rarità della patologia, che abbiamo ritenuto opportuno proporre in quanto le pubblicazioni in lingua italiana sull'argomento scarseggiano. La displasia dell'anca esiste nei felini e va tenuta presente come diagnosi differenziale in caso di patologia degli organi di movimento. Ed evidentemente anche nel gatto le genetica c'entra (Stefano Romagnoli).

Riassunto

Viene riportato il caso di un gatto a pelo corto femmina di 14 mesi di età con displasia d'anca caratterizzata radiologicamente da acetaboli poco scavati, teste femorali appiattite e sub-lussazione delle anche. Le radiografie di controllo evidenziavano la comparsa di osteofiti ed il rimodellamento di ambedue le articolazioni coxo-femorali.

Due femmine della stessa cucciolata erano displasiche, mentre i radiogrammi della pelvi di un maschio della stessa cucciolata, della madre e di altri due suoi figli di 3 anni sono risultare negative. Queste osservazioni indicano che probabilmente la genetica riveste un ruolo importante nella displasia d'anca del gatto anche se sono necessari ulteriori studi e ricerche nel valutare questa patologia in soggetti consanguinei.

Introduzione

La displasia d'anca è una patologia a carico dell'articolazione coxo-femorale caratterizzata da lassità articolare che può evolvere in vari gradi di patologia articolare degenerativa (1). Si tratta di una fra le

più comuni affezioni ortopediche del cane su cui esistono numerosi pubblicazioni: nel gatto invece viene diagnosticata molto raramente e sull'argomento i riferimenti bibliografici sono scarsi. Da uno studio retrospettivo emerge che l'incidenza della displasia d'anca nel gatto è pari a 1:180 se paragonata a quella nel cane (2). Non è nota l'incidenza di tale patologia in gatti consanguinei.

Caso clinico

Viene riportato il caso di un gatto domestico a pelo corto, femmina, ovariectomizzata, di 14 mesi di età, sottoposta alla nostra attenzione per la sua andatura che appariva rigida e dolorosa.

L'esame fisico evidenziava soltanto un certo disagio e dolorabilità alla palpazione superficiale e profonda delle anche; all'esame radiografico si evidenziavano acetaboli poco profondi, teste femorali appiattite e sub-lussazione coxo-femorale bilaterale – alterazioni compatibili con la displasia d'anca.

Nove mesi più tardi veniva ripetuto l'esame radiografico con il paziente sotto sedazione (ketamina idrocloridrato – Ketaset,; Fort Dodge, Fort Dodge, Iowa – e acepromazina maleato – Promace,; Fort Dodge): dai radiogrammi si evidenziavano la comparsa di osteofiti ed il rimodellamento di ambedue le articolazioni coxo-femorali (Fig. 1).

È stato possibile esaminare anche i tre gatti della stessa cucciolata della gatta displasica (1 maschio orchiectomizzato e due femmine ovariectomizzate), la madre e due suoi figli di 3 anni (1 maschio orchiectomizzato e 1 femmina ovariectomizzata), nati da un precedente accoppiamento. In ambedue gli accoppiamenti il padre era sconosciuto.



Fig. 1: Radiogramma in proiezione ventro-dorsale del gatto a pelo corto femmina ovariectomizzato effettuato a 23 mesi di età (della stessa cucciolata dei soggetti nelle Figure 2, 3 e 4). Gli acetaboli sono appiattiti ed è possibile notare la presenza di osteofiti periarticolari bilaterali sul margine dorsale della rima acetabolare e sul collo del femore.



Fig. 2 – Radiogramma in proiezione ventro-dorsale del gatto a pelo corto femmina ovariectomizzato (della stessa cucciolata dei soggetti nelle Figure 1, 3 e 4). Si nota una leggera sub-lussazione dell'articolazione coxo-femorale sinistra con addensamento della rima acetabolare cranio-dorsale.

Tutti questi soggetti erano in buono stato di salute e nessuno presentava dolore o segni di disagio alla palpazione delle anche.

Le due sorelle della gatta displasica sono state sedate con ketamina ed acepromazina e sottoposte ad esame radiografico della pelvi: dai radiogrammi si è evidenziato un lieve o moderato grado di displasia, caratterizzato in ambedue i casi da sub-lussazione della testa femorale sinistra e rimodellamento della cavità acetabolare (Fig. 2 e 3). Viceversa, le radiografie della pelvi del fratello (effettuate sotto sedazione con ketamina ed acepromazina), della madre e dei suoi due figli di 3 anni (effettuate in anestesia gassosa con isofluorano) sono risultate negative (Fig. 4 e 5).

Le tre femmine displasiche avevano fatto parte di un programma di studio sulla sterilizzazione precoce. Ad eccezione di due gatte, affette da displasia, che erano mantenute al Veterinary Medical Teaching Hospital come donatori di sangue, tutti gli altri soggetti erano di proprietà.

Discussione

La displasia d'anca nel gatto è raramente riportata in letteratura e, venendo considerata una eventualità non comune, non si ritrova fra le patologie ortopediche descritte in questa specie (3): la ragione di questo può forse essere collegata sia alla piccola taglia del gatto che alla sua agilità che potrebbero far passare inosservati i segni clinici e di conseguenza verrebbero così a mancare i dovuti accertamenti diagnostici (4). I segni clinici sono variabili, perfino assenti: nel nostro studio erano presenti solo nel paziente affetto in modo più severo.

Un caso di displasia è descritto in un gatto persiano maschio che era stato portato dal veterinario per inappetenza, forti miagolii durante il riposo ed incapacità a salire le scale. Il soggetto camminava con riluttanza, rannicchiato, con andatura alterata a causa del suo peculiare atteggiamento. Era presente coprostasi, probabilmente a causa della difficoltà ad accucciarsi per defecare. All'estensione di ambedue le anche veniva riscontrato dolore e crepitio (5).



Fig. 3 – Radiogramma in proiezione ventro-dorsale del gatto a pelo corto femmina ovariectomizzata (della stessa cucciolata dei soggetti nelle Figure 1, 2 e 4). Si nota una leggera sub-lussazione dell'articolazione coxo-femorale sinistra con addensamento della rima acetabolare cranio-dorsale.

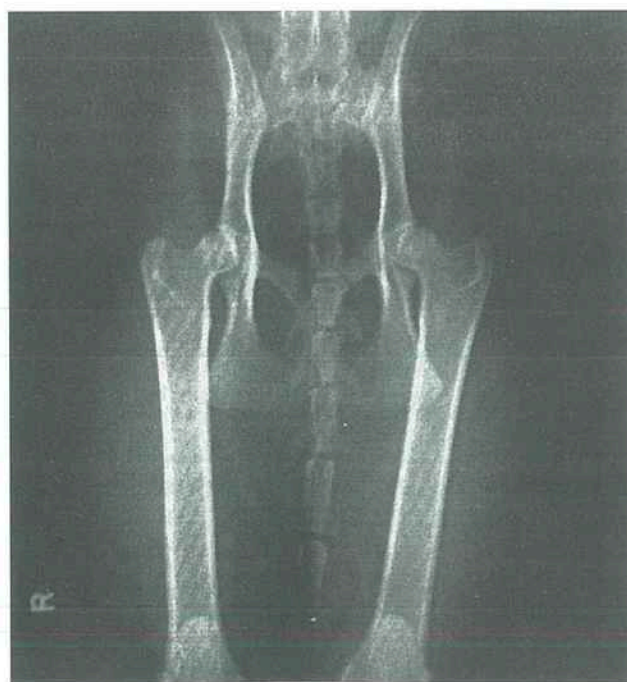


Fig. 4 – Radiogramma in proiezione ventro-dorsale del gatto a pelo corto maschio orchiectomizzato (della stessa cucciolata dei soggetti nelle Figure 1, 2 e 3). La pelvi appare normale.

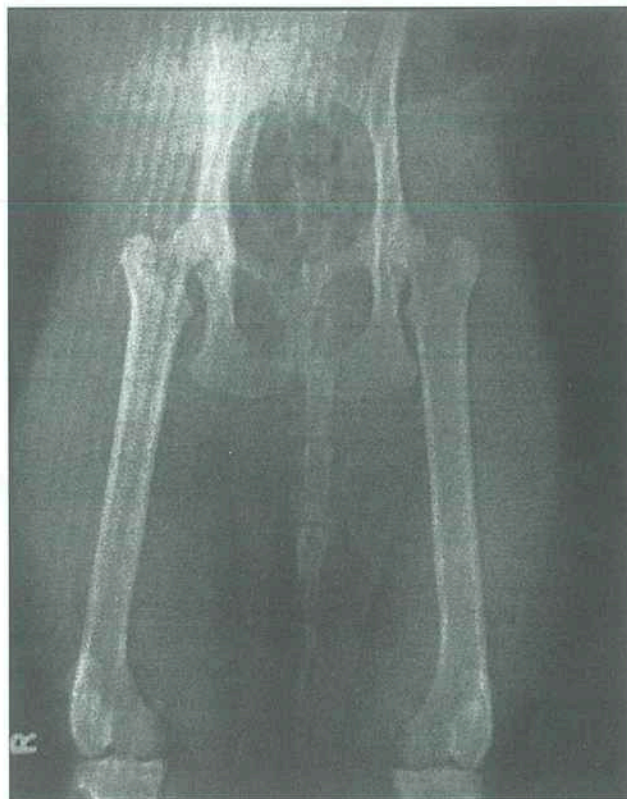


Fig. 5 – Radiogramma in proiezione ventro-dorsale della madre dei soggetti nelle Figure 1, 2, 3 e 4. La pelvi appare normale.

È riportato anche il caso di un gatto siamese maschio che da due mesi presentava zoppia bilaterale a carico del treno posteriore. Il gatto era inappetente, riluttante a muoversi in casa ed incapace di salire e scendere le scale (6). Un altro caso di displasia è segnalato invece come reperto accidentale in un gatto a pelo lungo che era stato sottoposto ad esame radiografico per altri motivi (7).

Radiologicamente la displasia d'anca è caratterizzata da un acetabolo poco profondo, testa femorale appiattita, sub-lussazione dell'articolazione coxo-femorale e patologia articolare degenerativa secondaria. La patologia può essere mono- o bi-laterale (8). Per valutare accuratamente queste modificazioni sono necessarie una buona tecnica radiografica e un adeguato posizionamento del paziente.

Per quanto riguarda la terapia sono stati descritti diversi trattamenti: i gatti asintomatici, comunque, non ne richiedono. Terapie con fenilbutazone per os non hanno avuto alcun successo (5): in letteratura non esistono studi sull'impiego di FANS nel trattamento della patologia in esame nel gatto. L'artroplastica (ostectomia di testa e collo femorale) è un trattamento pratico ed utile nei pazienti sintomatici (5). Altro trattamento chirurgico è la resezione del tendine di origine o di inserzione del muscolo pettineo (6, 9) che invece viene sconsigliato nel cane (10).

L'eziologia precisa della displasia d'anca nel gatto è poco chiara: nel cane sono stati proposti alcuni fattori determinanti quali la predisposizione genetica, la sproporzione fra massa muscolare e crescita scheletrica, il comportamento, l'alimentazione e le influenze ormonali (11).

Conclusioni

Da questo studio risulta che probabilmente la genetica ha un ruolo nella displasia d'anca felina: devono comunque essere effettuati ulteriori studi sull'incidenza di questa patologia nei soggetti imparentati fra loro.

Bibliografia

1. Mahaffey M.B.: Radiographic diagnosis of hip dysplasia. Orlando, FL: Proceedings of the North American Veterinary Conference, 11, 1993.
2. Hayes M.M. Jr, Wilson G.P., Burt J.K.: Feline hip dysplasia. JAAHA 15: 447-448, 1979.
3. Bennet D.: Orthopedic diseases affecting the pelvic region of the cat. J. Small Anim. Pract. 16: 723, 1975.
4. Schrader S.C., Sherding R.G.: Disorders of the skeletal

System. The cat: diseases and clinical management. New York, Churchill Livingstone, Inc., p. 1256, 1989.

5. Holt P.E.: Hip dysplasia in a Cat. J. Small Anim. Pract. 19: 273-276, 1978.
6. Kolde D.: Pectineus Tenectomy for treatment of hip dysplasia in a domestic cat: A case report. JAAHA 10: 564-565, 1974.
7. Wilkinson G.T.: Diseases of the cat, ed 1 Oxford, Pergamon Press, 180-184, 1996.
8. Burk R.L., Ackerman N.: Small animal radiology. Churchill Livingstone, Inc., 291-292, 1986.
9. Peiffer R.L., Young W.O. Jr, Blevins W.E.: Hip dysplasia and pectineus resection in the cat. Fel. Pract. 4: 40-42, 1974.
10. Rettenmaier J.L., Constantinescu G.M.: Canine hip dysplasia. Compend Cont. Ed. Pract. Vet. 13 (4): 643-653, 1991.
11. Alexander J.W.: Hip dysplasia; fact and fallacy. Orlando, FL: Proceedings of the North American Veterinary Conference. p. 4-6, 1993.

Ringraziamenti

Gli Autori ringraziano Sherry L. Scruggs, Samuel Masters e lo staff del reparto di Radiologia dell'Università della Florida per aver fornito il materiale radiografico, nonché i proprietari dei gatti per la loro cooperazione.

Traduzione a cura della Dr.ssa Chiara Frateschi

Originally published by Feline Practice, vol 22 (3), pag 15-18, 1994. Reprinted with permission

Il gatto che dorme

I gatti sono gli animali più dormiglioni nel regno animale; qual'è il loro segreto?

Redazionale

Iniziamo con questo numero una nuova collaborazione con una rivista americana che parla di gatti, la prestigiosa Catnip, un mensile curato dalla Facoltà di Medicina Veterinaria della Tufts University (USA) ed indirizzato prevalentemente agli allevatori e proprietari di gatti. Catnip fa divulgazione sulla fisiologia dei felini domestici ad un livello abbastanza elevato, per cui abbiamo deciso di scegliere ogni tanto gli articoli migliori giacché questi possono ben figurare in una rivista per veterinari. In questo lavoro (senza autore perché è un redazionale) troverete la risposta ad alcuni interrogativi che a volte i proprietari ci rivolgono sul perché ed il percome i gatti dormono così tanto, e come mai a volte si sdraiano in maniera così diversa dal solito. In molti centri scientifici dove si studia la fisiologia e la patologia del sonno nell'uomo, sia negli Stati Uniti che in Europa (ed anche in Italia) i gatti vengono spesso usati come modello animale per tale genere di ricerche, ed è per questo che si sanno molte cose sulle caratteristiche fisiologiche del sonno felino (Stefano Romagnoli).

Introduzione

Pochi proprietari di gatti mettono in dubbio il fatto che questi passino molto del loro tempo a dormire. Nel corso della giornata potrete trovare il vostro gatto che sonnecchia sul davanzale illuminato, poi raggomitato in una calda macchia di sole sul tappeto, poi più tardi disteso a pancia all'aria su una seggiola ben imbottita. Dopo una dura giornata passata a dormire e diversi pasti appetitosi, il micio fa quattro passi nella stanza da letto e si allunga in fondo al letto per dormire ancora. Senza alcun dubbio i gatti sono nel regno animale i maestri del

sonno. Un gatto sonnecchia, in quella maniera così caratteristica, per più di 12 ore e quindi molto più di molti altri mammiferi.

Perché gli animali dormono

Il sonno ha diverse funzioni: molti esperti considerano il sonno un periodo di tempo in cui il cervello elabora e riorganizza i ricordi formati precedentemente nella giornata. E nei gatti, come nelle persone, il sonno ripristina le energie del corpo e della mente. Quando i gatti dormono "ricaricano le batterie", come afferma il Dr Nicholas Dodman, professore di chirurgia e direttore della Behavior Clinic alla Facoltà di Medicina Veterinaria della Tufts University (USA). I periodi di sonno leggero (il proverbiale "pisolino dei gatti") sono necessari principalmente per far riposare il corpo. Alcuni studiosi suggeriscono che il sonno leggero protegga l'animale dai predatori grazie ad una interruzione della enorme attività muscolare. Allo stato selvaggio, passare inosservati può fare la differenza tra la vita o la morte. Oltretutto dormire aiuta l'animale a passare il tempo durante le ore morte del giorno. Quando un gatto selvatico ha già mangiato o quando il proprietario di un gatto domestico è al lavoro, l'animale può dormire perché non c'è niente di stimolante o di importante da fare.

Un gatto in una fase di sonno leggero o sonno con onde lente mantiene un certo tono muscolare tanto da mantenere la testa eretta se lo desidera. Durante la fase REM (rapid eyes movement = rapidi movimenti oculari) i muscoli sono rilassati così che il gatto può giacere disteso per terra.

Tipi di sonno

Nel sonno si hanno 2 fasi distinte: sonno tranquillo o fase con onde lente e fase REM (rapidi movimenti oculari) o sonno attivo. Non appena un gatto entra nella fase ad onda lenta l'attività rapida e non sincronizzata del cervello vigile tende a scemare e ne prende il posto un'attività più ritmica. I muscoli dell'animale si rilassano ma mantengono un certo tono tanto da mantenere la testa bilanciata sul collo, mentre il gatto rimane in una posizione tipica di sonno leggero, la leggendaria posa a sfinge. Durante questa fase di sonno ad onda lenta il gatto che riposa si può facilmente svegliare. (vedi le figure delle "posizioni assunte durante il sonno"). Nell'arco di 24 ore il tempo trascorso nella fase ad onda lenta è il triplo di quello trascorso nella fase REM.

Nella fase REM i muscoli del gatto diventano flaccidi, molto rilassati. Sebbene il gatto sia immobile il suo cervello è molto attivo con impulsi elettrici simili a quelli dell'animale sveglio. (Vista l'incongruenza tra corpo dormiente e cervello attivo, la fase REM è chiamata anche "sonno paradosso"). Durante la fase REM gli occhi sono coperti dalla terza palpebra (membrana nictitante). Gli occhi si muovono avanti ed indietro sotto la terza palpebra con rapidi movimenti oculari che caratterizzano e danno il nome a questa fase del sonno. La fase REM è caratterizzata da un sonno così profondo che il gatto, per essere svegliato, necessita di stimoli 300 volte più intensi di quelli necessari per la fase del sonno ad onda lenta.

Un gatto solitamente alterna le due fasi del sonno: dopo 10-30 minuti di sonno ad onda lenta il gatto entra nella fase REM che dura tipicamente dai 6 ai 7 minuti. Ritornando nella fase ad onda breve il gatto può alzarsi, stiracchiarsi, fare uno spuntino e spostarsi in un posto più confortevole e rimettersi dunque a sonnecchiare. La posizione del suo corpo ci indica se è in stato di allerta infatti il sonno leggero è caratterizzato da occhi chiusi con testa ben eretta sul collo, mentre il sonno profondo permette solo parzialmente una posizione eretta e il gatto così rilassato può giacere disteso lungo il pavimento o raggomitolarsi a ciambella.

Cicli del sonno

Il normale modo di dormire dei gatti differisce da quello umano. Mentre molte persone dormono un certo numero di ore consecutive per notte, i gatti passano continuamente dalla sveglia al sonno nell'arco delle 24 ore. L'alternarsi di sonno e veglia è

scandito da cicli circadiani sia per le persone che per i gatti, ovverosia cicli di attività corporea di 24 ore controllati dal cervello. La luce del giorno giuoca un ruolo importante nella sincronizzazione dei ritmi circadiani del cervello. Non appena la luce colpisce la retina, vengono inviati segnali elettrici lungo una via nervosa che conduce al cervello (tratto retino-ipotalamico) e più precisamente alle aree ipotalamiche definite nuclei soprachiasmatici. Queste aree costituiscono l'orologio biologico che regola i ritmi corporei giornalieri. Il tratto retino-ipotalamico è separato dalle vie nervose che collegano l'occhio alle aree cerebrali deputate alla visione. Secondo il Dr Gary Richardson, (Direttore del servizio per i disordini del sonno a Brigham & Women's Hospital a Boston, Massachusetts), sembra che il tratto retino-ipotalamico svolga il compito di informare l'orologio biologico sulle condizioni ambientali di luce ed oscurità. Questa informazione ci permette di collegare l'orologio biologico con l'alternarsi, in natura, del giorno e della notte. Oltre al sonno l'orologio biologico influenza la temperatura corporea, i livelli ormonali, e molte altre funzioni corporee. È opinione comune tra i ricercatori del settore che l'organismo possieda anche una guida omeostatica per il sonno che è relativamente indipendente dall'orologio biologico e che serve a mantenere l'equilibrio corporeo interno durante tutto il giorno: più un animale rimane sveglio e più avrà sonno.

Risposta agli stimoli ambientali

Studi sul sonno hanno dimostrato che i gatti tendono ad essere attivi tanto di giorno quanto di notte. Comunque quando e quanto dorma un gatto varia in relazione alle condizioni ambientali in cui vive. Un gatto selvatico ha la necessità di cacciare per procurarsi il cibo e questo influenza i suoi cicli di veglia e sonno, per cui l'animale è più attivo nelle ore in cui è più facile cacciare prede cioè all'alba, al crepuscolo, e durante la notte; viceversa, tende a dormire durante le ore centrali del giorno e della notte in quanto, dovendo sfruttare ogni occasione per procurarsi il cibo e dovendo proteggersi dai predatori, è costretto a schiacciare pisolini quando può. Al contrario un gatto domestico ben nutrito, vive in una casa artificialmente illuminata di notte e abita con un proprietario che di norma dorme ininterrottamente per diverse ore; pertanto in un ambiente così sicuro egli può in qualche modo sincronizzare i suoi cicli del sonno con gli orari del proprietario.

Effetti determinati dalla ereditarietà, dagli ormoni, e dall'età

Alcuni soggetti sono più dormiglioni di altri. Inoltre la razza può influenzare la predisposizione a dormire dell'animale: per esempio i soggetti di alcune razze tra le quali l'Abissina passano più tempo svegli e sono più vivaci. Anche gli ormoni influenzano la quantità di tempo che il gatto passa a dormire: nel periodo degli amori un soggetto adulto non castrato può passare periodi di più giorni o settimane senza dormire o dormendo pochissimo.

Anche l'età incide sul sonno: il cervello di un gattino, fino alla quarta settimana di vita, non ha completamente sviluppata la capacità di dormire correlata alla variazione luminosa giornaliera. Un gattino molto giovane dorme circa il 70-80% del tempo. Il sonno è spesso profondo ma compensato da una intensa attività durante le ore di veglia. Quando il gatto diventa adulto diminuiscono le ore di sonno necessarie: l'animale si stabilizza dormendo circa il 50-60% di ogni giornata.

Invecchiando aumenta nuovamente nell'animale la necessità di dormire tanto da eguagliare quelle di un gattino anche se il sonno è più leggero e si sveglia più facilmente.

Preparativi per dormire

Proprio come una persona che si prepara a dormire cambiando posto e posizione (spegnendo le luci, lavandosi i denti e sdraiandosi sul letto), così i gatti si sistemano prima di essere pronti per dormire. Come altri mammiferi anche il gatto tende ad addormentarsi quando trova un ambiente caldo e confortevole o quando ha lo stomaco pieno.

Per un gatto, "caldo e confortevole" può equivalere ad esempio a stare raggomitato in grembo al proprietario. Il posto che sceglie per dormire dipende in parte dalla sua personalità. Un gatto fiducioso può stare nel bel mezzo del pavimento per schiacciare un pisolino, mentre un altro più cauto può preferire un letto che è più tranquillo e protetto, o un posto in alto per avere un vantaggio per poter individuare il pericolo. Dopo aver consumato un pasto il gatto sente un piacevole senso di sazietà che concilia il sonno. Ci sono studi che dimostrano che i gatti che mangiano 3 volte al giorno dormono più di quelli che fanno un solo pasto. Un gatto che ha libero accesso al cibo tende a fare 9-12 pasti i quali ogni volta stimolano un potenziale sonnellino.

Il sonno senza altro nome

I ricercatori che studiano il fenomeno sonno hanno dimostrato che le sostanze chimiche prodotte nel cervello possono influenzare l'alternarsi delle fasi sonno-veglia. Una area di attiva ricerca si interessa dell'ormone melatonina che la ghiandola pineale del cervello secerne durante le ore di buio. Si ritiene che la melatonina giuochi un ruolo chiave, anche se non completamente compreso, nella regolazione del bisogno di dormire dell'animale. Un altro neurotrasmettitore chimico che influenza il sonno REM nel gatto (come in altre specie) è la serotonina. Le cellule nervose che rilasciano serotonina sono attive quando il gatto è sveglio, sono poco attive quando entra in un sonno leggero e diventano inattive quando l'animale è in fase REM. Recenti studi mostrano che ci sono anche altre sostanze chimiche che intervengono nel sonno. Il Dr Stephen Henricksen, studioso del sonno presso lo Scripps Research Institute a La Jolla in California, ha recentemente riportato la scoperta di un lipide che è presente nel liquido spinale di gatti che dormono. Ulteriori studi hanno mostrato che la sintesi in laboratorio di questo lipide determina negli animali la caduta in un sonno naturale da cui essi possono essere facilmente svegliati. Non sembra che questo lipide produca effetti collaterali quali barcollamento (intontimento) da risveglio che accomuna invece molti sonniferi, e questo apre la strada per un nuovo tipo di medicinale da utilizzare un giorno in campo umano.

Forse sognare?

Un gatto che sonnecchia silenziosamente accanto al suo proprietario può improvvisamente cominciare a sbadigliare e a stiracchiarsi le dita mentre emette miagolii. I proprietari spesso considerano questo come il comportamento di un animale che sogna, ma se il gatto riesca effettivamente a sognare è solo una ipotesi della comunità scientifica. Non si può sapere se l'animale stia sognando, perché esso non ce lo può dire, ma comunque non possiamo nemmeno escluderlo. L'unico modo per esplorare la possibilità che i gatti possono sognare è quello di fare un paragone con le persone. Quando un gatto dorme profondamente (fase REM), stiracchiandosi ed emettendo miagolii, gli impulsi registrati dal suo elettroencefalogramma sono in tutto simili a quelli di un cervello umano che sta dormendo. Sebbene questo avvalori la tesi che i gatti possano sognare, non c'è modo di sapere con certezza se questo è vero.

Infine, i gatti raramente soffrono di disturbi del sonno quali la narcolessia (improvvisi e incontrollabili attacchi di sonno) o l'insonnia.

Chi ha problemi ad addormentarsi può quindi a ragione invidiare il proprio gatto che magari dorme profondamente e che, se si sveglia di notte, se la gode un mucchio a correre un pò su e giù per il corridoio per bruciare l'eccesso di energie e rimettersi a dormire.

Bruschi risvegli

Non appena il sole comincia a comparire all'orizzonte, voi potete dormire tranquillamente solo fino a quando il vostro gatto non piomba sul letto e comincia a darvi delicati colpetti sul naso. Ancora annebbiati dal sonno date uno sguardo all'orologio che indica le 4.55 di mattina. Molti proprietari di gatti subiscono questi bruschi risvegli ad ore inopportune. Ecco qualche consiglio per scoraggiare questi strani comportamenti:

- Non prestare attenzione al gatto quando si com-

porta in maniera così inopportuna. Rispondere all'animale mettendosi a giocare con esso può solo perpetuare il problema. Invece si può decidere di tenere chiuse le porte della camera da letto per impedire al gatto di entrare nella stanza durante la notte;

- Dare al gatto uno spuntino prima di andare a letto o lasciare del cibo nella ciotola così che possa sgranocchiarlo durante la notte.

- Giuocare col gatto alla sera può essere utile a smorzare la sua vivacità più tardi nella nottata.

- Tentare di capire ciò che determina l'attività notturna del vostro gatto: sistemare un registratore o un videoregistratore per evidenziare gli eventi che avvengono a tarda notte.

- Tenere chiuse le finestre e tirare le tendine per bloccare rumori e luce. Utilizzare rumori di sottofondo come per esempio il costante ronzio di un ventilatore, per smorzare rumori improvvisi che possono svegliare il gatto che dorme.

- Modificare comportamenti del genere in un gatto richiede spesso un approccio fatto di tentativi e di sbagli. Se una strategia non funziona nell'arco di 3 o 5 giorni, provarne un'altra.

Neutropenia e piressia nel gatto

B. F. Feldman

Regional College of Veterinary Medicine, Blacksburg, Virginia (USA)

Chi era presente alla relazione tenuta dal Prof. Feldman in occasione del Pre-Congress Day della European Society of Feline Medicine al congresso FECAVA di Bologna, nel giugno 1998 si ricorderà della brillantezza del relatore e della qualità delle diapositive, mentre chi ha mancato l'appuntamento (pochi, perché l'auditorium del Palacongressi di Bologna era pieno di veterinari) del congresso FECAVA può adesso trarre qualche spunto pratico da questo lavoro. Certo un testo scritto non è paragonabile a un dibattito dal vivo tra Bernard Feldman e Guillermo Couto, ma la relazione che segue è comunque un buon surrogato che consente di mettere a fuoco una serie di cause di febbre alta e neutropenia nel gatto, due sintomi che insieme possono dar del filo da torcere anche a quelli di noi più "versati" in medicina interna (Stefano Romagnoli)

Introduzione

Un numero eccessivamente basso di granulociti neutrofili (neutropenia) può essere il risultato di una richiesta eccessiva di neutrofili da parte dei tessuti, di un calo nella loro produzione o della loro distruzione tramite un meccanismo immunomediato. Una condizione di neutropenia preoccupa quanto una di neutrofilia ed è potenzialmente più grave poiché i neutrofili sono la prima linea di difesa dell'organismo contro microrganismi patogeni. Per neutropenia si intende la diminuzione del numero dei granulociti neutrofili al di sotto dell'intervallo di riferimento. La sintomatologia legata ad uno stato neutropenico viene però raramente osservata fino a che il numero dei neutrofili non scende al di sotto di 1000/ml e, forse di 500/ml. La com-

parsa di neutropenia è associata a infezioni, farmaci, disfunzioni immunitarie, immunodeficienza acquisita, neoplasie e può anche essere idiopatica.

Febbre

La temperatura, come molte altre funzioni biologiche, segue di norma un ritmo circadiano. Nel gatto, la temperatura è spesso minima al mattino e si innalza nel pomeriggio. La temperatura è regolata da meccanismi omeostatici che stabiliscono un equilibrio tra la produzione e la perdita di calore. Un aumento anormale della temperatura corporea, o piressia, può essere dovuto a febbre o ipertemia. L'ipertemia viene trattata tramite metodi fisici di raffreddamento mentre per il trattamento della febbre si ricorre spesso a sostanze farmacologiche. La febbre costituisce spesso una risposta positiva dell'organismo e, nella maggior parte dei casi, si manifesta di per se stessa. L'interleuchina 1 viene prodotta dai fagociti mononucleari e agisce sui centri di controllo ipotalamici causando febbre.

La febbre di origine indeterminata (FOI) costituisce una manifestazione inusuale di un problema inusuale. Può essere causata da infezioni, disfunzioni immunitarie o neoplasia.

Approccio clinico e terapeutico

Valutazione diagnostica della granulocitopenia (meno di 500 cellule/mcl nel cane e meno di 3300 cellule/mcl nel gatto).

La valutazione diagnostica del paziente dovrebbe comprendere un'anamnesi attuale e recente (com-

prese le sei settimane precedenti) di eventuali terapie farmacologiche ed un esame fisico per valutare e definire la dimensione della milza.

- 1 Valutazione ematologica – include la conta totale dei globuli bianchi e la conta differenziale assoluta (non in percentuale) con o senza linfocitosi relativa.
- 2 L'aspirazione (e/o biopsia) di un campione di midollo osseo si rende necessaria quando il numero di neutrofili persiste al di sotto di 3000 cellule /ml e, in particolare, quando anche un'altra linea cellulare si presenta anormale, al fine di appurare la cellularità del midollo o la presenza di un arresto nella maturazione delle cellule.
- 3 Test di screening per la presenza di anticorpi antinucleari in caso di lupus eritematoso sistemico o di artrite reumatoide. Queste procedure sono particolarmente necessarie quando si sospetta che all'ipersplenismo sia associata l'artrite reumatoide.
- 4 Esame radiografico, ecografico e citologico della milza per valutarne le dimensioni e la sua potenziale capacità di sequestrare cellule, dal momento che anche l'ipersplenismo può essere associato a leucopenia.

Neutropenia

La leucopenia è quasi sempre dovuta a neutropenia. La neutropenia può essere il risultato di un processo infiammatorio sovrachiant che accorcia la sopravvivenza dei neutrofili circolanti, in particolare modo quando la mielopoiesi – e, specificamente, la produzione di neutrofili – non è efficiente o quando esiste mielosoppressione del midollo osseo. Una neutropenia e alterazioni morfologiche tossiche dei neutrofili possono anticipare l'evoluzione di una sepsi sostenuta da microrganismi Gram negativi o un'endotossitemia. Se i neutrofili maturi sono meno numerosi delle forme immature si parla di deviazione degenerativa a sinistra della formula di Arneth. Si può verificare una deviazione degenerativa della curva di Arneth sia in caso di neutrofilia che di neutropenia, che indica una risposta inappropriata (deficiente) del midollo osseo. In seguito a una endotossitemia o una reazione anafilattica si può avere un aumento della marginazione dei neutrofili e della loro aderenza all'endotelio microvascolare (pseudoneutropenia). Ancora, infezioni virali, un'ampia varietà di farmaci diversi e di tossine ambientali, neoplasie (specialmente durante la chemioterapia) possono indurre una grave neutropenia come possono influenzare negativamente altre linee cellulari alla stessa maniera.

L'infezione da virus dell'immunodeficienza felina (FIV) è caratterizzata da leucopenia da moderata a grave, neutropenia, e spesso linfopenia e eosinopenia. La neutropenia è spesso accompagnata da una attività mieloide appropriata o lieve iperplasia mieloide del midollo osseo con una deviazione a sinistra verso i progranulociti. L'infezione cronica è caratterizzata da neutropenia intermittente e linfopenia. L'infezione virale del midollo osseo mieloide può essere coinvolta nelle citopenie. Il virus dell'immunodeficienza felina induce un'immunodeficienza progressiva, infezioni opportuniste e deficienze nutrizionali, come pure alcune forme neoplastiche. La citopenia che si sviluppa durante la fase sintomatica della malattia provocata da FIV può giocare un ruolo significativo in questi processi. L'inoculazione sperimentale di parvovirus canino nel gatto induce una diminuzione del numero totale di entrambi le cellule mieloidi ed eritroidi del midollo. Il Virus della Leucemia Felina (FeLV) è un retrovirus (sottofamiglia degli oncovirus) che causa immunodeficienza e malattie neoplastiche nei felini domestici. Sono colpiti sistemi fisiologici quali quello emopoietico, linfatico e immunitario che possono manifestare disfunzioni neuroendocrine che esitano in uno stato di immunosoppressione con infezioni secondarie e/o sviluppo di patologia neoplastica. L'anemia che ne deriva è spesso grave. Possono essere presenti linfopenia e neutropenia; al contrario il numero di neutrofili può essere elevato in risposta a infezioni secondarie. Tra gli strumenti diagnostici si indicano la sierologia e l'esame del midollo osseo.

La Panleucopenia Felina è un'infezione virale, acuta, enterica dei felini, sostenuta da un parvovirus e caratterizzata da un'insorgenza improvvisa, depressione, vomito e diarrea, disidratazione grave e alta mortalità. Sono colpiti il sistema emopoietico, linfatico ed immunitario, con perdita di tutte le cellule bianche e atrofia del timo. Il sintomo più costante è la panleucopenia con una conta leucocitaria totale tra 500 e 3000 cellule/ml. Gli unici mezzi diagnostici utili sono i test immuno-enzimatici e la sierologia. È indicato un trattamento di supporto poiché la terapia specifica spesso non ha successo.

Nel cane e nel gatto può verificarsi anche una mielonecrosi indotta da infezione batterica.

La neutropenia da ridotta sopravvivenza dei neutrofili può essere causata da batteriemia (polmonite, peritonite, piotorace), distruzione immuno-mediata o farmaco-indotta delle cellule, ipersplenismo (sequestro) e sindrome paraneoplastica (non se ne conosce l'esatto meccanismo).

La neutropenia da agenti chimici o farmacologici nel gatto è spesso scatenata dal cloramfenicolo o

composti che contengono l'anello benzenico – olio di eucalipto, mentolo, canfora.

Il mitoxantrone è un agente chemioterapico che induce mielosoppressione. Tale immunosoppressione è stata trattata con successo tramite l'utilizzo del fattore ricombinante canino di stimolazione delle colonie granulocitiche (rcG-CSF)

La somministrazione di zidovudine (> 30 mg/kg) ai gatti provoca una neutropenia e una anemia progressiva e dose dipendente.

L'utilizzo di griseofulvina è stato associato all'insorgenza di neutropenia assoluta nel gatto, e ciò sembra essere particolarmente evidente in soggetti infettati dal Virus dell'Immunodeficienza Felina.

La somministrazione di cefalosporine può indurre la soppressione del midollo osseo in cani e gatti come risultato di una mielopoiesi e di una eritropoiesi inefficace.

Altre sostanze farmacologiche che sono potenzialmente causa di neutropenia comprendono i sali d'oro, la tiocetarsamide, l'acido meclofenamico, la chinidina gluconato, il captopril e le penicillamine.

È stato osservato che la somministrazione di G-CSF (2,5 mg/kg q12h) canino stimola efficacemente la mielopoiesi nel cane.

Neutropenia Ciclica

La neutropenia ciclica è una malattia ereditaria del Collie Grigio (sindrome dell'ematopoiesi ciclica del Collie Grigio) e si sospetta che esista anche in altre razze canine. È caratterizzata da episodi ricorrenti di neutropenia che durano da 12 a 14 giorni, e può essere accompagnata da trombocitopenia e anemia. Viene alterata anche la funzionalità dei neutrofili e quindi sono prevedibili frequenti infezioni batteriche. Se viene somministrato del rcG-CSF a basse dosi a cani affetti da questa sindrome, si continuano ad osservare cicli neutropenici ma con una neutropenia di grado inferiore e sintomi meno gravi. Nel gatto l'ematopoiesi ciclica è stata descritta come malattia acquisita, possibilmente in relazione all'infezione da FeLV.

Sindrome neutropenica cronica idiopatica

È stata descritta nel gatto una neutropenia persistente che ricorda la sindrome neutropenica cronica idiopatica dell'uomo. È stata osservata, rispettivamente nel midollo osseo e in colture di midollo, una diminuzione del numero di granulociti maturi e di unità formanti colonie di granulociti macrofagi.

Valutazione diagnostica dei difetti funzionali dei granulociti

I neutrofili funzionano come fagociti tramite una interazione complessa tra immunoglobuline, complemento ed enzimi neutrofilici. Una valutazione globale della funzionalità dei neutrofili comprende una esame dei pazienti che presentano incapacità di fronteggiare le infezioni.

- 1 La chemiotassi si può testare in un medium di agar o in una camera di Boyden a tre sezioni.
- 2 Bisogna determinare la qualità e la quantità di immunoglobuline e complemento. La quantità viene misurata tramite immunoelettroforesi e la determinazione della presenza dei vari componenti del complemento. In modo simile la qualità può essere provata tramite la chemiotassi su gel agar. Un test di screening per controllare la funzionalità del complemento è rappresentato dal test di lisi totale del complemento.
- 3 Il test eseguito con il colorante blu di tetrazolio è una prova della fagocitosi non immuno-mediata e misura qualitativamente il contributo della perossidasi alla fagocitosi.
- 4 Misure qualitative sono pure fornite dalla colorazione con mieloperossidasi che determina la presenza di enzimi nel citoplasma dei neutrofili.

Difetti funzionali dei granulociti

La funzione dei neutrofili comprende chemiotassi, fagocitosi ed uccisione di batteri. I problemi funzionali dei neutrofili possono riguardare uno o più di tali meccanismi. La chemiotassi e la fagocitosi dipendono da fattori esterni che comprendono le immunoglobuline (anticorpi) e i frammenti opsonizzanti del complemento C3a, C5a C567. Il processo di uccisione dei batteri implica la produzione di perossido di idrogeno a livello intracellulare tramite un processo di glicolisi anaerobica e lo shunt degli esosi monofosfati e utilizza la mieloperossidasi contenuta nei granuli primari dei granulociti.

Le patologie associate a difetti funzionali dei granulociti sono caratterizzate da ripetute infezioni batteriche e fungine che si presentano precocemente nella vita dell'individuo o da infezioni sostenute da microrganismi che, in pazienti con un numero di granulociti appropriato, avrebbero normalmente una bassa virulenza. La maggior parte di questi difetti coinvolge disordini ereditari delle immunoglobuline, del complemento e dello shunt degli esosi monofosfati. Sono poco chiare le deficienze transitorie secondarie all'utilizzo di sostanze farmacologiche.

Le disfunzioni dei leucociti degli animali da compagnia includono la sindrome di Chediak-Higashi, la granulocitopatia canina e i difetti di funzionalità dei neutrofili del Doberman Pinscher. È possibile che disfunzioni dei neutrofili si associno a deficienze del complemento o delle immunoglobuline. Tra le deficienze dei componenti umorali del sistema immunitario si hanno la deficienza specifica di IgA di Pastore Tedesco, Beagle, Shar Pei e altre razze, la deficienza di IgM del Doberman Pinscher, la deficienza di C3 dello Spaniel inglese e la possibile deficienza di IgG del Weimaraner.

L'anomalia del Pelger-Huet è un difetto ereditario osservato in cani e gatti e molte altre specie. I neutrofili maturi dei soggetti che soffrono di questa patologia presentano una iposegmentazione del nucleo ed è possibile che non siano pienamente funzionali e abbiano una diminuita capacità migratoria. I disordini mieloproliferativi (leucemie) sono spesso associati a disfunzioni dei neutrofili e/o neutropenia. La diminuzione della produzione dei neutrofili (o di altre cellule ematopoietiche) può essere l'esito di malattie infiltrative del midollo osseo - leucemia, metastasi nelle cavità midollari di neoplasie non ematopoietiche, mielofibrosi e osteosclerosi, malattie granulomatoze disseminate o mielodisplasia.

Traduzione a cura della Dr.ssa Anna Corato.

Ristampato con il permesso della Società Europea di Medicina Felina, dalla rivista quadrimestrale *Feline Focus* (Winter 1999, pag. 1-3). La Società Europea di Medicina Felina può essere contattata al seguente indirizzo: ESFM, PO Box 6, Taeselbury, High Street, Tisbury, Wiltshire, SP3 6LD, England.

Bibliografia

1. Gabbert N.H.: Cyclic neutropenia in a feline leukemia-positive cat: a case report. *Journal of American Hospital Association* 20, 343, 1984.
2. Helton K.A., Nesbitt G.H., Caciolo P.L.: Griseofulvin toxicity in cats: literature review and report of seven cases. *Journal of American Animal Hospital Association* 22, 435, 1986.
3. Latmer K.S., Rowland G.N., Mahaffey M.B.: Homozygous Pelget-Huet anomaly and chondrodysplasia in a stillborn kitten. *Veterinary Pathology* 25, 325, 1988.
4. Obradovitch J.E., Ogilvie G.L., Stadler-Morris S. et al.: Effect of recombinant canine granulocyte colony-stimulating factor on peripheral blood neutrophil counts in normal cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 7, 65, 1993.
5. Withbread T.J., Batt R.M., Garthwaite G.: Relative deficiency of serum IgA in the German Shepherd dog; a breed abnormality. *Research in Veterinary Science* 37, 350-352, 1984.
6. Hansen P., Clercx C., Henroteaux M. et al.: Neutrophil phagocyte dysfunction in a Weimaraner with recurrent infections. *Journal of Small Animal Practice* 36, 128-131, 1995.
7. Mandell C.P., Jain N.C., Farver T.B. et al.: The significance of normoblastemia and leucoerythroblastic reaction in the dog. *Journal of American Animal Hospital Association* 25, 665-672, 1989.

Colelitiasi nei gatti

S. Tasker

Royal (Dick) School of Veterinary Studies – Edinburgo (Scozia)

Nel gatto la colelitiasi da colelitiasi non è molto frequente però non deve essere mai trascurata nella diagnosi differenziale. Nei casi sospetti (e purtroppo la sintomatologia vaga non ci aiuta) bisognerebbe sempre fare la radiografia e/o l'ecografia per escludere la presenza di coleliti. L'articolo è interessante sia per i ragguagli di ordine anatomico-fisiologico che per gli aspetti diagnostici e per la rarità dei due casi presentati (Grazia Guidi).

Cosa sono i coleliti?

La colelitiasi non è comune nei gatti. I coleliti sono costituiti da pigmenti biliari insolubili con una quantità variabile di altre sostanze come calcio, sali biliari, proteine e colesterolo. I coleliti di colesterolo sono i tipi più comuni di calcoli evidenziati nell'uomo e sono ritrovati occasionalmente nel gatto. È necessaria una analisi qualitativa per evidenziare il componente chimico predominante ma questa viene fatta non frequentemente. Nella maggior parte dei casi i calcoli sono scoperti accidentalmente e non sono associati a segni clinici. Meno frequentemente, la colelitiasi è legata ad ostruzione delle vie biliari e alla presenza di segni clinici. I calcoli possono formarsi in sedi diverse all'interno delle vie biliari. Più frequentemente essi sono evidenziati all'interno della cistifellea, ma possono anche trovarsi dentro i dotti biliari e molto raramente nei dotti epatici (Figura n° 1)

L'eziologia della colelitiasi nei gatti è ancora sconosciuta. Fattori predisponenti alla formazione di calcoli possono essere la stasi del flusso biliare, le alterazioni nella composizione della bile, o le infezioni batteriche. Colecistite, colangite e colangioepatite possono essere associate a colelitiasi. Quando si

evidenzia una infiammazione dei dotti biliari in associazione alla colelitiasi, è molto difficoltoso determinare se la colelitiasi ha causato l'infiammazione o se è secondaria ad essa. Un fatto importante nel gatto è che il dotto pancreatico e il coledoco si uniscono prima di sboccare nel duodeno (Figura n° 1), mentre rimangono separati nel cane. Questa disposizione anatomica è ritenuta responsabile del fatto che in molti gatti che presentano infiammazione delle vie biliari (colangite o colangioepatite) si ha una concomitante infiammazione del piccolo intestino e del pancreas. È altresì importante valutare questi gatti riguardo alle malattie intestinali e alle pancreatiti in maniera da trattare i suddetti casi in maniera appropriata.

Segni clinici di colelitiasi

I segni clinici saranno assenti se la colelitiasi è una scoperta accidentale. Comunque quando i segni clinici sono presenti essi sono generalmente vaghi e

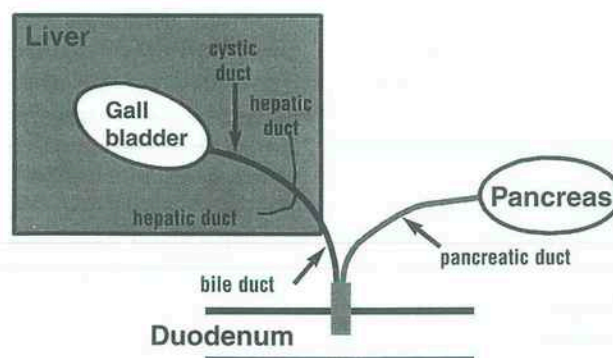


Figura 1 - Anatomia dei sistemi biliare e pancreatico felini.

non specifici. Possono includere anoressia, febbre, vomito o diarrea, depressione e ittero.

Diagnosi di colelitiasi

I risultati delle analisi emato-chimiche possono fornire informazioni utili alla diagnosi. In caso di stasi biliare la fosfatasi alcalina (AP) si può elevare. Aumenti contenuti della AP nel gatto possono indicare una colestasi abbastanza marcata, in relazione a quanto avviene nel cane, poichè l'emivita di questo enzima è molto più breve nel gatto. Anche l'aumento del livello della gamma-glutamilttransferasi (GGT) può essere indice di colestasi. L'aumento della sintesi epatica del colesterolo e la riduzione della conversione epatica del colesterolo in acidi biliari può portare all'ipercolesterolemia nella colelitiasi acuta. Livelli elevati di alanina-transferasi (ALT) possono indicare danno epatocellulare e negli animali itterici i livelli di bilirubina possono essere alti. I livelli di acidi biliari aumenteranno se è presente una disfunzione epatica. L'ematologia di routine può evidenziare segni non specifici in gatti con colelitiasi. Può essere presente un aumento dei neutrofili nelle malattie infiammatorie o nelle infezioni. Si può avere una anemia media non rigenerativa segno di una patologia cronica. Il flusso biliare è necessario per l'assorbimento di vitamina K a livello intestinale (vitamina liposolubile), la quale è essenziale per la sintesi a livello epatico di alcuni fattori della coagulazione. Quindi è importante valutare il tempo di coagulazione in gatti con sospetto di patologia a carico del sistema biliare, al fine di correggere eventuali anomalie prima di procedere con tecniche investigative invasive. Una radiografia può evidenziare i calcoli radiopachi, sebbene alcuni calcoli siano radiotrasparenti e quindi non visibili. Quando sono visibili, i calcoli possono apparire come singole entità o come "sabbia" all'interno dell'albero biliare. In più, può essere presente epatomegalia in corso di ostruzione biliare o colangioepatite. L'ecografia evidenzia sia i calcoli radiotrasparenti che quelli radiopachi. Devono essere valutati anche la distensione delle vie biliari (intr- ed extra-epatiche) e l'assottigliamento dell'albero biliare, nonché il tessuto epatico circostante ed il pancreas in rapporto alla possibile presenza di patologie secondarie.

Terapia e diagnosi a lungo termine della colelitiasi

La rimozione chirurgica dei calcoli è necessaria se sono presenti i sintomi clinici. Questa può essere

fatta mediante colecistotomia (aprendo la colecisti) e, o, coleductotomia (aprendo il dotto biliare). La rimozione della colecisti (colecistectomia) se la colecisti è troppo friabile per essere manipolata in sede chirurgica. Un campione del calcolo, di bile e di tessuto epatico (biopsia) dovrebbero essere sottoposti a coltura batterica ed antibiogramma. Inoltre il fegato, il tratto intestinale ed il pancreas dovrebbero essere esaminati per individuare patologie concomitanti. Un esame istopatologico delle biopsie di fegato e/o intestino dovrebbero evidenziare la natura delle patologie concomitanti. Se i tests di valutazione della coagulazione hanno evidenziato delle anomalie, queste dovrebbero essere corrette prima di un intervento chirurgico mediante somministrazione di vitamina K per via parenterale durante le 24-48 ore prima dell'intervento chirurgico (5 mg bid im).

In caso di colelitiasi associata ad una patologia infiammatoria del tratto biliare in genere viene fatto un trattamento antibiotico. Idealmente la scelta dell'antibiotico dovrebbe basarsi sulla coltura della bile, del tessuto epatico biopsato e/o del calcolo e relativi antibiogrammi. I batteri più comunemente isolati nelle infezioni delle vie biliari sono Gram-negativi aerobi (come E. Coli, Proteus e Klebsiella spp.) presumibilmente risaliti dall'intestino. Possono essere isolati anche batteri anaerobi. L'acido ursodesossicolico (UCDA) è un diidrossiacido biliare utilizzato per la dissoluzione dei calcoli nella cistifellea nel trattamento della colelitiasi cronica dell'uomo. È capace di ridurre la concentrazione degli acidi biliari nocivi nella bile, i quali possono danneggiare il fegato e i dotti biliari, e può anche ridurre l'infiammazione nel sistema biliare. L'UCDA è ora usato di frequente nei gatti con colestasi (inclusi quelli con colelitiasi) alla dose di 10-15 mg/Kg 1 v./die per os. La terapia con glucocorticoidi a dosi antinfiammatorie o immunosoppressive (es. prednisolone 2 mg/Kg/die) può essere indicata nel trattamento della colangite/colangioepatite o nell'infiammazione dell'intestino che possono essere causa di colelitiasi. Il trattamento di patologie che sono causa o che sono conseguenti alla patologia in esame è molto importante per ridurre colelitiasi ricorrenti.

Casi riportati

Caso 1

Zappa, un gatto di razza Tonchinese, castrato, di 11 anni (Figura n° 2) è stato presentato con una anamnesi di vomito intermittente da 10 mesi e di diarrea da 3 mesi. Gli attacchi di vomito duravano da 3



Figura 2: Zappa



Figura 3: Immagine ecografica del fegato di Zappa. I calcoli sono visibili all'interno del dotto biliare comune con vuoti nel duodeno.

giorni e la frequenza era aumentata. Essi si presentavano settimanalmente al momento della nostra visita. Il vomito presentava cibo sia digerito che non. La diarrea era da lieve a liquida con un colore pallido.

Esame clinico e valutazione diagnostica

Non c'erano segni caratteristici alla visita clinica eccetto un murmure sistolico di media entità. Gli esami ematologici evidenziarono una leggera neutrofilia (aumento di neutrofili nel sangue), e gli esami chimici evidenziarono valori elevati di ALT e AP (enzimi epatici), e di colesterolo. La valutazione degli acidi biliari sierici evidenziò valori normali, indicando così un buon funzionamento del fegato. Il tempo di coagulazione (PT e aPTT) erano normali. Altri esami evidenziarono un aumento dei livelli sierici del TLI (trypsin-like immunoreactivity - un indicatore della funzione pancreatica) ed un aumento dei livelli di grassi nelle feci (indicanti maldigestione). La coltura fecale non evidenziò nessun patogeno. Un esame radiografico dell'addome evidenziò la

presenza di masse radiopache all'interno della cistifellea. Un esame ecografico evidenziò la dilatazione della cistifellea, del dotto cistico e del dotto biliare. Questi reperti indicavano una colelitiasi in atto (ostruzione del flusso biliare), con coleliti presenti nella cistifellea, nel dotto cistico e nel dotto biliare (Figura n° 3). Il tasso elevato di TLI suggeriva anche la presenza di una concomitante pancreatite, ed era possibile che altre patologie gastrointestinali potessero contribuire a causare vomito e diarrea.

Valutazione successiva

È stata fatta una laparotomia esplorativa per rimuovere i coleliti, i quali contribuivano alla colestasi, e per valutare il fegato, il pancreas e il tratto gastrointestinale. La cistifellea era distesa ed anche il dotto cistico, i dotti epatici e il dotto comune. Il tessuto peripancreatico (tessuto intorno al pancreas) era edematoso, ma il tratto gastrointestinale era più o meno nella norma. È stata praticata una colecistotomia (apertura della cistifellea) ed è stato fatto un lavaggio dell'albero biliare per rimuovere i coleliti. Sono state praticate biopsie del fegato, della cistifellea, dello stomaco e del piccolo intestino e sottoposte ad esame isto-patologico. Campioni di bile e di coleliti sono stati sottoposti ad esame culturale.

Risultati

Le colture batteriche sono risultate positive per lo *Staphylococcus* spp. L'esame istologico ha mostrato lo stomaco e il tratto del piccolo intestino normali. È stata evidenziata una infiammazione della cistifellea e la biopsia epatica ha mostrato una colangite linfocitaria (flogosi immunomediata).

Diagnosi

È stata fatta una diagnosi di colangite linfocitaria, colecistite ed infezione batterica (forse secondaria alla colangite linfocitaria) e probabilmente una pancreatite secondaria.

Terapia

È stata fatta una terapia con antibiotici (amoxicillina-acido clavulanico) per il trattamento dell'infezione. È stato somministrato anche prednisolone (2 mg/Kg/die) per il trattamento della colangite linfocitaria. È stato utilizzato anche l'UDCA alla dose di 15 mg/Kg/die per favorire il flusso biliare.

Risoluzione

C'è stata una risoluzione dei sintomi clinici (vomito e diarrea) e la ripetizione degli esami emato-chimici a 6 settimane dall'intervento ha evidenziato valori



Figura 4

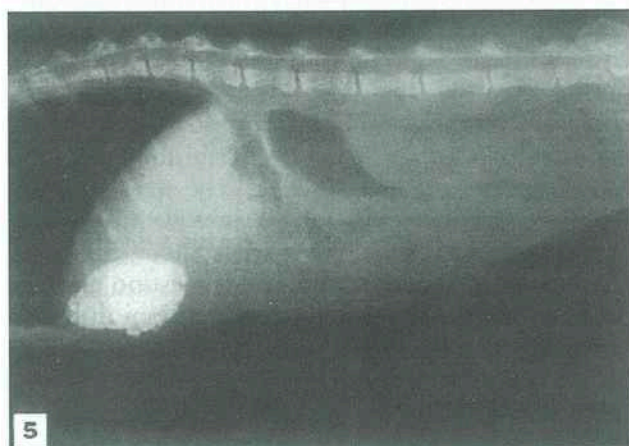


Figura 5

nella norma. La somministrazione di prednisolone è stata portata ad una dose di mantenimento (0.5 mg/Kg/die) e la somministrazione di UDCA è stata interrotta dopo 6 settimane.

CASO 2

Sooty è una femmina domestica, sterilizzata, a pelo lungo di 12 anni (Figura n° 4). Presentava un'anamnesi di vomito intermittente da 2 anni ed una perdita di peso recente. Il vomito era costituito da cibo indigerito con o senza bile.

Visita clinica e valutazione diagnostica

Alla visita clinica, il segno più importante è stato il ritrovamento di una massa palpabile nella parte cranio-ventrale dell'addome. Gli esami ematologici di routine erano normali e quelli emato-chimici hanno evidenziato parametri epatici nella norma. Anche il tempo di coagulazione era normale. Una radiografia dell'addome ha rivelato una massa molto grande e radiopaca entro l'area della cistifellea

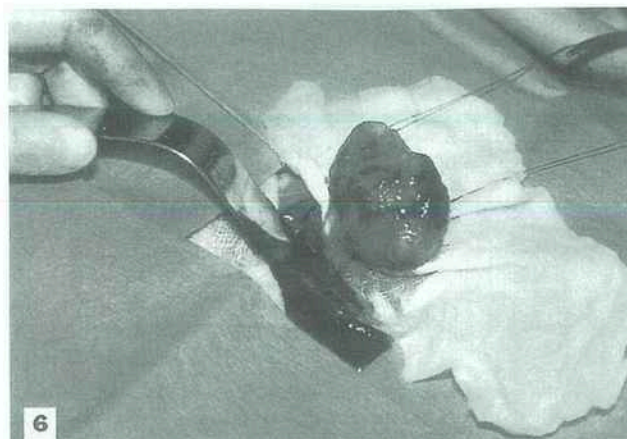


Figura 6

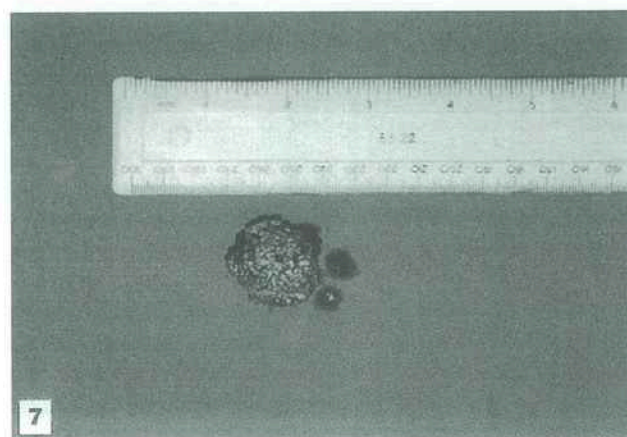


Figura 7

lea (Figura n° 5), e all'esame ecografico è stato evidenziato un grosso calcolo all'interno della cistifellea. Era anche evidente una colestasi di media entità. Con questi segni non era certo se ci fossero altre patologie gastrointestinali come causa concomitante di vomito o se questo sintomo fosse causato dalla presenza del calcolo.

Valutazione successiva

È stata effettuata una laparotomia esplorativa per rimuovere il calcolo e valutare il tratto gastrointestinale ed il fegato. Sia la cistifellea che il dotto cistico si presentavano molto distesi, così come i dotti epatici e il dotto biliare comune. In più, è stato trovato un grosso ammasso di pelo (tricobezzo) nello stomaco.

Il resto del tratto gastrointestinale era nella norma. Il calcolo è stato rimosso mediante colecistectomia (Figura n° 6) a causa di una forte infiammazione della cistifellea ed è stato effettuato un lavaggio delle vie biliari. Sono state effettuate biopsie del fegato, della cistifellea, dello stomaco e del piccolo intestino, e sono state sottoposte ad esame isto-

patologico. Il tricobezoaro è stato rimosso dallo stomaco mediante gastrotomia. Campioni del calcolo (Figura n° 7) e di bile sono stati sottoposti ad esame colturale.

Risultati

Le colture batteriche erano positive per E. Coli. Le biopsie dello stomaco e del fegato erano normali, ma quelle della cistifellea e del piccolo intestino hanno evidenziato una flogosi linfocito-plasmacellulare.

Diagnosi

È stata fatta una diagnosi di flogosi linfocito-plasmocitaria con una possibile colecistite batterica secondaria e colelitiasi.

Terapia

È stata modificata la dieta (Feline Selected Protein; Waltham) come trattamento dell'enterite linfocito-plasmocitaria, con l'avvertimento di sottoporre Sooty ad una regolare toelettatura al fine di prevenire la formazione di masse di pelo nello stomaco.

È stata fatta una terapia antibiotica con cefalessina per il trattamento dell'infezione batterica, ed è stato aggiunto prednisolone alla dose di 2 mg/Kg/die come ulteriore trattamento a lungo termine dell'enterite linfocito-plasmocitaria.

Risoluzione

Il vomito è sparito rapidamente, e la dose di prednisolone è stata portata a 1 mg/Kg a giorni alterni (dose di mantenimento).

È stata mantenuta la dieta sopracitata.

Conclusioni

Anche se la colelitiasi viene scoperta accidentalmente, è importante correlare i sintomi clinici con gli esami radiografici ed ultrasonografici prima di iniziare il trattamento. I gatti dovrebbero essere valutati anche per malattie epatiche, intestinali e pancreatiche concomitanti. È importante il trattamento di qualsiasi forma primaria, come la colangite linfocitaria o le enteriti.

Traduzione a cura della Dr.ssa Michela Sgorbini

Ristampato, con il permesso del Feline Advisory Bureau (FAB), dalla rivista quadrimestrale FAB Journal (volume 36, autunno 1998, pag 93-95). Il Feline Advisory Bureau può essere contattato al seguente indirizzo: FAB, PO Box 6, Taeselbury, High Street, Tisbury, Wiltshire, SP3 6LD, England

Ancora più nutriente, ancora più gustoso!



IN VENDITA
ESCLUSIVAMENTE
NEI NEGOZI
PER ANIMALI

IAMS

® Una vita di benessere.

Buone notizie per il tuo gatto! Oggi Iams è più gustoso che mai, infatti le sue crocchette sono state arricchite con più carne fresca di pollo, agnello o pesce di mare. Con Iams sei sicuro di dare al tuo micio tutti i nutrienti e l'energia di cui ha bisogno per essere sempre in piena forma. Inoltre Iams contiene tutti gli acidi grassi

essenziali per garantire una pelle sana ed un pelo lucido. In più, contribuisce al buon funzionamento delle vie urinarie. Il tuo micio, gattino, adulto o anziano che sia, andrà matto per Iams!



Per ulteriori informazioni telefona a Wonderfood S.p.A.:

Numero Verde
800-801333
CHIAMATA GRATUITA

Visita il sito internet: <http://www.wonderfood.com>



CROCCHETTE: Gattini, Pollo, Agnello, Pesce di Mare, Light, Senior. **PATE:** Gattini, Pollo, Agnello, Pesce di Mare, Fegato, Tacchino, Light.

Letto per voi

La rubrica "Letto per voi" questa volta si limita a riportare un solo abstract. L'importanza della notizia (anche per il prestigio della rivista da cui proviene) è tale che avrebbe oscurato e reso inutile la presenza di qualunque altro riassunto della letteratura internazionale. Leggete con attenzione, meditate e soprattutto attenzione a gridare al lupo al lupo: limitiamoci a considerare i fatti. E complimenti al sesto autore (avete riconosciuto la nostra consigliera?) (Stefano Romagnoli).

Zanusso G., Nardelli E., Rosati A., Fabrizi G., Ferrari S., Carteri A., De Simone F., Rizzuto N. e Monaco S.: Presenza contemporanea di encefalopatia spongiforme in un uomo e nel suo gatto in Italia (Simultaneous occurrence of spongiform encephalopathy in a man and his cat in Italy). THE LANCET, vol 352, Ottobre 1998, pag 1116-1117.

Un uomo di 60 anni di età, con anamnesi alimentare normale è stato ricoverato nel novembre 1993 con sintomi di disartria, andatura tipica di atassia cerebellare, agnosia visiva e mioclonie. L'elettroencefalogramma (EEG) mostrava una diffusa attività teta-delta, e la risonanza magnetica dell'encefalo era normale. Le sue condizioni peggioravano rapidamente, e nel giro di 10 giorni non riusciva più a parlare né a seguire dei semplici comandi. L'EEG mostrava complessi trifasici periodici. Il paziente moriva agli inizi di gennaio 1994. All'epoca del primo ricovero (novembre 1993) anche il suo gatto cominciò a mostrare sintomi neurologici caratterizzati da attacchi simil-epilettici, tremori ed iperestesie. Il gatto veniva alimentato con mangime commerciale, dormiva nello stesso letto del padrone, e non risultava che avesse mai morso il suo proprietario. L'animale iniziò a presentare atassia locomotoria al treno posteriore, dopodiché peggiorò rapidamente mostrando atassia diffusa e mioclonie, fino a che fu deciso di sopprimerlo nel gennaio 1994. I cervelli dell'uomo e del gatto risultavano essere caratterizzati da identici segni di perdita neuronale corticale e cerebellare, astrocitosi, astrogliosi e spongiosi, e all'analisi Western Blot seguita da digestione con proteinasi K e deglicosilazione si evidenziavano lesioni cerebrali tipiche dei pazienti affetti dal morbo di Creutzfeldt-Jakob. Le caratteristiche cliniche della malattia come pure le alterazioni neuropatologiche nel gatto differivano da quanto riportato precedentemente in casi di encefalopatia spongiforme felina, mentre le lesioni sinaptiche riscontrate sia nell'uomo che nel suo gatto erano diverse da quelle tipiche della encefalopatia spongiforme bovina. Gli autori concludono affermando di trovarsi di fronte ad un nuovo tipo di encefalopatia spongiforme felina sostenuta da un prione diverso da quello associato all'encefalopatia spongiforme bovina di tipo 4; lo stesso agente di questa forma sporadica di morbo di Creutzfeldt-Jakob sembra essersi reso responsabile della malattia nell'uomo e nel proprio gatto. Non è possibile sapere se la malattia si è verificata nei due soggetti contemporaneamente per una coincidenza o per la presenza di una fonte di contagio comune, o se c'è stata una trasmissione orizzontale.

Patologia del coniglio e della lepre

Brescia,

6 - 13 - 20 - 27 ottobre

3 - 10 - 17 - 24 Novembre 1999

Segreteria del Corso:

Fondazione iniziative Zooprofilattiche e Zootecniche

Via A. Bianchi, 1 - 25124 Brescia

Tel. 030 223244-2422151 - Fax 030 2420569

AIVPAFE Associazione Italiana Veterinari Patologia Felina
DOMANDA di ISCRIZIONE o RINNOVO per l'anno _____
da spedire compilata a: Medicina Viva V.le dei Mille 140 43100 Parma
(anche via fax al n° 0521-29.13.14)

COGNOME E NOME _____

Domiciliato in Via _____ n° _____

CAP _____ Città _____ Prov. _____

Tel. ____/____/____ Cell. ____/____/____ Fax ____/____/____

Cod.Fisc.personale (obbligatorio) _____

E-mail (stampatello) _____@_____

dichiara di essere iscritto all'Ordine dei medici Veterinari della Provincia

☐ SOCIO EFFETTIVO *

☐ SOCIO ADERENTE *

☐ L. 150.000 non Socio AIVPA

☐ L. 100.000 Socio AIVPA (in regola con la quota associativa dell'anno in corso)

Invio la quota associativa mediante:

☐ Assegno ordinario o circolare NON TRASFERIBILE intestato a:
AIVPAFE e spedito a: Medicina Viva V.le dei Mille 140 43100 Parma

☐ Vaglia postale intestato: AIVPAFE c/o Medicina Viva V.le dei Mille 140 43100 Parma

☐ Bonifico bancario intestato a AIVPAFE c/c n. 1021 ABI 1025 CAB 12701 – Istituto San Paolo di Torino –
Ag. 1 di Parma

estratto dallo Statuto, art. 5 - possono entrare a far parte dell'Associazione come:

SOCI EFFETTIVI i Medici Veterinari Liberi Professionisti iscritti all'AIVPA e gli Universitari di nazionalità italiana che si occupano prevalentemente di patologia felina.

SOCI ADERENTI i Medici Veterinari Liberi Professionisti non iscritti all'AIVPA; i Medici Veterinari non liberi professionisti; Medici Veterinari di altre nazionalità, Laureati in Scienze affini con specifico interesse verso la patologia felina e comparata.

Legge 675/96: i dati da Lei forniti potranno essere utilizzati da Medicina Viva – Servizio Congressi srl per l'invio di materiale scientifico. In qualsiasi momento Lei potrà modificare o cancellare i Suoi dati o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a: MEDICINA VIVA, Servizio Congressi srl, Viale dei Mille 140, 43100 PARMA. Dichiaro di essere a conoscenza di quanto previsto dall'art. 10 Legge 675/96.

Data..... Firma

Norme per gli Autori

La rassegna di Medicina Felina pubblica ristampe di lavori già pubblicati sulla letteratura internazionale e lavori originali. Gli Autori interessati a pubblicare i loro manoscritti sono pregati di attenersi alle seguenti norme.

I manoscritti originali, in lingua italiana, in tre copie dovranno essere inviati all'Editor-in-chief. Il Comitato di Redazione si riserva il diritto di accettare o meno il testo, dopo averlo fatto esaminare anonimamente ai Reviewers e di apportare correzioni. Il testo verrà comunque rinviato agli Autori per la correzione delle bozze e l'approvazione finale. Gli Autori sono invitati a comunicare all'Editore qualsiasi finanziamento o sovvenzione proveniente dalla Ditta i cui prodotti sono menzionati nell'articolo o da ditte di prodotti concorrenti. Analogamente deve essere dichiarato il coinvolgimento finanziario delle Ditte i cui prodotti vengono citati nell'articolo. Gli studi sugli animali devono altresì essere condotti in rispetto delle linee guida della Comunità Europea sulla cura degli animali da laboratorio.

Preparazione dei manoscritti -

Tutti i lavori devono essere dattiloscritti, con doppia spaziatura e marginatura di 2,5 cm. Tutte le pagine dovranno essere numerate consecutivamente iniziando dalla pagina contenente il titolo e seguita, nell'ordine da: riassunto (in inglese e italiano), introduzione, materiali e metodi, risultati, discussione, ringraziamenti, bibliografia, didascalie per le figure, tavole.

Prima pagina del dattiloscritto -

Deve contenere il titolo del lavoro; i nomi degli autori e i loro titoli accademici; città, indirizzo; Università, Istituto, Clinica e Ospedale, Reparto o Divisione di appartenenza con il nome del Direttore o del Primario, eventuali ringraziamenti per sovvenzioni o altre forme di apporto finanziario e eventuale riferimento al con-

vegno durante il quale il lavoro è stato presentato. Si deve specificare nome, indirizzo e numero telefonico dell'Autore al quale devono essere inviate le bozze di stampa e gli estratti richiesti. Si devono elencare inoltre da un minimo di 3 ad un massimo di 6 parole chiave.

Riassunti - Ogni lavoro deve contenere un riassunto in italiano e uno in inglese non superiore a 150 parole ciascuno.

Bibliografia - L'elenco delle voci bibliografiche deve contenere soltanto quelle pubblicazioni che si riferiscono al testo. La bibliografia deve essere riportata, su pagine separate, alla fine del testo e dattiloscritta con doppia spaziatura. Le abbreviazioni della bibliografia che riguardano lavori pubblicati in giornali periodici devono essere conformi a quelle del Cumulative Index Medicus; i nomi dei giornali non elencati nell'Index vanno riportati per intero. Le comunicazioni personali devono essere segnalate come note a piè di pagina. Nel testo i numeri che si riferiscono alle voci bibliografiche devono essere riportati tra parentesi. Le voci bibliografiche devono essere numerate ed elencate in ordine di citazione.

Esempi:

- 1) Pavlakis G.N.: The AIDS virus: structure and function. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 1, 15-21, 1992.
- 2) Pinetti P.: Le Dermatofizie. pp. 87-93, Piccin Editore, Padova, 1977.
- 3) Wagner N.J., Wingler A.: Microsporum canis infections in the Federal Republik of Germany. In: «Medical Mycology», pp. 351-352. Ed. H.J. Presseur, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1980.

Figure e didascalie - Tutte le figure e le illustrazioni devono essere numerate in numeri arabi nell'ordine di citazione nel testo. Le didascalie devono essere brevi ma sufficienti a comprendere il significato della figura senza dover ricorrere al testo. Tutte le didascalie devono essere su pagina

separata. Le spese relative alle riproduzioni a colori saranno a carico dell'Autore.

Tabelle - Ogni tabella deve essere chiara ed esplicativa, numerata in numeri romani in ordine di citazione del testo con didascalia e deve essere inviata già dattiloscritta con doppia spaziatura e su un foglio separato.

Periodici, notizie e note - Libri di recente pubblicazione, notizie o note ritenute di interesse culturale e scientifico possono essere inviati, come indicato per i manoscritti. Tutti i libri ricevuti verranno recensiti da un membro del Comitato di Redazione o da un esperto scelto caso per caso dal Direttore. La Direzione e il Comitato di Redazione si riservano di raccogliere e pubblicare brevi notizie e avvisi.

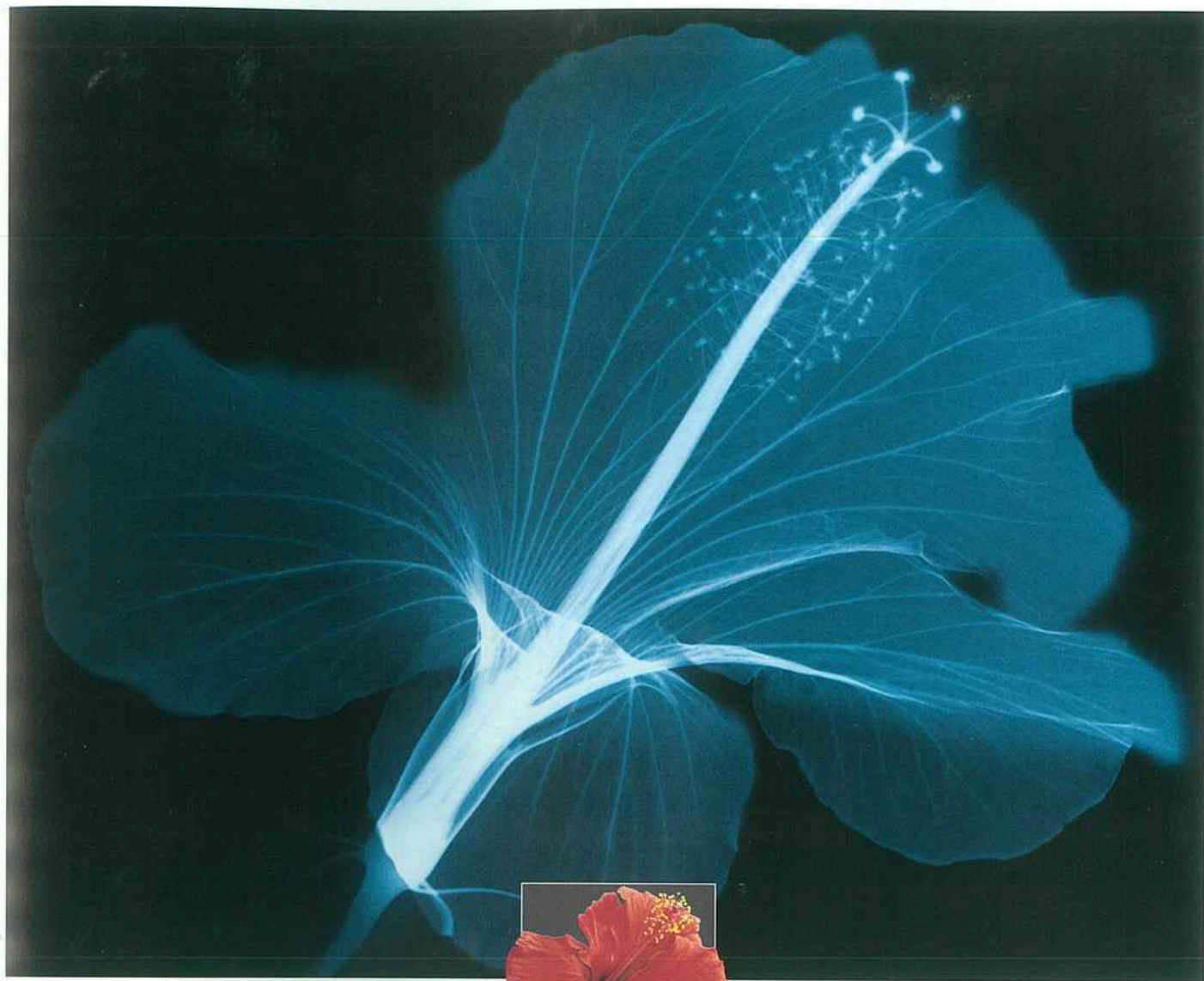
Lettere al Direttore - Lettere al Direttore relative agli articoli della Rivista o su argomenti pertinenti agli scopi culturali e scientifici della Rivista stessa, di estensione non superiore a due pagine dattiloscritte, potranno essere pubblicate con la relativa risposta.

Bozza di stampa - Le bozze di stampa verranno inviate all'autore per la revisione senza il manoscritto originale. Esse devono essere restituite alla Segreteria di redazione entro tre giorni dalla data di ricevimento.

Restituzione del manoscritto e di altro materiale - I manoscritti accettati per la pubblicazione non verranno restituiti agli autori. I libri, inviati per recensione, non verranno restituiti.

Informazioni - Segreteria di Redazione

Prof. Dott. Stefano Romagnoli
Istituto di Patologia Speciale e
Clinica Chirurgica Veterinaria
Università degli Studi di Pisa
Viale delle Piagge, 2 - 56124 Pisa
Tel. 050/570308-542331
Fax 542892
stefano@vet.unipi.it



L'armonia del contrasto.



DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

STOMORGYL®

(Spiramicina - Metronidazolo)



*La sinergia
di due principi attivi.*

*La migliore risposta
terapeutica.*

*In un'ampia gamma
di patologie.*

MAMMARIE



PROTOZOARIE



ASCESSUALI



INTESTINALI

