

Anno 5

Numero 3/4

2001

Rassegna di Medicina Felina



Associazione
Italiana
Veterinari
PAtologia
FElina

In questo numero

L'encefalopatia spongiforme felina (FSE):
Clinica e Patologia

Terapia nutrizionale e farmacologica
del gatto diabetico

Melanoma diffuso dell'iride

Organo vomeronasale e
comportamento riproduttivo
del gatto

RASSEGNA DI MEDICINA FELINA

Direttore Responsabile
Nando Quadrelli

Direttore scientifico
Grazia Guidi

Progetto Grafico

Fabrizio Calzetti

Fotocomp. impaginazione
EDITION 2001

Stampa

Litocolor S.n.c.

Pubblicità

Fabrizio Calzetti

AIVPAFE

Associazione Italiana Veterinari

Patologia Felina

affiliata a:

AIVPA

Associazione Italiana Veterinari

Piccoli Animali

ESFM

European Society of Feline Medicine

Comitato scientifico:

Alfredo Buonaccorsi

Facoltà di Medicina Veterinaria di Pisa

Maurizio Del Bue

Facoltà di Medicina Veterinaria di Parma

Franco Guarda

Facoltà di Medicina Veterinaria di Torino

Lorenzo Masetti

Facoltà di Medicina Veterinaria di Bologna

Maria Grazia Pennisi

Facoltà di Medicina Veterinaria di Messina

Stefano Romagnoli

Facoltà di Medicina Veterinaria di Padova

Giuliano Zaghini

Facoltà di Medicina Veterinaria di Bologna

Giuseppe Zannetti

Facoltà di Medicina Veterinaria di Parma

Tutti i diritti di proprietà letteraria e scientifica sono riservati.

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

Editoriale

Come cambia il mondo

Fausto Quintavalla

Pag. 3

Lavori originali

L'encefalopatia spongiforme felina (FSE):
Clinica e Patologia

M. T. Capucchio, S. Quaglia, F. Valenza

Pag. 7

Ruolo dell'immunoistochimica nella diagnosi della
Peritonite infettiva felina (FIP)

M. T. Capucchio, S. Quaglia, F. Valenza

Pag. 13

Terapia nutrizionale e farmacologica del gatto diabetico:
Vecchie e nuove classi di farmaci

Grazia Guidi, Micaela Sgorbini

Pag. 19

Organo vomeronasale e comportamento riproduttivo del
gatto

Siniscalchi M., Quaranta A.

Pag. 33

Incontinenza nel gatto:
diagnosi e terapia farmacologica

A. Bonotti, C. Rossini, G. Guidi

Pag. 39

Casi Clinici

Melanoma diffuso dell'iride

Pierluigi Dodi, Lisa Poppi

Pag. 53

Novità in libreria

Otiti nel cane e nel gatto

Rolando Arcelli e Federico Leone
Poletto Editore S.r.l.

Pag. 57

Manifestazioni

Calendario manifestazioni - 2002

Pag. 60

Giornata di studio:
Nefrologia e urologia del gatto

Pag. 62

PRESIDENTE

Fausto Quintavalla

Dipartimento Salute Animale

Università di Parma

Via Del Taglio, 8 - 43100 Parma

Tel 0521/032688

E-mail: fausto.quintavalla@unipr.it

VICE PRESIDENTE

Raffaella Bestonso

Via T. Lanza, 4 - 10095 Grugliasco (TO)

Tel. 011/787080

Fax: 011/785869

E-mail: lellabest@ciaoweb.it

SEGRETARIO

Natalia Sanna

Via G. Serra, 35 - 80132 Napoli

Tel: 081/7645695

E-mail: natalia58@interfree.it

TESORIERE

Grazia Guidi

Dipartimento di Clinica Veterinaria

Università di Pisa

Via Delle Piagge, 2 - 56100 Pisa

Tel. 050/570583/2

E-mail: guidi@vet.unipi.it

CONSIGLIERI

Margherita Calcara

Via Brigata Liguria, 22 - 36100 Vicenza

Tel. 0445/300575

Gaetano Oliva

Dipartimento Scienze Cliniche Veterinarie

Università di Napoli

Via F. Delpino, 1 - 80137 Napoli

Tel. 081/444606

E-mail: gaeoliva@unina.it

Paolo Cipollone

c/o Villa Andreina,

Via di Saponara, 701 - 00125 Acilia (RM)

Tel. 06/5214522

Pubblicazione trimestrale

Registrazione presso il Tribunale di Parma

n. 20/95 del 30/05/1995.

Tiratura 2000 copie.

Abbonamento annuo: L. 59.000

Copie arretrate, inclusa spedizione per l'Italia L. 20.000 cad.

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

COME CAMBIA IL MONDO...

Il mondo cambia. Cambiano le fisionomie delle città, in maniera più o meno cruenta, cambiano i rapporti tra gli uomini e la professione si fa sempre più "dura".

Una volta si diceva che era "duro" entrare nel mondo del lavoro, ad inserirsi tra i Colleghi già presenti sul territorio. Ora il fronte si sta spostando: si fa "duro" il rapporto con il Cliente.

Quest'ultimo è cambiato nel tempo e di conseguenza il nostro rapporto con lui.

La massa di informazioni alla quale si può attingere, le maggiori e più sofisticate tecnologie diagnostiche a nostra disposizione, hanno inevitabilmente stimolato il proprietario a richiedere sempre di più e, di conseguenza, pretendere sempre di più dal professionista.

Parallelamente si registrano con maggiore frequenza degli atteggiamenti più o meno polemici nei confronti dell'operato del sanitario che possono sfociare in diatribe medico-legali.

Episodi spiacevoli che sotto-sotto a volte vedono lo "zampino" di un collega (la "c" questa volta è minuscola) che per accaparrarsi un potenziale cliente mette in cattiva luce l'operato di un altro Collega.

È un metodo meschino che, a mio avviso, alla fine non fa altro che discreditarne l'intera categoria professionale. Scavalcando le comuni norme deontologiche, che dovrebbero essere alla base della nostra professionalità, si corre il rischio di aumentare l'astio, la diffidenza, approfondendo il solco che a volte divide i singoli professionisti che operano a pochi passi uno dall'altro.

È vero siamo in tanti e la torta è sempre la stessa. Occorre comunque a mio avviso fare un periodico bagno di umiltà. Non è forse vero che il più bravo è quello che sbaglia meno?

Fausto Quintavalla

L'ENCEFALOPATIA SPONGIFORME FELINA (FSE): CLINICA E PATOLOGIA

Maria Teresa Capucchio,
Silvia Quaglia,
Federico Valenza.

Dipartimento di Patologia Animale
Facoltà di Medicina Veterinaria
Università degli Studi di Torino

RIASSUNTO

Scopo del presente lavoro è fornire al veterinario pratico un quadro sintetico dell'encefalopatia spongiforme felina soffermandosi in particolare sul quadro clinico e sulle modalità diagnostiche.

Parole Chiave: Encefalopatia Spongiforme Felina (FSE), gatto domestico, sintomi clinici, diagnosi.

SUMMARY

The purpose of this work is to describe the clinical and pathological findings of the feline spongiform encephalopathy.

Key Words: Feline spongiform encephalopathy, domestic cat, clinical signs, diagnosis.

INTRODUZIONE

L'Encefalopatia spongiforme felina (FSE) è una malattia neuro degenerativa del gatto domestico e di alcune specie di felidi selvatici allevati in cattività, segnalata per la prima volta nel Regno Unito nel 1990 (Wyatt e coll., 1990).

Appartiene al gruppo delle encefalopatie spongiformi trasmissibili (TSE) o cosiddette malattie da prioni, gruppo di patologie neurodegenerative progressive degli animali e dell'uomo il cui prototipo è rappresentato dalla scrapie dei piccoli ruminanti nota sin dalla metà del XVIII secolo.

Scopo del presente lavoro è fornire al veterinario pratico un quadro sintetico della patologia focalizzando in particolare l'attenzione sulla sintomatologia clinica e sulle modalità diagnostiche

Sinora (luglio 2001) sono stati segnalati 92 casi di FSE di cui 88 nel Regno Unito, 1 in Irlanda del Nord, 1 in Norvegia (Bratberg et al, 1995), 1 nel Liechtenstein e recentemente 1 in Svizzera presumibilmente attribuibili al consumo di pet-food prodotti con scarti della macellazione di animali (ruminanti) infetti da TSE (tab. 1).



Tabella 1

Numero di casi di FSE segnalati nei gatti domestici, nel Regno Unito, distribuiti per anno

ANNO	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
CASI	12	12	10	11	16	8	6	6	4	2	1

L'osservazione di reperti istopatologici simili a quelli di altre TSE sin dall'inizio ha fatto sospettare che i bovini o gli ovini potessero essere la fonte di trasmissione della patologia ai felini: i gatti avrebbero dunque contratto la FSE alimentandosi con frattaglie e/o cibi in scatola provenienti da animali infetti da scrapie o BSE. Il profilo istolesivo, valutato negli encefali dei gatti domestici affetti da FSE ha dimostrato una notevole uniformità della patologia, risultato che suggerisce l'esistenza di un unico ceppo di agente infettante.

La trasmissione della FSE al topo ha poi dimostrato l'uniformità del fenotipo (sintomi nervosi, tempo di incubazione e profilo istolesivo degli encefali esaminati) e la sua analogia con la BSE costituendo una prova a conferma che probabilmente la FSE e la BSE hanno un'origine comune e cioè che la prima deriva dalla seconda.

In Italia nel 1998 (Zanusso et al., 1998) è stato descritto un caso di FSE in un gatto il cui proprietario era deceduto per Creutzfeldt Jakob Disease.

L'encefalo del gatto presentava vacuolizzazioni nei neuroni corticali e focolai di gliosi in sede corticale profonda e cerebellare. Il western-blot e la valutazione del profilo istolesivo hanno messo in evidenza la presenza di una forma di PrP atipica diversa da quella identificabile nella BSE sia nel proprietario sia nell'animale. Anche la sintomatologia clinica nel gatto era diversa da quella osservata nei casi di FSE del Regno Unito. L'ipotesi formulata dagli Autori è stata quella di una nuova forma di FSE forse trasmessa orizzontalmente tra proprietario e animale o contratta da una fonte comune non identificata o contratta in contemporanea per

una semplice casualità temporale.

Encefalopatie spongiformi con caratteristiche analoghe a quella del gatto sono state segnalate anche in 5 specie diverse di felidi selvatici in cattività: il

puma (*Felis concolor*) (Willoughby K. et al, 1992), il ghepardo (*Acinonyx jubatus*) (Peet e Curran, 1992, Kirkwood e Cunningham, 1994), l'ocelot (*Felis pardalis*), la tigre (*Felis tigris*) e il leone (*Panthera leo*) (OIE, 2001).

Anche la loro infezione è presumibilmente da attribuire al consumo di carcasse bovine infette ritenute non idonee per l'uomo. E' comunque ancora da chiarire, in alcuni di questi casi osservati, se l'unica via di contagio sia stata quella orale o se il contatto con ferite o abrasioni cutanee può, analogamente al Kuru, essere stato un altro possibile momento di infezione (Willoughby et al, 1992).

QUADRO CLINICO

Gli animali colpiti sono adulti di età compresa fra i 4 e i 12 anni, sono per lo più maschi, di razza europea comune. L'età adulta lascia presupporre un periodo di incubazione piuttosto lungo analogamente alle altre TSE (Wyatt et al, 1991)

L'insorgenza della sintomatologia è graduale e i sintomi clinici si protraggono per un tempo variabile da 3 a 5 mesi, oltre il quale gli animali colpiti vengono generalmente sottoposti ad eutanasia.

I primi sintomi osservabili consistono in modificazioni comportamentali quali improvvisa aggressività o timidezza, apprensione e scarsa reazione agli stimoli. Altri segni precoci possono essere rappresentati da ipersalivazione, polifagia e polidipsia.

L'animale presenta spesso il pelo arruffato, sporco e poco curato o una abnorme tendenza al leccamento. Frequenti sono anche i tremori muscolari, la midriasi e il digrignamento dei denti. Gradualmente insorgono poi problemi di

deambulazione con andatura a canguro, barcollamento, movimenti in circolo e pedalamento. Con il passare del tempo subentrano atassia, per lo più a carico degli arti posteriori, dismetria, ipermetria e iperestesia di diverso grado.

La gravità dei sintomi neurologici, dapprima di origine cerebellare, poi legati ad un coinvolgimento corticale sempre maggiore, nonostante le buone condizioni generali osservate in tutti i soggetti, rende inevitabile l'eutanasia (Wyatt et al, 1991; Leggett et al, 1990; Kirkwood e Cunningham, 1994).

Infatti ogni tentativo terapeutico come la somministrazione di vitamina B, cortisonici o antibiotici non attenua la sintomatologia clinica

DIAGNOSI

Come per tutte le TSE la conferma diagnostica è solo post-mortale, mediante l'esame istopatologico del sistema nervoso centrale.

Macroscopicamente non si osservano elementi significativi.

L'esame istopatologico consente di osservare lesioni analoghe a quelle delle altre TSE. Le vacuolizzazioni della sostanza grigia sono il reperto più caratteristico. Possono essere estese a tutto il nevrasse, anche se alcune aree risultano coinvolte in misura più marcata e precisamente il corpo genicolato mediale del mesencefalo, il talamo, il corpo striato (Wyatt et al., 1991) e il midollo allungato (Leggett et al, 1990). Talora sono coinvolte anche la corteccia cerebrale (soprattutto gli strati profondi e il lobo frontale) e quella cerebellare (Wyatt et al. 1991). Le lesioni spongiformi interessano il neuropilo (piccole aree chiare prive di contenuto strutturato) e i pericari neuronali. I vacuoli neuronali, unici o multipli, sono più frequenti in alcuni nuclei encefalici e precisamente a livello di nucleo del rafe, nucleo dorsale del vago e formazione reticolare del bulbo, nucleo rosso mesencefalico e altri nuclei minori localizzati vicino all'acquedotto di Silvio (Wyatt et al, 1991; Leggett et al 1990).

Raramente sono presenti altre lesioni degenerative dei neuroni.

A livello di midollo spinale la spongiosi neuronale è più rara.

La sostanza bianca è talora convolta, per lo più a livello di midollo allungato con la presenza di vacuolizzazioni diffuse e degenerazione assonale soprattutto nel tratto piramidale (Wyatt et al, 1991).

Sono costantemente presenti l'astrocitosi e l'astrogliosi, associate spesso ad un aumento della microglia (bulbo) (Wyatt et al. 1991). Sempre assente ogni risposta infiammatoria, come pure non sono normalmente osservati gli accumuli di amiloide.

A conferma dell'istologia devono essere eseguite ulteriori indagini più specifiche quali:

1) l'evidenziazione della PrPSc mediante tecniche immunoistochimiche o immunologiche (western-blot);

2) l'identificazione delle SAF mediante osservazione al microscopio elettronico di campioni di tessuto encefalico purificati con una serie di centrifugazioni.

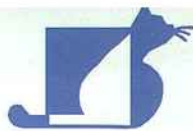
L'inoculazione in animali di laboratorio rappresenta poi, anche per la FSE, la prova diagnostica di sicura conferma.

Il quadro sintomatologico caratteristico della FSE può essere imputabile a numerose altre patologie a decorso subacuto-cronico.

Numerose forme infiammatorie (virali, batteriche o parassitarie) a localizzazione encefalica (FIV, FeLV, FIP, Coronavirus, Rabdovirus, Toxoplasmosi) o patologie neurodegenerative metaboliche su base tossica (encefalopatie epatiche, avvelenamento da piombo) o carenziale (avitaminosi B) o neoplasie cerebrali potrebbero essere parzialmente confuse con la FSE. L'assenza di anticorpi circolanti, di alterazioni del liquido cefalo-rachidiano e la normalità del quadro enzimatico umorale escludono comunque la maggior parte delle patologie sopraindicate e rendono dunque obbligatorio l'esame anatomo-istopatologico del SNC.

CONCLUSIONI

La FSE rappresenta una patologia di notevole importanza nella diagnostica differenziale delle forme neurologiche del gatto. Nonostante



non sia ancora possibile trarre delle conclusioni definitive circa la sua origine, rappresenta sicuramente un esempio di superamento della barriera di specie da parte della BSE.

Sebbene siano scarse le segnalazioni di questa malattia al di fuori del Regno Unito (Irlanda, Norvegia Liechtenstein e Svizzera) non possiamo escludere a priori la sua presenza in altri Paesi, soprattutto se consideriamo come elementi predisponenti la presenza della BSE nei bovini, l'uso di frattaglie di ruminante per l'alimentazione dei felidi o forse anche la somministrazione di mangimi in scatola prodotti con scarti bovini di origine non ben definita. Sicuramente comunque la FSE non diventerà mai una vera epidemia come la BSE poiché i felidi sono in tal caso ospiti a fondo cieco. La sua identificazione è comunque importante nell'ambito dell'attività di sorveglianza sulle TSE poiché potrebbe essere correlata con la presenza della BSE nel patrimonio bovino. Relativamente all'Italia sinora non è possibile affermare con sicurezza di non avere la FSE, poiché oltre ad avere numerosissimi gatti randagi nei quali è molto difficile riuscire a diagnosticare una patologia neurologica, negli stessi gatti d'appartamento la diagnosi della FSE richiede stretta collaborazione tra veterinari clinici e anatomo-patologi che, anche se non sempre è possibile, sarebbe decisamente auspicabile.

BIBLIOGRAFIA

1. Bratberg B, Ueland K., Wells G.A.H.: Feline spongiform encephalopathy in a cat in Norway. *Vet Rec*, 136 (17) 444, 1995.
2. Cadore J.L.: L'encéphalopathie spongiforme du chat. *Le Point Vet.*, Vol 28 (179) 49, 1996.
3. Fraser H., Pearson G.R., McConnell I., Bruce M.E., Wyatt J.M., Gruffydd-Jones T.J.: Transmission of feline spongiform encephalopathy to mice, *Vet Rec*, 134: 449, 1994.
4. Gibbs C.J., Gaidusek D.C.: Experimental subacute spongiform virus encephalopathies in primates and other laboratory animals. *Science*, 182: 67, 1973.
5. Kirkwood J.K. e Cunningham A.A.: Epidemiological observations on spongiform encephalopathy in captive wild animals in the British Isles. *Vet Rec*, 135: 296-303, 1994.
6. Lasmézaz C.I., Deslys J.P., Robain O., Jaegly A., Beringue V., Peyrin J.M., Fournier J.G., Hauw J.J., Rosier J., Dormont D.: Transmission of the BSE agent to mice in the absence of detectable abnormal prion protein. *Science*, 275: 402-405, 1997.
7. Leggett M.M., Dukes J., Pirie H.M.: A spongiform encephalopathy in a cat. *Vet Rec*, 127: 586-588, 1990.
8. Meldrum K.C.; citato in News and Reports- Animal health- Investigations begins into a cat encephalopathy case. *Vet. Rec*, 126: 492, 1990.
9. O.I.E.: Encéphalopathie spongiforme bovine: une mise à jour des connaissances. *Rev. sci. Tech. Off. Int.Epiz.*, 15 (3): 1119-1153, 1996.
10. Pearson G.R., Wyatt J.M., Gruffydd-Jones T.J., Hope J., Chong A., Higgins R.J., Scott A.C., Wells G.A.H.: Feline spongiform encephalopathy: fibril and PrP studies. *Vet Rec*, 131: 307-310, 1992.
11. Peet R.L., Curran J.M.: Spongiform encephalopathy in an imported cheetach (*Acinonyx jubatus*). *Australian Vet. Journal*, 69: 171, 1992.
12. Willoughby K., Kelly D.F., Lyon D.G., Wells G.A.H.: Spongiform Encephalopathy in a captive puma (*Felis concolor*). *Vet Rec*, 131: 431-434, 1992.
13. Wyatt J.M., Pearson G.R., Smerdon T., Gruffydd Jones T.J., Wells G.A.H.: Spongiform encephalopathy in a cat. *Vet Rec*, 126 (20): 513, 1990.
14. Wyatt J.M., Pearson G.R., Smerdon T.N., Gruffydd Jones T.J., Wells G.A.H., Wilesmith J.W.: Naturally occurring scrapie-like spongiform encephalopathy in five domestic cats. *Vet Rec*, 129: 233-236, 1991.
15. Zanusso G, Nardelli E, Rosati A, Fabrizi G, Ferrari S, Carteri A, De Simone F, Rizzuto N, Monaco S.: Simultaneous occurrence of spongiform encephalopathy in a man and his cat in Italy. *Lancet*. 352 (9134):1116-7, 1998.

MODALITÀ PRATICHE PER L'INVIO DEI CAMPIONI

La diagnosi della FSE richiede l'esame istopatologico del sistema nervoso centrale e primariamente dell'encefalo. Trattandosi di una patologia degenerativa il materiale da esaminare deve essere il più fresco possibile, poiché i fenomeni autolitici potrebbero rendere difficoltosa la valutazione dei reperti istologici.

Pertanto è necessario:

- inviare l'animale in toto (se è più semplice), meglio se in condizioni di refrigerazione (0-4°C) entro 24 ore dalla morte;
- prelevare l'encefalo immediatamente dopo la morte dell'animale o nel giro di poche ore, e fissarlo in formalina al 4%.

L'encefalo può essere prelevato servendosi di opportuni seghetti elettrici oscillanti o mediante pinze ossivore ed eventualmente martello e scalpello. Le linee di taglio per il prelievo sono indicate nella figura allegata.

L'encefalo deve essere posto nel fissativo (sufficiente a ricoprirlo abbondantemente) in contenitori (meglio se ermetici) tali che evitino la sua compressione e abbiano un'apertura sufficiente da permetterne l'allontanamento, una volta fissato, senza lederlo.

L'encefalo può restare in formalina senza modificare la sua struttura per tempi molto lunghi (anni), pertanto può essere inviato singolarmente o con altri campioni.

L'invio può essere effettuato tramite corriere o posta routinaria.

È sempre necessario che il campione sia accompagnato dalla scheda anamnestica debitamente compilata.

L'indirizzo a cui deve pervenire il materiale è il seguente:

Dr.sse Capucchio M. Teresa o Catalano Deborah

Dipartimento di Patologia Animale

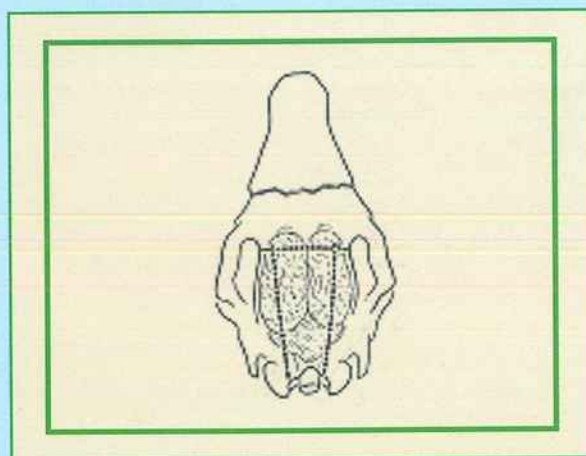
Facoltà di Medicina Veterinaria

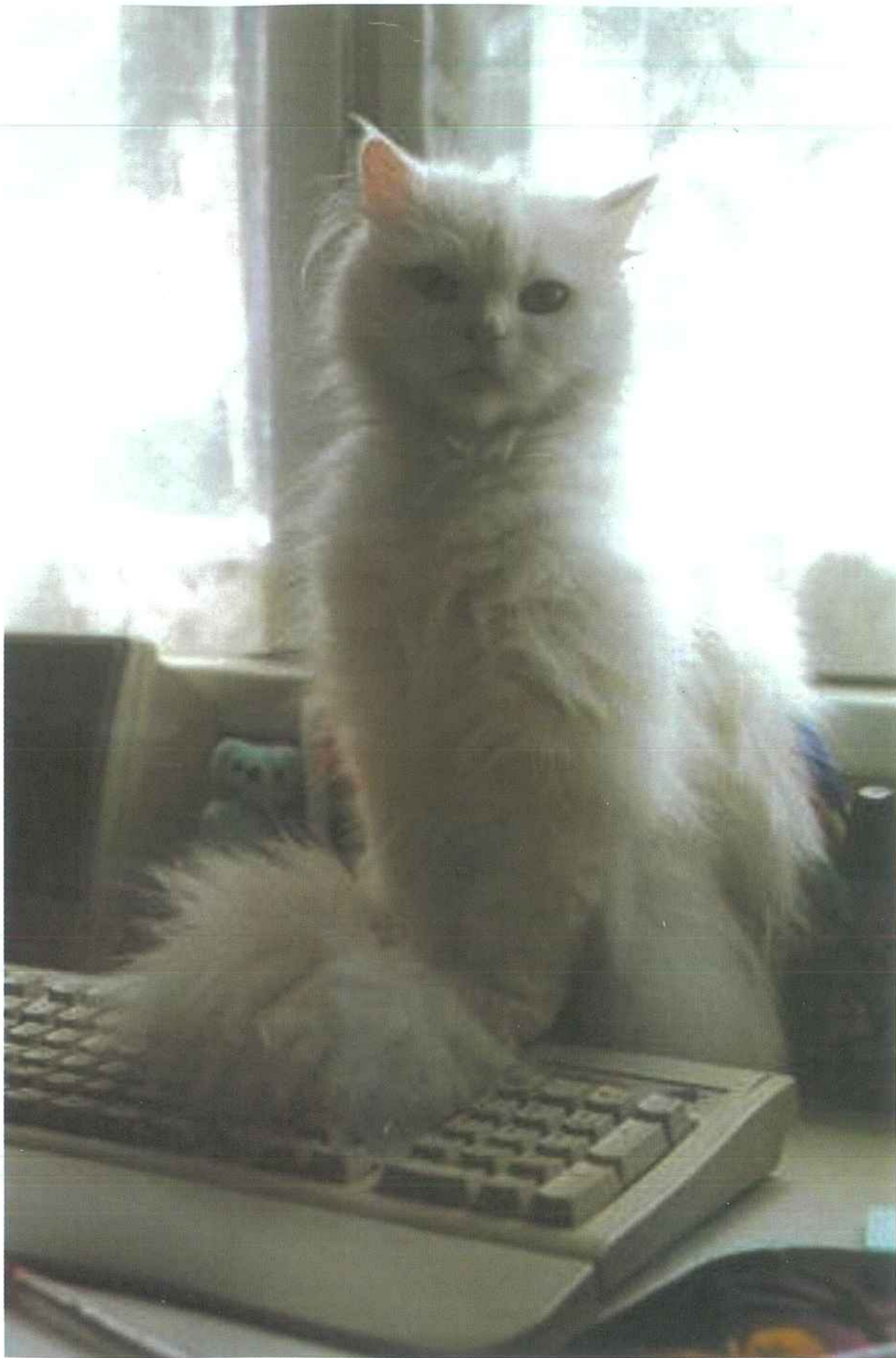
Università degli Studi di Torino

Via Leonardo Da Vinci, 44

10095 Grugliasco (TO)

L'esito dell'esame istopatologico e di eventuali ricerche immunologiche sarà fornito gratuitamente, per posta o per e-mail in base alla scelta del veterinario.





RUOLO DELLA IMMUNO- ISTOCHEMICA NELLA DIAGNOSI DELLA PERITONITE INFETTIVA FELINA (FIP)

Maria Teresa Capucchio,
Silvia Quaglia,
Federico Valenza.

Dipartimento di Patologia Animale
Facoltà di Medicina Veterinaria
Università degli Studi di Torino

Riassunto

La peritonite infettiva (FIP) è una vasculite immunomediata del gatto sostenuta da un Coronavirus che colpisce in particolare il fegato, i reni, gli occhi e il sistema nervoso centrale. Scopo del presente lavoro è stato valutare, mediante tecniche immunoistochimiche, l'effettiva presenza del virus della FIP nell'encefalo e in alcuni organi bersaglio di 29 gatti domestici nei quali la FIP rientrava nelle possibili diagnosi cliniche o anatomo-patologiche.

Parole chiave: gatto, peritonite infettiva, immunoistochimica

Summary

The feline infectious peritonitis (FIP) is an immune mediated vasculitis involving the liver, kidneys, eyes and central nervous system especially, caused by a Coronavirus. The aim of this study is to evaluate the presence of the FIP virus antigen in paraffin embedded tissues collected from 29 cats with clinical and /or anatomopathological changes indicative of FIP, by means immunohistochemical techniques.

Key words: cat, feline infectious peritonitis, immunohistochemistry.

Introduzione

La peritonite infettiva felina (FIP) è una malattia provocata da un Coronavirus che colpisce i felini domestici (Pedersen, 1998) e selvatici (Colby e Low, 1970, Fowler, comunicazione personale, 1978, Poelma, 1974, Theobald, 1978 e Sallés et al., 1998).

È una vasculite immunomediata, che clinicamente si può presentare in due forme: una forma essudativa e una forma secca o granulomatosa (Bo e Baroni, 1999; Pedersen, 1995).

La prima forma è caratterizzata dalla presenza di liquido ascitico nella cavità addominale associato o meno a peritonite, talvolta da pleurite e pericardite essudativa.

La forma secca o non essudativa è una forma cronica, con andamento subclinico spesso



caratterizzata da segni clinici aspecifici (Bandeccchi e Guidi, 1999) o talora diagnosticabile esclusivamente a seguito del coinvolgimento oculare e/o nervoso (Foley et al, 1998; Kline et al., 1994).

Anatomo-patologicamente è una polisierosite che provoca lesioni nodulari di dimensioni variabili in numerosi organi, ma in particolare a livello di fegato, rene, pancreas, linfonodi meseraici, omento e polmoni (Wolfe e Griesemer, 1966; Montali e Strandberg, 1972; Kipar et al., 1999). Non raro è il coinvolgimento dell'occhio e del sistema nervoso centrale ove in particolare è osservabile una leptomeningite piogranulomatosa associata a corioideite, endometrite ed encefalomyelite soprattutto a livello delle superfici interne ed esterne dell'encefalo con, solo secondariamente, estensione della flogosi al neuroparenchima (Slauson e Finn, 1972).

L'esame anatomo - patologico e l'esame istologico degli organi con lesioni consentono per-

tanto di rilevare reperti piuttosto significativi anche se talora la presenza di focolai infiltrativi non molto intensi o limitati a pochi distretti non è sufficiente per emettere una diagnosi definitiva.

La dimostrazione immunoistochimica dell'antigene della FIP su sezioni istologiche incluse in paraffina, rappresenta pertanto un valido aiuto, come già evidenziato da alcuni autori (Tammer et al., 1995).

Lo scopo del presente lavoro è stato valutare, mediante indagine immunoistochimica, l'effettiva presenza del virus della FIP nell'encefalo e in alcuni organi bersaglio di 29 gatti domestici nei quali la FIP rientrava nelle possibili diagnosi o per un riscontro di positività sierologiche o per la sintomatologia piuttosto specifica o per i reperti anatomo - istopatologici osservati.

Materiali e metodi

Nell'ambito di questa indagine sono stati presi in considerazione 29 gatti osservati presso la

Sezione di Anatomia Patologica dell'Università di Torino durante gli anni 1993 - 2000.

Gli animali presi in considerazione, sono stati scelti in base a diversi elementi ovvero positività sierologiche (13.8%), sintomatologia clinica in particolare di tipo neurologico (48.8%) o oculare (27.6%) e reperti anatomo - patologici.

Si tratta di 23 gatti di razza Europea comune, 4 Persiani, 1 Siamese ed 1 Certosino; 15 maschi e 14 femmine di età compresa tra 2 mesi e 19 anni. L'esame necroscopico

Principali lesioni anatomo-istopatologiche osservate

SEDE	LESIONI	%
FEGATO	Periepatite fibrinosa Noduli biancastri (focolai necrotico proliferativi)	41.4%
RENE	Noduli lardacei prevalentemente corticali Glomerulonefrite granulomatosa	37.9%
ENCEFALO	Flogosi fibrin-purulenta e non purulenta sop. periventricolare, meningea e plesso-corioidea. Infrequente flogosi nel parenchima (perivascolare)	37.9%
VERSAMENTO SIERO FIBRINOSO O FIBRIN-PURULENTO	addominale	27.6%
	toracico	17.2%
MILZA	Noduli lardacei Perisplenite fibrinosa	13.8%
POLMONI	Noduli necrotico-purulenti Pleurite fibrinosa	13.8%
NEOFORMAZIONI	Masse simil-neoplastiche soprattutto a livello di fegato e linfonodi meseraici	13.8%
LINFONODI MESERAICI	Noduli necrotico-purulenti	10.3%
CUORE	Pericardite fibrinosa	10.3%
INTESTINO	Ispessimento diffuso della parete e flogosi granulomatosa	6.9%

degli animali è stato effettuato presso la suddetta Sezione, previa raccolta dei dati anamnestici, clinici e sierologici eventualmente eseguiti dai medici veterinari curanti. Di ciascun animale sono stati prelevati l'encefalo, il cuore, i polmoni, il fegato, il rene, la milza e i linfonodi meseraici. Tali organi sono stati immediatamente fissati in formalina tamponata al 10%, inclusi in paraffina e sezionati al microtomo ottenendo sezioni istologiche dello spessore di 5 micron. Da ogni organo sono state allestite due

sezioni, una colorata con Ematossilina - Eosina, l'altra utilizzata per l'esecuzione della reazione immunoistochimica. L'esame immunoistochimico è stato effettuato mediante l'impiego, come siero primario, di un anticorpo monoclonale diretto contro il virus della FIP (E1E1G11) gentilmente donatoci dal Prof. S. Paltrinieri dell'Istituto di Patologia Generale Veterinaria di Milano e prodotto dal Prof. N.C. Pedersen dell'Università di Davis, University of California, U.S.A. Il rilievo del legame antigene

- anticorpo è stato possibile per mezzo di un kit disponibile in commercio (Vectastain Elite, Vector Laboratories inc. CA, U.S.A.) che utilizza il metodo ABC. La reazione è stata evidenziata servendosi della diaminobenzidina come substrato cromogeno.

Risultati

Le principali lesioni anatomo - istopatologiche riscontrate sono descritte nella tabella 1.

Il fegato è risultato l'organo più colpito; infatti il 41,1% dei soggetti presentava periepatite fibrinosa e noduli biancastri corrispondenti, istologicamente, a focolai necrotici proliferativi. Nel 37,9% dei gatti sono stati osservati noduli lardacei soprattutto a livello della corticale del rene e/o glomerulonefrite granulomatosa. Nel 37,9% dei soggetti sono state rilevate lesioni a sede encefalica rappresentate da flogosi fibrinopurulenta e non purulenta a sede periventricolare, meningea, plesso - corioidea e talvolta periva-

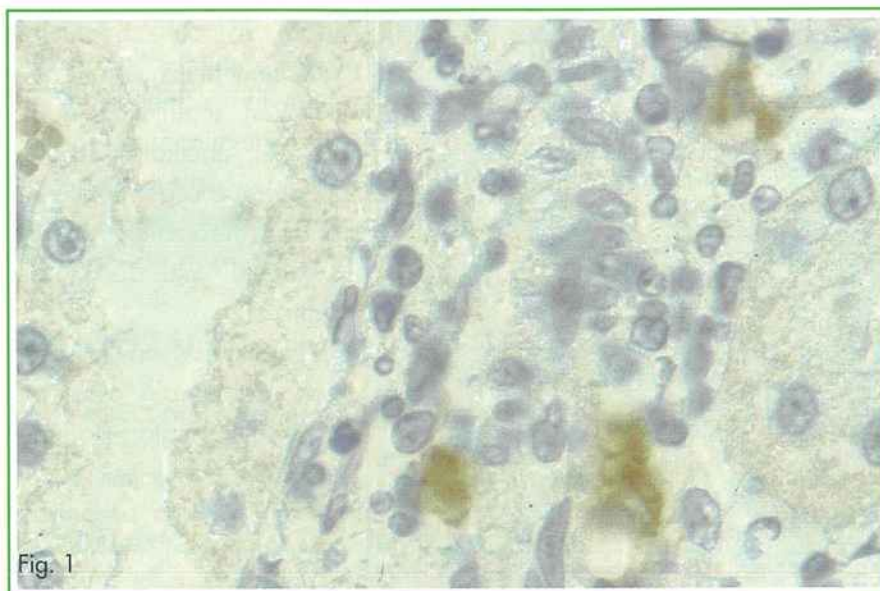


Fig. 1

Rene. Focolai di positività citoplasmatica negli elementi infiammatori intertubulari di un nodulo granulomatoso a sede subcorticale (immunoistochimica per FIPV; Mab:1:10000; metodo ABC, controcolorazione con ematossilina, 400x)

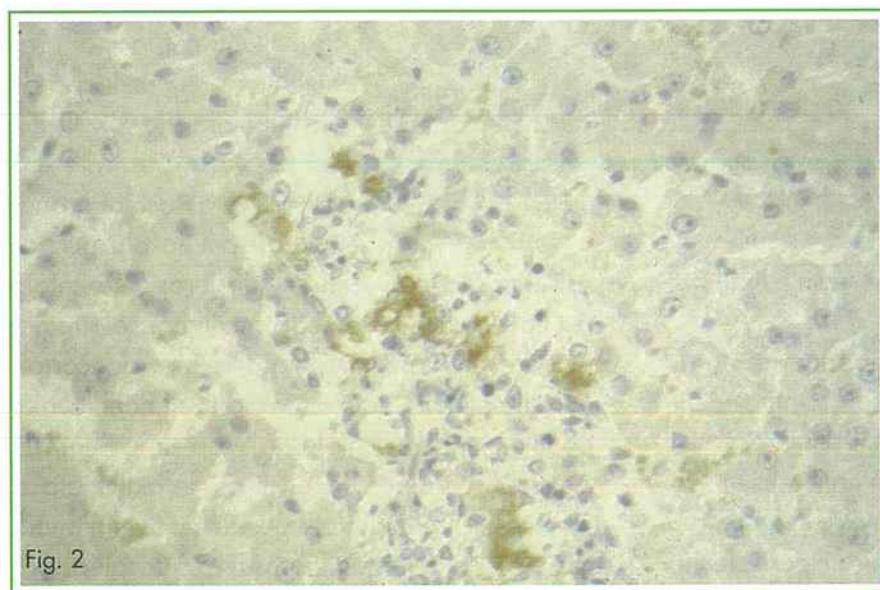


Fig. 2

Fegato. Positività citoplasmatiche negli elementi infiammatori di un focolaio granulomatoso perivascolare (immunoistochimica per FIPV; Mab:1:10000; metodo ABC, controcolorazione con ematossilina, 400x).

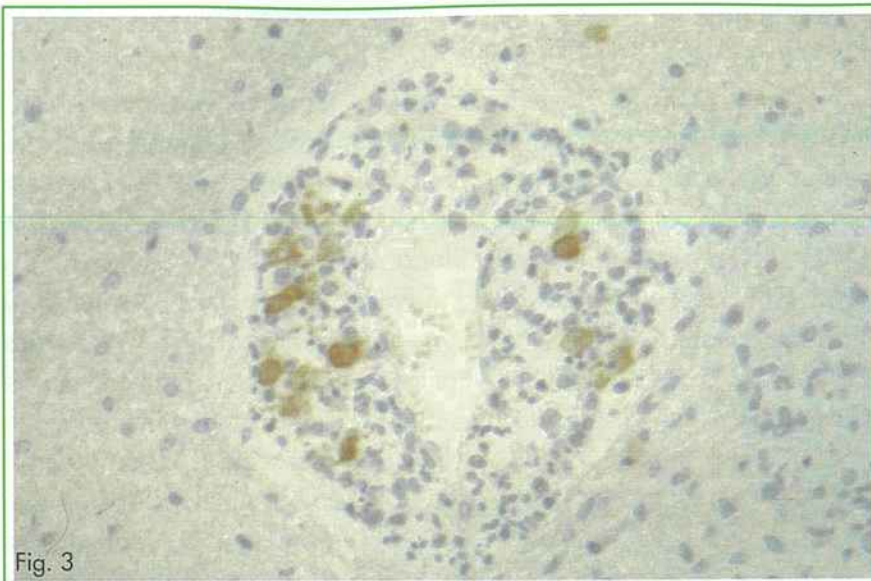


Fig. 3

Encefalo: emisferi cerebrali. Focolai di positività citoplasmatica negli elementi infiammatori di un manicotto perivascolare (immunoistochimica per FIPV; Mab:1:10000; metodo ABC, controcolorazione con ematossilina, 400x).

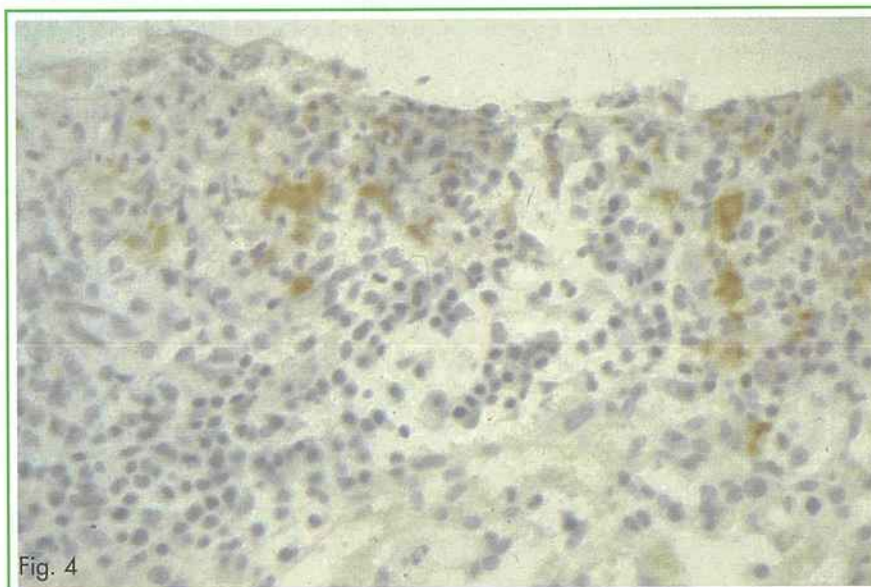


Fig. 4

Polmone. Positività citoplasmatiche nelle cellule infiammatorie di un focolaio granulomatoso subpleurico (immunoistochimica per FIPV; Mab:1:10000; metodo ABC, controcolorazione con ematossilina, 400x).

scolare, soprattutto intorno ai vasi sanguigni submeningei o subventricolari.

Versamenti sierofibrinosi o fibrinpurulenti, a livello addominale o toracico, sono stati evidenziati rispettivamente del 27,6% e del 17,2% dei casi; mentre il 6,9% degli animali presentava versamento in entrambe le cavità. Nel 13,8% degli animali sono stati riscontrati perisplenite fibrinosa, noduli lardacei a livello splenico, noduli necroticopurulenti a livello polmonare e pleuriti fibrinose. In alcuni casi sono poi stati

osservati masse similneoplastiche a carico di fegato e linfonodi meseraici, pericardite fibrinosa e noduli necroticopurulenti a livello di linfonodi meseraici.

Attraverso l'utilizzo della tecnica immunoistochimica è stato possibile diagnosticare la FIP in 13 casi su 29(44,8%). Dal nostro studio è emerso che l'organo in cui si localizza più frequentemente il virus è il rene (69,2%), seguito da fegato (46,2%), encefalo (38,5%), polmone, cuore, milza e linfonodi meseraici, positivi solamente nel 15,4% dei gatti.

La positività, in accordo con quanto già osservato da altri ricercatori (Tammer et al., 1995; Kipar et al., 1998), è stata riscontrata soprattutto a livello di elementi istiocito - macrofagici.

Nel rene sono risultati positivi soprattutto i macrofagi situati nei focolai granulomatosi e quelli a sede peritubulare (fig.1).

Nel fegato la positività era circoscritta ai focolai granulomatosi per lo più periva-

sali (fig.2) e agli infiltrati subsierosi. L'encefalo risultava positivo in sede meningeale e submeningeale, perivascolare (fig.3) e plesso - corioideale. Il polmone era positivo a livello dei focolai nodulari peribronchiolari o subpleurici (fig.4). A livello cardiaco la positività era limitata a rare cellule dell'infiltrato pericardico. I linfonodi meseraici manifestavano positività focali disposte esternamente ai centri germinativi; mentre, nella milza, l'antigene virale veniva evidenziato soprattutto nelle cellule del sistema reticoloen-

doteliale (SRE).

Conclusioni

In base ai dati ottenuti si può verosimilmente concludere che la diagnosi di FIP è spesso problematica e che la sierologia e i dati clinici, non sono sempre sufficienti per emettere una diagnosi certa.

Pertanto un valido supporto può essere fornito dall'impiego dell'indagine immunoistochimica, grazie alla quale si evidenzia la presenza del virus della FIP anche quando i reperti istopatologici non appaiono specifici. Tale tecnica permette, inoltre, di stabilire la precisa localizzazione antigenica e di valutare, in questo modo, i tipi cellulari coinvolti nel processo infiammatorio virus - indotto. La sua applicazione resta, però, ancora limitata alla ricerca piuttosto che alla diagnosi di routine.

BIBLIOGRAFIA

1. BANDECCHI P., GUIDI G.:
La peritonite infettiva felina (FIP).
Obiettivi & Documenti Veterinari n. 2: 5 - 14, 1999.
2. BO S., BARONI M.:
Il virus della peritonite infettiva: caratteristiche cliniche ed approccio diagnostico. Il Progresso Veterinario 22: 1126 - 1133, 1999.
3. COLBY E.D., LOW F.J.:
Feline infectious peritonitis, Veterinary medicine/ small animal clinic: 783 - 786, 1970.
4. ELOIT M.:
La Pèritonite Infectieuse Feline. Recueil de Médecine Vétérinaire Spécial Maladies Infectieuses des carnivores, 170, (10 / 12), 701 - 709, 1994.
5. FOLEY J. E., LAPOINTE J - M, KOBLIK P., POLAND A., PEDERSEN N. C.:
Diagnostic Features of Clinical Neurologic Feline Infectious Peritonitis, J. Vet. Intern. Med., 12: 415 - 423, 1998.
6. KIPAR A., BELLMANN S., KREMENDAHL J., KOHLER K., REINACHER M.:
Cellular composition, coronavirus antigen expression and production of specific antibodies in lesions in feline infectious peritonitis, Veterinary Immunology and Immunopathology, 6036: 1-15, 1998.
7. KIPAR A., KOEHLER K., BELLMAN S., REINACHER M.:
Feline infectious peritonitis presenting as a tumor in the abdominal cavity. Veterinary Record, 144: 118 - 122, 1999.
8. KLINE K. L., JOSEPH R. J., AVERILL D. R.:
Feline Infectious Peritonitis with Neurologic Involvement: Clinical and Pathological Findings in 24 cats. Journal of the American Animal Hospital Association, 30: 111 - 118, 1994.
9. MONTALI R. J., STRANDBERG J. D.:
Extraperitoneal Lesions in Feline Infectious Peritonitis. Vet. Pathol., 9: 109 - 121, 1972.
10. PEDERSEN N.C.:
An overview of feline enteric Coronavirus and infectious peritonitis virus infections. Feline Practice, 23 (3);7-20, 1995
11. PEDERSEN N. C.:
Origine e prevenzione della peritonite felina infettiva. Waltham Focus, 8 (1): 17- 19, 1998.
12. PFEIFER M. L., EVERMANN J.F., ROELKE M. E., GALINA A. M., OTTMECKEIMAN A. J.:
Feline Infectious Peritonitis in a captive cheetah. J. A. M. Vet. Med. Assoc., 183 (11): 1317 - 1319, 1983.
13. POELMA F. G., PETERS J. C., MIEG W. H. M. et al.:
Infektiöse peritonitis bei karakal (felis caracal). Ekrank Zoot. 13th Int. Symp. Helsinki, 249 - 253, 1974.
14. SALLES C. J., DOMINGO M., HERRAEZ P., FERNANDEZ A., SEGALÉS J., FERNANDEZ J.:
Feline infectious peritonitis in servals (Felis serval). Veterinary Record, 143: 535 - 536, 1998.
15. SLAUSON D.O., FINN J.P.:
Meningoencephalitis and Panophthalmitis in Feline Infectious Peritonitis, J. A. M. Vet. Med. Assoc., 160 (5): 729 - 734, 1972.
16. TAMMER R., EVENSEN O., LUTZ H., REINACHER M.:
Immunohistological demonstration of feline infectious peritonitis virus antigen in paraffin - embedded tissues using feline ascites or murine monoclonal antibodies. Veterinary and Immunopathology, 49: 177-182, 1995.
17. THEOBALD J.:
In Fowler M. E.: Zoo and Wild Anim. Med. Saunders Philadelphia, 650 - 657, 1978.
18. WOLFE L. G., GRIESEMER R. A.:
Feline Infectious Peritonitis. Path. Vet. 3: 255 - 270, 1966.

CANINSULIN®



La prima insulina per cani e gatti

- particolarmente adatta per gatti e cani, anche di piccola taglia
- concentrata a 40 U.I./ml, pronta per l'uso
- risposta rapida e duratura con un'unica iniezione giornaliera
- in pratiche confezioni da:
 - 1 flacone da 2,5 ml + 10 siringhe da 40 U.I.
 - 10 flaconi da 2,5 ml + 50 siringhe da 40 U.I.



intervet

TERAPIA NUTRIZIONALE E FARMACOLOGICA DEL GATTO DIABETICO: VECCHIE E NUOVE CLASSI DI FARMACI

Grazia Guidi*

Micaela Sgorbini**

(*) Dipartimento di Clinica Veterinaria - Università di Pisa

(**) Libero professionista

Il Diabete Melito DM è una sindrome dismetabolica piuttosto comune nel gatto caratterizzata dalla carenza assoluta o relativa di insulina. Il DM si differenzia in diabete di tipo I o insulino dipendente e diabete di tipo II o insulino indipendente.

Il DM tipo II costituisce il 30-50% delle forme diagnosticate nel gatto, ha una eziologia multifattoriale ma alcuni fattori, tra cui l'obesità, la predisposizione genetica (non ancora accertato nel gatto) e l'amiloidosi degli isolotti pancreatici giocano un ruolo fondamentale.

Nei soggetti con diabete di tipo II si riconoscono due difetti fisiopatologici di base: una ridotta secrezione insulinica da parte della cellula beta ed una resistenza insulinica a livello degli organi bersaglio. Il trattamento del DM ha lo scopo di eliminare i segni clinici (PU/PD, perdita di peso) che sono una diretta conseguenza dell'iperglicemia e della glicosuria e ritardare la comparsa delle complicazioni croniche.

Per ottenere questi risultati bisogna correggere l'alimentazione, regolare l'attività fisica, attuare una terapia farmacologica o con ipoglicemizzanti orali o con insulina ed evitare o tenere sotto controllo i fenomeni infiammatori o ormonali. La buona risposta alla terapia dipende dal numero di cellule beta ancora funzionanti presenti nel pancreas.

DIETA

Un paziente diabetico, indipendente dal tipo di diabete, dovrebbe ricevere una razione alimentare bilanciata. Per questo, prima di tutto il clinico deve rispondere ad una serie di quesiti: se il soggetto da mettere a regime alimentare è sottopeso, normale o addirittura obeso, se il DM è di tipo I o II, se l'animale è giovane o vecchio, se vive in casa o all'aperto, se sono presenti altre malattie. Tutte le risposte a queste domande influiscono sul tipo di alimentazione. In linea generale le misure dietetiche dovranno essenzialmente limitare la tendenza all'obesità e fornire razioni alimentari con il giusto apporto calorico che riducano al minimo le fluttuazioni postprandiali della glicemia (8, 37). Ciò si



ottiene almeno in parte utilizzando cibi del commercio che contengono carboidrati complessi. È meglio evitare alimenti umidi perché possono contenere eccessive quantità di zuccheri semplici e di glicole propilenico che svolgono un'azione iperglicemizzante (27).

Fabbisogno calorico: dovrebbe mantenere il peso ideale o portare progressivamente l'animale a raggiungerlo. Deve essere evitato l'eccesso calorico. Negli obesi con diabete sono stati trovati iperinsulinemia, "down regulation" dei recettori insulinici, diminuzione dell'affinità dei recettori insulinici e difetti post-recettoriali (44). Fortunatamente però la restrizione alimentare e la perdita di peso determinano una reversibilità di questi aspetti; una piccola percentuale di gatti diabetici dopo la perdita di peso può addirittura presentare una risoluzione del diabete (27).

Generalmente il fabbisogno calorico è lo stesso dei soggetti normali. Nei soggetti non obesi né magri è di 60-70 Kcal/Kg. Nei pazienti sovrappeso deve essere ridotto al 70-75% rispetto al fabbisogno di energia del peso ottimale. Nei pazienti sottopeso bisogna somministrare alimenti ad alto valore energetico finché non raggiungono il peso ideale per poi passare al mantenimento.

Protocollo alimentare

Negli animali normali l'insulina è secreta in risposta al pasto, nei diabetici la produzione è scarsa o assente tuttavia l'alimentazione dovrebbe essere coordinata con gli effetti fisiologici della insulina esogena. Alimentando gli animali negli stessi momenti in cui l'insulina esogena è attiva minimizziamo gli effetti dell'iperglicemia post-prandiale. Le fluttuazioni della glicemia che si possono riscontrare dopo ogni pasto dipendono dalla quantità di cibo assunto, dalla velocità dell'assorbimento intestinale del glucosio e da come interagiscono insulina esogena con quella residua endogena (16, 27).

I gatti inoltre sembrano avere una maggior variabilità della sensibilità all'insulina rispetto all'uomo.

Poiché l'inizio dell'azione insulinica, il picco e

la durata variano da individuo a individuo e con i differenti tipi di insulina è necessario effettuare una curva glicemia per poter stabilire questi parametri (vedi).

Quando è possibile comunque è preferibile dividere la reazione giornaliera in tanti piccoli pasti per minimizzare le fluttuazioni della glicemia. I pasti piccoli e frequenti diminuiscono anche la concentrazione degli ormoni controinsulari e diminuiscono la concentrazione degli acidi grassi liberi nell'uomo con diabete di tipo II. Anche alimentarsi lentamente può avere un effetto analogo al precedente nell'uomo (6, 16, 27).

Basandoci su questi concetti gli animali che ricevono una sola iniezione di insulina al giorno idealmente dovrebbero alimentarsi al minimo tre volte al giorno: uno al momento dell'iniezione dell'insulina al mattino, uno al pomeriggio e uno alla sera. Se ricevono 2 iniezioni di insulina devono fare al minimo 4 pasti. Purtroppo alcuni proprietari non possono attenersi a questi schemi. Fortunatamente un adeguato controllo glicemico è possibile alimentando l'animale 2 volte al giorno: 1 al momento dell'insulina al mattino e 1 alla sera tardi (se fa una sola insulina) o al momento dell'insulina (se ne fa due) (27).

Fabbisogno proteico

Per quanto riguarda le proteine non disponiamo d'indicazioni precise circa il corretto apporto di proteine con la dieta negli animali affetti da diabete. Si consigliano diete in cui il contenuto proteico sia in grado di soddisfare il fabbisogno giornaliero (28-40% di proteine sulla sostanza secca). La restrizione proteica non è necessaria perché la nefropatia diabetica, molto frequente nell'uomo, è rara nel gatto (16).

Fabbisogno di grassi

Un alto contenuto di grassi nella dieta induce insulinoresistenza. A tutt'oggi non sappiamo ancora fino a che punto una dieta a basso tenore di grassi sia utile nei nostri animali anche perché le coronaropatie o l'aterosclerosi non

costituiscono un problema nel gatto (16).

Fabbisogno di carboidrati

I carboidrati sono divisi in due gruppi in base alla digeribilità: carboidrati solubili (monosaccaridi, disaccaridi, ecc) digeriti dall'amilasi e da altri enzimi gastrointestinali, e carboidrati insolubili, detti anche fibre, resistenti alla digestione enzimatica. La risposta glicemica all'introduzione dei carboidrati complessi varia in rapporto alla velocità dello svuotamento gastrico, alla forma fisica del carboidrato (amido, ecc.), ai procedimenti di cottura o di lavorazione, alla presenza di altre sostanze. In linea generale i pazienti diabetici devono assumere una dieta con alto contenuto di carboidrati complessi (16, 19).

Contenuto di fibre

È noto che sia nel DM di tipo I che II le razioni ricche di fibra e carboidrati complessi favoriscono la perdita di peso, rallentano l'assorbimento intestinale del glucosio, limitano le oscillazioni postprandiali della glicemia e facilitano il mantenimento farmacologico di condizioni euglicemiche. Con tali diete diminuiscono inoltre anche il colesterolo, i trigliceridi, la pressione sanguigna e aumenta la sensibilità all'insulina (1, 2, 3, 21, 33, 38, 46, 47).

I meccanismi con cui la dieta ad alto contenuto in carboidrati e fibre diminuisce il contenuto in colesterolo sono: aumento delle perdite fecali di acidi biliari (diminuzione del circolo enteroepa-

tico dei sali biliari), diminuzione della sintesi del colesterolo a livello epatico e/o intestinale, alterato assorbimento dei grassi (aumentato assorbimento di acidi grassi a corta catena) o alterata risposta secretoria all'insulina, glucagone e altri ormoni (1, 2, 3, 12). (Tabella 1)

Le più frequenti complicazioni quando si passa ad alimentare un animale con dieta ricca di fibre sono costituite da: costipazione intestinale, ipoglicemia (che si manifesta dopo 1-2 settimane dal cambio di alimentazione), rifiuto del cibo (scarsa palatabilità) (16).

Il gatto può rifiutare l'alimento ricco di fibra sin dalle prime somministrazioni oppure manifestare una repulsione dopo parecchi mesi di consumo.

Questo va sempre tenuto presente nella diagnosi differenziale dell'anoressia del paziente diabetico. Attenzione ad utilizzare questa dieta in soggetti magri: in questi casi bisogna ricorrere ad alimenti che abbiano anche un elevato valore energetico (16).

Oligoelementi

Non è necessaria una supplementazione a meno che gli animali non siano deficitari. Un cenno merita il cromo che rientra nel fattore di tolleranza del glucosio (GTF) che potenzia l'azione dell'insulina dopo che si è legata alla superficie esterna dei recettori, attivando probabilmente la fosfotirosina-fosfatasi associata alla membrana.

Attività fisica

Contribuisce in maniera determinante a tenere sotto controllo gli squilibri endocrino-metabolici tipici del diabete. Il movimento ha un effetto ipoglicemizzante connesso sia ad un più rapido as-

Possibili effetti del contenuto delle fibre nella dieta sull'assorbimento del glucosio

- Ritardo dello svuotamento dello stomaco
- Rallentato assorbimento intestinale per:
 - Effetto sulla diffusione del glucosio attraverso l'orletto a spazzola degli enterociti
 - Modificazione degli strati sottomucosi
 - Effetto sul trasferimento convettivo di glucosio e acqua attraverso l'orletto a spazzola
 - Effetto sulla digestione enzimatica del cibo
- Effetto sul rilascio in circolo di ormoni che regolano le funzioni intestinali

Possibili effetti del contenuto delle fibre nella dieta sull'assorbimento del glucosio (16, modificato)



sorbimento dell'insulina nel punto di inoculo (grazie all'aumento del flusso ematico e linfatico in loco) nonché all'aumentato al flusso di sangue e quindi di insulina ai muscoli che lavorano (16).

IPOGLICEMIZZANTI ORALI

Gli ipoglicemizzanti orali sono utilizzati nel diabete mellito tipo II dell'uomo da circa 30 anni, ma solo recentemente questi ed altri farmaci sono stati valutati seriamente come alternativa alla terapia insulinica negli animali in considerazione delle alterazioni presenti in questo tipo di diabete cioè: presenza di resistenza periferica all'insulina, aumentata produzione epatica di glucosio e alterata secrezione insulinica.

I diversi farmaci antidiabetici attualmente disponibili per il trattamento dei pazienti diabetici (sulfaniluree, biguanidi, inibitori dell'alfa glucosidasi, tiazolidinioni) sono in grado di ridurre l'iperglicemia grazie a meccanismi d'azione diversi; ciò fa sì che alcuni di questi siano più indicati rispetto ad altri, ma anche che l'azione combinata degli stessi sia più efficace rispetto all'impiego isolato di un farmaco nell'uomo.

Poiché meccanismo di azione, efficacia, effetti collaterali, nonché la loro potenziale applicazione in medicina veterinaria sono differenti ciascun farmaco, o classe di farmaci, verrà trat-

tato singolarmente dando la preferenza a quelli già in uso o sperimentati. (Tabella 2)

Farmaci a base di sulfaniluree

La scoperta dell'attività ipoglicemizzante delle sulfaniluree avvenne in modo casuale nel 1942, durante la somministrazione del gliprotiazolo in pazienti affetti da febbre tifoide (31). Fu infatti osservato che, come effetto secondario, si aveva un abbassamento della concentrazione di glucosio nel sangue. Successive modificazioni operate nella molecola consentirono di aumentare l'attività ipoglicemizzante e di diminuire la tossicità (35). Queste modificazioni portarono alla nascita delle sulfaniluree di I generazione (tolbutamide, acetoxamide, tolazamide, clorpropamide). Le successive modificazioni sulla struttura della molecola hanno dato origine alle sulfaniluree di II generazione (glipizide, gliburide, glicazide) introdotte in terapia nel 1969. L'azione antidiabetica è simile per tutte le sulfaniluree (34, 35). L'attività farmacologica si esplica attraverso numerosi meccanismi, ma l'attività ipoglicemizzante è legata principalmente alla capacità di stimolare la produzione di insulina. Attraverso numerosi studi è stata messa in evidenza la presenza di siti di legame per le sulfaniluree sulla superficie delle cellule-beta; una eccezione è rappresentata dal gliburide che penetra direttamente nelle cellule insulari e viene internalizzato. Il recettore per le sulfaniluree presente sulla membrana plasmatica delle cellule-beta è accoppiato con un canale per il K^+ ATP-dipendente, che in condizioni basali, pompa K^+ dall'interno della cellula beta allo spazio extracellulare, mantenendo così il potenziale di riposo della membrana plasmatica. Quando le sulfaniluree si legano ai recettori sulla membrana plasmatica il flusso di K^+ attraverso il canale si riduce e la membrana si depolarizza, determinando l'apertura di un canale del Ca^{++} voltaggio-dipendente, con conseguente penetrazione di Ca^{++}

1) Alterazione dell'assorbimento dei nutrienti:

- inibitori dell'alfa-glucosidasi: acarbosio,
- metformina (?)

2) Aumento della secrezione insulinica

- sulfaniluree

3) Riduzione della produzione epatica di glucosio

- insulina
- sulfaniluree

4) Aumento dell'azione insulinica

- sulfaniluree
- metformina

5) Aumento del metabolismo periferico del glucosio:

- biguanidi

Aspetti su cui è possibile intervenire nel trattamento dell'iperglicemia nei pazienti con diabete non insulino-dipendente (45).

extracellulare nelle cellule beta; l'aumento di ioni Ca^{++} nel citosol determina la migrazione del granulo contenente insulina verso la superficie cellulare rilasciando il suo contenuto d'insulina e di peptide C in circolo. Effetto simile viene esercitato sia dal glucosio che dagli aminoacidi (7, 22, 40).

Potere antidiabetico

Rapidità di azione

Durata di azione

Effetti collaterali vantaggiosi e svantaggiosi

Caratteristiche del metabolismo e dell'eliminazione

Caratteristiche in base alle quali scegliere una determinata sulfanilurea (45)

Sia i nutrienti che le sulfaniluree agiscono attraverso gli stessi canali del K ATP-dipendenti, ma attraverso differenti interazioni; infatti le sulfaniluree, a differenza del glucosio che provoca un secondo aumento più lento e duraturo dell'insulina (seconda fase di rilascio), non hanno effetto sulla biosintesi di proinsulina, ma provocano solo un iniziale picco rapido d'insulina detto anche prima fase di rilascio insulinico (45).

I recettori delle sulfaniluree sono stati osservati anche in altri organi evidenziando un'azione extrapancreatica che potrebbe contribuire alla loro azione antidiabetica come per es. nel fegato aumentano la glicolisi, diminuiscono la glicogenosintesi, nel muscolo scheletrico aumentano il trasporto di glucosio, nei tessuti periferici aumentano l'utilizzazione periferica del glucosio con un aumento dei recettori (23, 30).

Il potere antidiabetico si valuta quantificando l'effetto sulla secrezione insulinica, i composti di II generazione (gliburide, glipzide) risultano 1000 volte più potenti di quelli di I generazione (tolbudamide) e l'efficacia terapeutica è approssimativamente la stessa (34, 35).

Raggiungendo l'effetto terapeutico con una dose inferiore si ha il vantaggio di avere ridotta la possibilità di effetti collaterali (45). (Tab. 3) Tutte le sulfaniluree sono metabolizzate dal fegato (è sconsigliato somministrare questi farmaci in pazienti con disfunzione epatica e ridotta funzionalità renale). Vengono eliminate attraverso il rene sia quelle di I che di II generazione (45).

Gli effetti collaterali sono dovuti soprattutto ai gruppi di sostituzione piuttosto che alla parte propria della molecola. La principale complicazione del trattamento con sulfaniluree è l'ipoglicemia che può durare anche diversi giorni nell'uomo in relazione alla lunga emivita del farmaco (17). Altri effetti collaterali sono le numerose interazioni con altri farmaci: interazioni farmacologiche di tipo farmacocinetico e farmacodinamico. Le interazioni farma-

1) Antagonisti dell'azione delle sulfaniluree

- Per una riduzione del realase o dell'azione insulinica (diuretici tiazidici e d'ansa, propranololo, corticosteroidi, estrogeni)
- Per una riduzione dell'emivita plasmatica delle sulfoniluree da induzione enzimatica (rifampicina)
- Meccanismo non chiaro (acetazolamide, fenotiazine)

2) Potenziano l'azione delle sulfaniluree

- Per uno spiazzamento delle sulfaniluree dai siti di legame sulle proteine (sulfonamidi, salicilati, derivati pirazolonici)
- Per un potenziamento dell'emivita delle sulfoniluree attraverso la competizione enzimatica (dicumarolici, cloramfenicolo, derivati pirazolonici, Inibitori delle MAO)
- Per una riduzione dell'escrezione urinaria di sulfoniluree e dei loro metaboliti (salicilati, derivati pirazolonici)
- Per un aumento dell'effetto ipoglicemizante delle sulfoniluree (salicilati ecc).

Farmaci che interagiscono con le sulfaniluree e loro meccanismo di azione (da 45, modificato).



cocinetiche comportano alterazioni dell'assorbimento del farmaco, della quantità legata alle proteine circolanti, della sua eliminazione (induzione o inibizione degli enzimi epatici, aumento o diminuzione dell'escrezione renale). Le reazioni farmacodinamiche sono invece quelle in cui altri farmaci aumentano o diminuiscono l'ipoglicemia indotta dalle sulfaniluree. Nella tab. 4 sono riportati i farmaci che hanno maggiore influenza sull'azione delle sulfaniluree. (tabella 4)

Altri effetti collaterali associati alla somministrazione di sulfaniluree nel gatto sono rappresentati da disturbi gastroenterici: nausea, vomito (16, 45).

PROTOCOLLO TERAPEUTICO

Tra le sulfaniluree di II generazione il glipizide è quello più usato nel gatto. La dose è di 5 mg da somministrare due volte al giorno con il pasto. In base alla risposta al trattamento con glipizide è possibile dividere i gatti in tre gruppi (18):

Gruppo 1 (gatti che rispondono al trattamento): comprendente gatti che mostrano un miglioramento dei segni clinici, concentrazione di glucosio pre-prandiale <200 mg/dl;

Gruppo 2 (gatti che non rispondono): comprendente gatti che mostrano un peggioramento progressivo dei sintomi clinici ma con concentrazione di glucosio analoga a quella prima del trattamento;

Gruppo 3 (gatti che rispondono parzialmente): comprendente gatti che mostrano un miglioramento dei segni clinici ma una concentrazione di glucosio che varia in funzione del trattamento ma sempre > di 200 mg/dl con glicosuria. Questo gruppo possiede funzionalità residua delle cellule beta ma la loro capacità di secrezione insulinica è troppo alterata per abbassare la glicemia al di sotto di 200 mg/dl. Questa popolazione di gatti presenta o la fase iniziale di diabete di tipo I o la fase finale del diabete di tipo II. La maggior parte dei gatti ha una notevole variabilità di risposta. In linea di massima se il gatto risponde al trattamento si deve interrompere la somministrazione di glipizide e

riesaminarlo dopo 1-2 settimane per valutare l'eventuale necessità di una nuova somministrazione. Una volta stabilito il controllo glicemico infatti alcuni gatti riescono a mantenerlo con una dieta ricca di fibre (Diabete Transitorio) (18, 45).

Se il gatto presenta segni di iperglicemia o glicosuria dopo alcune settimane di sospensione si deve ritornare alla somministrazione di glipizide con lo stesso dosaggio, in caso di ipoglicemia indotta ridurre il dosaggio al 50%. Se il soggetto non risponde al trattamento, si ha chetoacidosi, peggioramento dei segni clinici, glicemia >350 mg/dl, bisogna interrompere il glipizide e iniziare subito la terapia insulinica.

Se il gatto risponde solo parzialmente, rimane l'iperglicemia e la glicosuria ma i segni clinici risultano migliorati, la terapia con glipizide può essere continuata fino a che il gatto rimane stabile.

L'esito clinico finale per i gatti rispondenti e quelli parzialmente rispondenti è molto variabile e questo è dovuto sia al tipo (I o II) che alla gravità del diabete e della patologia pancreatica sottostante.

Dallo studio di 50 gatti gli AA (18) hanno potuto dedurre che la terapia con glipizide si è dimostrata valida nel 38% dei gatti esaminati, che la risposta alla terapia o la mancanza di essa si manifesta entro le prime 4-6 settimane, che la presenza di effetti collaterali si manifesta nel 10% (vomito presente all'inizio scompare con la somministrazione del farmaco col cibo) e che il quadro clinico migliora in tre mesi. Perché la terapia con glipizide abbia esito positivo però è necessaria l'esistenza di una funzionalità residua delle cellule beta pancreatiche. Finora non sono stati trovati fattori che permettano di prevedere la risposta alla terapia con glipizide, sicuramente è fondamentale identificare, correggere o controllare tutti i processi antagonisti dell'insulina e interrompere l'uso di farmaci diabetogeni che possono contribuire alla resistenza insulinica.

Non esistono parametri che consentano al veterinario di individuare i gatti che a priori possano essere sensibili alla terapia con glipizide.

BIGUANIDI

La biguanide, componente attivo della Galega Officinalis venne introdotto nella clinica del trattamento dell'iperglicemia nel 1950. I composti utilizzati di più sono la metformina, fenformina e butformina, malgrado la loro diversa farmacocinetica non presentano meccanismo di azione diverso nell'effetto ipoglicemizzante ma solo diversa potenza. La metformina è il principio attivo maggiormente utilizzato nella pratica medica in medicina umana per cui la nostra attenzione viene rivolta soprattutto a questa molecola. La metformina non agisce direttamente sulle cellule beta, stimolandole fisiologicamente o istologicamente, ma determina un abbassamento della glicemia senza stimolare la secrezione insulinica difatti non riduce la glicemia nei soggetti sani.

Il suo meccanismo di azione può essere ricondotto:

- *inibizione dell'assorbimento intestinale di glucosio (13)*
- *inibizione della neoglicogenesi epatica (14, 36)*
- *effetto periferico diretto, caratterizzato da un aumento di consumo di glucosio periferico tramite potenziamento dell'attività insulinica endogena ed esogena a livello dei tessuti periferici; (aumenta la capacità di legame dell'insulina ai suoi recettori, attraverso meccanismi post-recettoriali) (4)*
- *azione lipolitica (11).*

Le biguanidi vengono prontamente assorbite a livello gastroenterico, la metformina non si lega alle proteine per cui è dotata di breve emivita, non viene metabolizzata dal fegato e viene escreta tramite il rene (26, 41).

Le biguanidi in generale possiedono un'alta incidenza di effetti collaterali legati alla dose, i più comuni sono rappresentati da nausea, vomito, anoressia, sapore metallico, diarrea (25). L'effetto collaterale più grave è l'acidosi lattica (5, 42). Non ci sono studi sul trattamento della metformina nel diabete del gatto, ma il suo potenziale uso è auspicabile soltanto nel gatto che risponde parzialmente o non rispon-

de alla terapia col glipizide.

Esistono poi nuove classi di farmaci che agiscono:

- *ritardando e riducendo l'assorbimento di glucosio*
- *stimolando la secrezione di insulina*
- *facilitando l'utilizzo di glucosio a livello periferico*
- *inibendo la neoglicogenesi*
- *inibendo il rilascio di ormoni controregolatori.*

A tutt'oggi la maggior parte di questi principi risulta, poco maneggevole e notevolmente costosa. Sono inibitori dell'alfa-glucosidasi come l'acarbosio (45). Il principale meccanismo di azione è quello di ritardare e ridurre l'assorbimento intestinale dei carboidrati con conseguente miglioramento dei valori glicemici postprandiali e della glicemia media giornaliera (29, 32).

Gli effetti collaterali più comuni sono a carico del tratto gastroenterico. Complessivamente è un farmaco ben tollerato, non sono disponibili studi in medicina veterinaria ma, sulla base dell'efficacia sull'uomo e sulla nostra esperienza personale, l'acarbosio può essere un'alternativa percorribile come terapia aggiuntiva in animali diabetici (19). Nel gatto è stata proposta una dose compresa 12,5 e 20 mg bid o tid somministrata con i pasti (45).

Altri inibitori dell'alfaglucosidasi sono il miglitol e l'emiglitalo che possiedono una affinità per l'alfaglucosidasi 10 volte superiore rispetto all'acarbosio. Questi farmaci sono completamente assorbiti a livello intestinale quindi non presentano gli stessi effetti collaterali dell'acarbosio (45).

Un'altra nuova classe di farmaci è rappresentata da tiazolidenoni. Sono farmaci molto promettenti come agenti ipoglicemizzanti, ma ancora in fase di sperimentazione. Il farmaco più importante è il troglitazone ed il suo metabolita attivo, designato M3, possiedono una potente attività ipoglicemizzante (20, 43). A differenza delle sulfaniluree che aumentano la secrezione insulinica, questo farmaco agisce riducendo la resistenza insulinica a livello del muscolo sche-



lettrico e diminuendo la produzione epatica di glucosio (9, 10). Nella maggior parte dei soggetti studiati non si sono verificati effetti collaterali. Ancora oggi non esiste una terapia con troglitazone per uso veterinario comunque l'ampia sicurezza del farmaco e la sua efficacia lo rendono promettente per il trattamento di animali affetti da diabete di tipo II. Il troglitazone potrebbe rappresentare il primo approccio terapeutico per mirare direttamente a una delle cause di diabete mellito, ovvero la resistenza insulinica (45).

INSULINOTERAPIA

Quando occorra instaurare una terapia insulinica è necessario valutare molti fattori: il tipo di insulina (di estrazione o sintetica), la durata di azione, la capacità o possibilità del proprietario di effettuare la/e somministrazione/i ed il o i pasti.

Tipo di insulina

Le preparazioni che vengono di solito utilizzate nella terapia sono rappresentate da insuline di estrazione da pancreas bovino e suino (un tempo erano le uniche conosciute). Tra queste quella bovina rappresenta circa il 90%. Le sequenze aminoacidiche dell'insulina di cane, suino e uomo sono molto simili mentre il gatto presenta strette analogie con quella bovina (16). Nei nostri animali tutte le insuline si mostrano efficaci ma la loro durata ed intensità di azione può essere influenzata dall'insorgenza di reazioni immunitarie che si sviluppano progressivamente in alcuni pazienti e per le quali si sviluppa una insulinoresistenza.

Altre preparazioni insuliniche largamente utilizzate sono: l'isofano-insulina (NPH) (preparazione preferibile nelle prime fasi dell'insulinoterapia del cane) e la zinco-protamina (PZI). L'NPH e la PZI contengono protamina (una proteina ricavata dai pesci) e zinco per ritardare l'assorbimento in circolo del principio attivo e prolungare l'effetto ipoglicemizzante (48).

Il gruppo delle insuline lente (che non contengono proteine estranee all'organismo) viene

ottenuto modificando la quantità di zinco aggiunto e le dimensioni dei cristalli zinco-insulina. Quanto più grandi sono i cristalli zinco-insulina tanto più lento sarà l'assorbimento del farmaco e tanto più duratura l'efficacia del prodotto. In commercio esistono delle associazioni di NPH e insulina regolare (70/30 oppure 50/50). Sono piuttosto potenti vengono utilizzate quando si sospetta una resistenza insulinica per saggiare l'entità di interferenza e tentare di controllare meglio la glicemia con prodotti particolarmente efficaci.

Oggi esistono anche insuline ottenute con procedimenti biotecnologici (biosintesi da DNA ricombinante) che hanno proprietà chimiche, fisiche e biologiche equivalenti a quella dell'insulina prodotta dalle cellule beta pancreatiche, ma che hanno il vantaggio di essere scarsamente antigeniche rispetto a quelle di estrazione.

Durata di azione

Durata	Posologia	Dose
<10h	bid	Invariata
da 10 a 14h	bid	Invariata
da 15 a 20h	bid	ridurre dal 10-25%

Tabella 5

Linee guida per ritoccare la posologia di insulina in corso di terapia nel gatto diabetico.

A seconda della durata di azione le insuline si dividono in (vedi tab. 5 e 6):

- **Insulina rapida o pronta** o regolare che presenta un inizio di azione immediato se somministrata IV, dopo 20-30' se SC. L'effetto massimo si verifica da 30' a 2 ore dalla somministrazione e la durata di azione è di 1-4 ore (8).
- **Insulina intermedia** presenta inizio di azione da mezz'ora a 3 ore dopo la somministrazione. L'effetto massimo si ha dopo 2-8 ore e la durata di azione 5-22 ore (8).
- **Insulina lenta o ad azione ritardata** presenta inizio di azione immediata, effetto massimo dopo 1-9 ore e durata di 7-22 ore.
- **Insulina ultralenta** presenta inizio di azione dopo 1-7 ore dalla somministrazione, effetto massimo dopo 3-15 ore e durata di azione di 7-27 ore.

Azione	Insulina	Inizio azione	Effetto massimo	Durata
Breve (rapida o pronta)	Humulin R (umana)	Immediata se ev; 20-30' se sc	2 ore	1-4 ore
Intermedia lenta	Humulin I Protaphane HM Monotard HM	1/2-3 ore	2-8 ore	5-22 ore
Lenta	Humulin L	Immediata	1-9 ore	7-22 ore
Ultralenta	Humulin U (*)	1-7 ore	3-15 ore	7-27 ore
Ultratard HM				
Bifasica (pronta e ritardata)	Rapitard MC Caninsulin	30'	7-12 ore	20-22 ore

Caratteristiche delle principali insuline utilizzate. *: le insuline di tipo umano possono avere azione più pronta, più potente e di minor durata di quelle animali (8, modificato).

• **Insuline bifasiche** (pronta e ritardata) presentano inizio di azione dopo 30', un effetto massimo dopo 7-12 ore e una durata di azione di 20-22 ore.

Come vediamo il picco di massima azione e la durata sono molto variabili secondo caratteristiche individuali che non possiamo definire a priori. Dopo l'approccio iniziale con la terapia insulinica occorre una attenta valutazione del paziente diabetico, eventualmente con l'allestimento di curve glicemiche, che consentano di adattare e variare la terapia insulinica (vedi dopo).

Terapia iniziale

Nel gatto si avvia una terapia insulinica con una insulina ultralenta o comunque una preparazione ritardo alla dose di 1-3 UI a gatto, somministrata una sola volta al giorno con la speranza che questo possa essere possibile per lungo periodo, poi eventualmente si passa a due somministrazioni giornaliere se il controllo della glicemia non è adeguato. Secondo la nostra personale esperienza un miglior controllo della glicemia nel gatto si ottiene con due somministrazioni giornaliere di insulina lenta o ricombinante umana o bovina/suina. Il gatto diabetico impiega di solito alcuni giorni per adattarsi alla dose di insulina, durante questo periodo dovrebbe essere ricoverato o comunque tenuto sotto stretta osservazione. È buona

norma misurare la glicemia al minimo tre volte nella giornata per rilevare eventuali segni di ipoglicemia (16). Se è presente ipoglicemia (glicemia < di 80 mg/dl) si abbassa la dose di insulina, se invece è presente iperglicemia si effettuerà un leggero aumento della dose. Lo scopo non è quello di arrivare ad un controllo della glicemia in questi giorni, per il quale occorrono in media 20-30 giorni, ma piuttosto di evitare bruschi sbalzi della glicemia e vedere come il paziente si abitua al nuovo controllo glicemico e/o alla dieta. Dopodiché si faranno dei controlli settimanali se non ci sono alterazioni e si coinvolgerà il proprietario ad effettuare frequenti rilevamenti della glicosuria (il gatto nel proprio ambiente non è sottoposto all'iperglicemia da stress). Ricordiamo che l'andamento quotidiano della glicemia è condizionato da una serie di fattori, la dose di insulina e la quantità effettivamente assorbita dal punto di inoculo, la concentrazione di eventuali ormoni antiinsulina, il grado di attività fisica del soggetto (se vive in casa o all'aperto), il tipo di dieta ed altre variabili come malattie in atto o condizioni di stress che possono variare l'efficacia dell'insulina. La dose di insulina necessaria per controllare la glicemia varia continuamente in rapporto al momento funzionale del soggetto.

La terapia insulinica non ha bisogno di ritocchi quando si assiste alla remissione della sintoma-



tologia poliuria, polidipsia, polifagia, dimagrimento e quando, ai controlli settimanali, la glicemia oscilla tra 100 e 300 mg/dl nei 2-3 prelievi effettuati nella giornata del controllo e quando il dosaggio della fruttosamina è < di 350 mmol/l.

Quando questo non avviene ma si assiste a ipoglicemia in talune ore della giornata (glicemie < di 80 mg/dl) o di iperglicemia (> di 350 mg/dl), o quando il differenziale glicemico (divario esistente tra il picco di massima e quello di minima) è troppo alto o troppo basso se confrontato con le escursioni della glicemia stessa, è necessario effettuare una curva glicemica.

INTERPRETAZIONE DI UNA CURVA GLICEMICA

Una curva glicemica non è altro che una successione di misurazioni della glicemia ogni 1-2 ore nell'arco della giornata, possibilmente cercando di non variare troppo le abitudini del soggetto. Per esempio è meglio se l'animale viene alimentato alla stessa ora e se è il proprietario stesso a praticare l'insulina, meglio

nella giornata

c) dalla persistenza dell'azione insulinica.

a) Si considera la dose somministrata, il picco massimo raggiunto dalla glicemia nella giornata e il differenziale glicemico. Quando risulta che la dose somministrata non sia in grado di abbassare la glicemia bisogna stabilire se la dose è insufficiente o se si tratta di una resistenza o di altri fattori che possono ostacolare l'effetto insulinico. Nel gatto se la dose è inferiore alle 6-8 UI totali/gatto il problema può essere riferibile ad un insufficiente apporto insulinico.

b) Appurato che l'insulina sia effettivamente in grado di ridurre la glicemia, il parametro da verificare è il picco di minimo (nadir glicemico) che idealmente dovrebbe oscillare tra 100 e 125 mg/dl (tra 80 e 120 mg/dl se si impiegano le strisce reattive). Se il nadir è > di 150 mg/dl occorre un incremento della dose, se < di 80 mg/dl una riduzione. Per stabilire l'entità della riduzione bisogna considerare la dose somministrata se è inferiore alle 5 UI gatto si potrà ridurre del 10-25% se invece il soggetto prende una dose elevata (di 2.2 UI/Kg) sarà opportuno ritornare alla valutazione iniziale.

Non è mai opportuno modificare la posologia dell'insulina prima di aver stabilito con sufficiente certezza il momento del picco minimo di glicemia (Fig. 2).

L'attenzione va posta a quei soggetti che presentano un nadir inferiore a 80 mg, in quanto la valutazione della durata dell'effetto della dose può non essere attendibile per il cosiddetto effetto Somogyi (fig. 3). Generalmente variamo la somministrazione di insulina a due volte al giorno quando il nadir rimane al di sopra dei 150 mg/dl per dosi superiori alle 3-4 UI gatto.

c) La durata di azione di insulina si identifica con l'intervallo compreso tra l'iniezione di insulina e il momento in cui la glicemia supera nuovamente i 200-250 mg/dl dopo aver raggiunto e superato il nadir (fig. 4).

In linea di massima l'effetto insulinico dovrebbe durare dalla 22 alle 24 ore, ma spesso dura

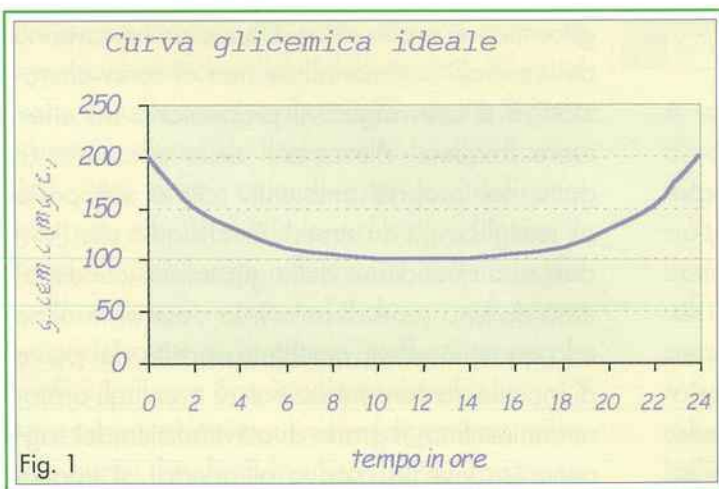


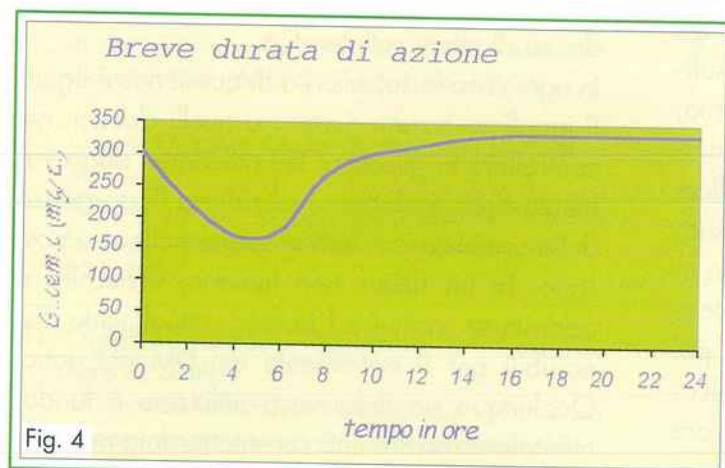
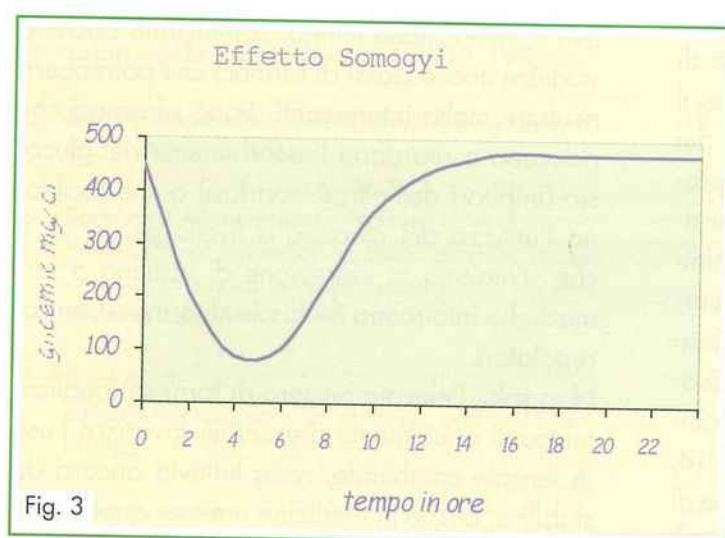
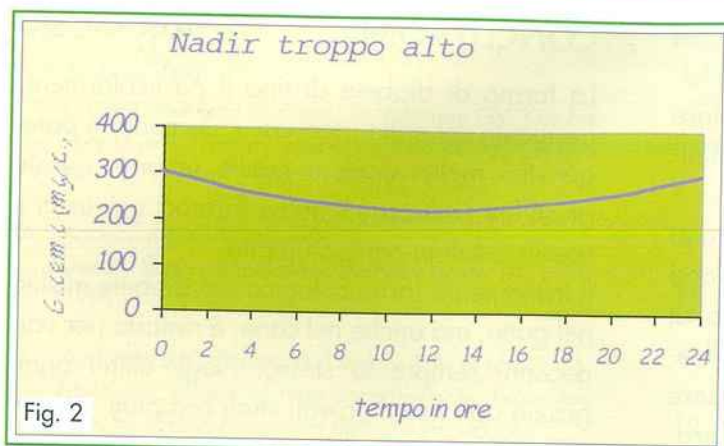
Fig. 1

effettuare qualche prelievo in meno che cambiare troppo le abitudini o stressare troppo il soggetto (Fig. 1).

I punti salienti di una curva glicemica sono costituiti:

a) dall'efficacia dell'insulina

b) dalla concentrazione minima di glucosio



molto meno per cui è preferibile allestire una curva glicemica sulle 24 ore e non su 12 ore. Spesso al momento della modificazione del dosaggio dell'insulina è necessario anche variare il tipo di ormone: in genere la dose va

aumentata quando si passa da una lenta o dall'NPH ad una ultralenta visto che quest'ultima risulta in genere meno potente.

Complicanze secondarie ad insulino-terapia

Le complicanze secondarie ad insulino-terapia più frequenti sono l'iperglicemia insulino-indotta o effetto Somogyi, il metabolismo rapido dell'ormone, l'antagonismo o la resistenza all'ormone, l'ipoglicemia indotta da insulina.

L'iperglicemia indotta da insulina o effetto Somogyi, (fig. 3) è causata dalla somministrazione di una dose eccessiva dell'ormone. Se la glicemia scende sotto i 60 mg/dl, si attivano dei meccanismi fisiologici di controregolazione insulinica che causano iperglicemia (>300 mg/dl). Infatti l'ipoglicemia indotta dalla iperinsulinemia stimola direttamente l'incremento della neoglucogenesi epatica ed il rilascio di epinefrina a livello ipotalamico, la quale diminuisce l'utilizzo di glucosio da parte dei tessuti periferici e stimola l'increzione di glucagone. Segni clinici caratteristici sono glicosuria persistente ed ipoglicemia mattutina o notturna. Il sospetto di iperglicemia indotta si ha quando l'insulina viene somministrata in dosi superiori a 2 UI/Kg e la diagnosi si fa evidenziando la glicosuria al mattino e alla sera e l'iperglicemia nelle 24 ore. Per risolvere questo problema è necessaria una riduzione della dose insulinica (8).

In alcuni casi è possibile evidenziare una durata dell'insulina a media e lunga azione inferiore a 20-24 ore, a causa

del metabolismo rapido dell'ormone (fig. 4). I segni clinici sono: polidipsia, poliuria, glicosuria, iperglicemia prolungata nella giornata (>200mg/dl), dimagrimento (8, 15). Si deve sospettare quando la dose insulinica somministrata è superiore a 2 U/Kg. La diagnosi si



basa sull'evidenziazione dell'iperglicemia nel corso delle 20 ore dalla somministrazione dell'insulina. In questo caso è necessario cambiare il tipo di insulina o la frequenza delle somministrazioni (8).

L'antagonismo/resistenza insulinica causa una risposta biologica inferiore alla norma dopo somministrazione di una dose appropriata di insulina e provoca, di conseguenza, iperglicemia. L'antagonismo all'insulina può essere dovuto a fattori che agiscono prima dell'interazione dell'ormone con il proprio recettore, a livello del recettore stesso o dopo l'interazione con esso. A livello pre-recettoriale si può verificare la degradazione dell'insulina da parte di anticorpi antiinsulina; a livello recettoriale il problema può essere legato all'affinità dei recettori all'insulina, al loro numero, alla presenza di anticorpi anti-recettore; a livello post-recettoriale si può avere secrezione o somministrazione eccessiva di ormoni diabetogeni (corticosteroidi, progesterone e progestinici, somatotropo, catecolamine) (28). Altre cause possono essere: stress, nefropatie, modalità di somministrazione impropria, insulina inattiva (8, 15). La diagnosi si basa sulla evidenziazione di iperglicemia persistente anche con dosaggi di insulina superiori a 2 UI/Kg.

L'ipoglicemia indotta da insulina è dovuta a una dose eccessiva dell'ormone, a strapazzo, ad un esaurimento della controregolazione insulinica. I sintomi sono: debolezza, abbattimento, tremori, atassia, convulsioni e coma. La diagnosi si basa sulla evidenziazione dell'ipoglicemia e la terapia consiste nella somministrazione di glucosio per via orale o per endovena in soluzione ipertonica (8). Riduzione della dose di insulina 25-50% in meno per 2-3 giorni, poi nuova valutazione della curva glicemica. L'ipoglicemia nel gatto può anche derivare dalla remissione dell'insulino-resistenza. (Diabete transitorio)

CONCLUSIONI

La forma di diabete di tipo II particolarmente frequente nel gatto, riconosce meccanismi patogenetici molto simili a quello umano, questo giustifica l'utilizzo di nuovi farmaci già usati e sperimentati in campo umano.

Il trattamento farmacologico del diabete mellito nel gatto, ma anche nel cane, è rimasto per vari decenni sempre lo stesso. Negli ultimi anni, grazie agli innumerevoli studi compiuti, i ricercatori hanno acquisito maggiore conoscenza sugli ipoglicemizzanti classici ed hanno cominciato ad introdurli nella routine della terapia del DM e, nello stesso tempo, cominciano anche a studiare nuove classi di farmaci che potrebbero risultare molto interessanti. Sono i farmaci che riducono o ritardano l'assorbimento del glucosio (inibitori dell'alfaglucosidasi) o che facilitano l'utilizzo del glucosio a livello periferico o che stimolano la secrezione di insulina o farmaci che inibiscono il rilascio di ormoni controregolatori.

Non solo, l'elevato numero di farmaci ipoglicemizzanti attualmente disponibili favorisce l'uso di terapie combinate, resta tuttavia ancora da stabilire, anche in medicina umana, quale combinazione sia realmente in grado di migliorare il controllo glicemico, apportando risultati nel più breve tempo possibile e diminuendo l'incidenza di effetti collaterali.

In ogni caso la superiorità di questi nuovi agenti ipoglicemizzanti rispetto a quelli classici, nel controllare la glicemia, nel ritardare l'aggravamento della malattia e nel ridurre l'insorgenza delle complicanze, fa ben sperare che essi possano, in un futuro non lontano, arricchire o addirittura sostituire i farmaci attualmente disponibili per il trattamento del DM nel gatto. Qualunque sia il farmaco utilizzato è fondamentale associare una corretta terapia nutrizionale e tenere sempre presente che la glicemia varia in continuazione a seconda del momento funzionale del soggetto. E' necessario dare al proprietario delle indicazioni al fine di evitare spiacevoli inconvenienti anche in gatti diabetici ben controllati.

BIBLIOGRAFIA

1. Anderson JW:
Dietary fiber and diabetes. In Vahouny GV, Kritchevsky D (eds): *Dietary fiber-Basic and clinical aspects*. New York, Plenum Press, 1986, pp 193.
2. Anderson JW, Akanji AO:
Dietary fiber- an overview. *Diabetes Care*, 14: 1126, 1991.
3. Anderson JW, Ziegler JA, Deakins DA, et al:
Metabolic effects of high-carbohydrate, high-fiber diets for insulin-dependent diabetic individuals. *Am. J. Clin. Nutr.*, 54: 936, 1991.
4. Bailey CJ, Puah JA:
Effect of metformin on glucose metabolism in mouse solens muscle. *Diabete Metab.*, 12: 212, 1986.
5. Bailly CJ: Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care*, 15: 755, 1992.
6. Bertelsen J, Christiansen C, Thomsen C, et al:
Effect of meal frequency on blood glucose, insulin, and free fatty acids in NIDDM subjects. *Diabetes Care*, 14: 4, 1993.
7. Boyd AE III:
Sulfonylurea receptors, ion channels, and fruit flies. *Diabetes*, 37: 847, 1988.
8. Buonaccorsi A:
Le malattie del cane e del gatto. Diagnostica e terapia medica. Ed. II, Essegivi Ed agricole, 1995.
9. Ciaraldi PT, Gilmore A, Olefsky JM:
In vitro studies on the action of CS-045 a new anti-diabetic agent. *Metabolism*, 39: 1056, 1990.
10. Ciaraldi PT, Huber-Knudsen K, Hickmann M, Holefsky JM:
Regulation of glucose transport in cultured muscle cells by novel hypoglycaemic agents. *Metabolism*, 44: 976, 1995.
11. Cigalin M, Basello O, Zancanaro C, Orlandi PG, Fezzi O, Smith U:
Influence of metformin on metabolic effect of insulin in human adipose tissue in vitro. *Diabete Metab.*, 10: 311, 1984.
12. Crapo PA:
Carbohydrate in the diabetic diet. *J. Am. Coll. Nutr.*, 5: 31, 1986.
13. Czyzyk A, Tawecki J, Sadowski J, Ponikowska I, Szczepanik Z:
Effect of biguanides on intestinal absorption of glucose. *Diabetes*, 17: 492, 1968.
14. Dietze G, Wicklmayr M, Mehnert H, Czempel H, Henfling HG:
Effect of phenformin on hepatic balance of gluconeogenic substrates in man. *Diabetologia*, 14: 243, 1978.
15. Ettinger SJ, Feldman EC:
Textbook of veterinary internal medicine. Ed. IV. WB Saunders ed., 1995.
16. Feldman EC, Nelson RW:
Endocrinologia e riproduzione del cane e del gatto. II ed. UTET Torino, 1998.
17. Ferner RE, Neil HAW:
Sulfonylureas and hypoglycemia. *B.M.J.*, 296: 949, 1988.
18. Ford:
NIDDM in the cat: treatment with the oral hypoglycemic medication glipizide. In Greco DS, Peterson ME (eds): *Diabetes Mellitus. The Vet. Clin. North Am. Small An. Pract.*, 1995, pp 599.
19. Franz MJ, Horton ES, Bantle JP, et al:
Nutrition principles for the management of diabetes and related complications. *Diabetes Care*, 17: 490, 1994.
20. Fujiwara T, Yoshioka A, Yoshioka T:
Characterization of a new oral antidiabetic agent CS-045: studies in KK and ob/ob mice and Zucker fatty rats. *Diabetes*, 37: 1549, 1988.
21. Fukagawa NK, Anderson JW, Hageman G, et al:
High-carbohydrate, High-fiber diets increase peripheral insulin sensitivity in healthy young and old adults. *Am. J. Clin. Nutr.*, 52: 524, 1990.
22. Gaines KL, Hamilton S, Boyd AE III:
Characterization of the sulfonylurea receptors on beta cell membranes. *J. Biol. Chem.*, 263: 2589, 1988.
23. Gerich JE:
Oral hypoglycemic agents. *N. Engl. Med.*, 321:1231, 1989.
24. Groop LC:
Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care*, 15: 737, 1992.
25. Groop PH, Aro A, Stenman S, Groop L:
Long-term effect of guar gum in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Clin. Nutr.*, 58: 513, 1993.



26. Hermann LS:
Metmorfin: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Diabete Metab.*, 5: 233, 1979.
27. Hile SL:
Nutritional therapy for diabetes mellitus. In Greco DS, Peterson ME (eds): *Diabetes Mellitus. The Vet. Clin. North America Small An. Pract.*, 1995, pp 585.
28. Hile SL, Nelson RW:
Insulino-resistenza e diabete mellito. *Comp. Contin. Ed. Pract. Vet.*, 13 (2): 197, 1991.
29. Hillebrand I, Boehme K, Graefe K, Wehling K:
The effect of new alfa glucosidase inhibitors on meal-stimulated increase in glucose and insulin levels in man. *Klin. Wochenschr.*, 64: 393, 1986.
30. Jaber LA et al:
An evaluation of the therapeutic effects and dosage equivalents of glyburide and glipizide. *J. Clin. Pharm.*, 30: 181, 1990.
31. Jambon M, Chaptal J, Vedel A, Schaap J:
Accidents hypoglycemiques graves par un sulfamido-thiadiazole. *Montpellier Med.*, 441 : 21, 1942.
32. Jenney A, Proietto J, O'Dea K, Nankervis A, Traianedes K, D 'Embden H:
Low-dose acarbose improves glycemic control in NIDDM patients without changes in insulin sensitivity. *Diabetes Care*, 16: 499, 1993.
33. Landin K, Holm G, Tengborn L, et al:
Guar gum improves insulin sensitivity, blood lipids, blood pressure and fibrinolysis in healthy men. *Am. J. Clin. Nutr.*, 56: 1061, 1992.
34. Lebovitz HE:
Sulfonylurea. In: Lebovitz HE: *Therapy of diabetes mellitus and related disorders*. American Diabetes Association, Alexandria, VA 1991, pp 112-119.
35. Marchetti P, Navalesi R:
Pharmacokinetic-pharmodynamic relationship of oral hypoglycaemic agents : an update. *Clin. Pharmacokinet.*, 16: 100, 1989.
36. Mayer F, Ipaktchi M, Clauser H:
Specific inhibition of gluconeogenesis by biguanides. *Nature*, 213: 203, 1967.
37. Nelson RW, Lewis LD:
Nutritional management of diabetes mellitus. *Semin. Vet. Med. Surg.*, 5: 178, 1990.
38. Riccardi G, Rivellese AA:
Effects of dietary fiber and carbohydrate on glucose and lipoprotein metabolism in diabetic patients. *Diabetes Care*, 14: 1115, 1991.
39. Sartor G, Lundquist I, Melander A, et al:
Improved effect of glibenclamide on administration before breakfast. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 21 : 403, 1982.
40. Schmid-Antomarchi H, De Weille J, Fasset M, Lazdunski M:
The receptor for antidiabetic sulfonylureas controls the activity of the ATP-modulated K⁺ channel in insulin-secreting cells. *J. Biol. Chem.*, 262: 1580, 1987.
41. Sirtori CR, Franceschini G, Gall-Kienle M, Cighetti G, Galli G, Boudiali A, Conti F:
Disposition of metformin (N,N-dimethylbiguanide) in man. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 24: 683, 1978.
42. Stumvoll M, et al:
Metabolic effects of metmorfin in NIDDM. *N. Engl. J. Med.*, 333: 550, 1995.
43. Suter SL, Nolan JJ, Wallace P:
Metabolic effect of a new oral hypoglycaemic agent. CS-045: in NIDDM subjects. *Diabetes Care*, 15: 193, 1993.
44. Truglia JA et al:
Insulin resistance: receptor and post-binding defects in human obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Med.*, 979 (Suppl. 2B): 13, 1985.
45. Uras S:
Vecchie e nuove classi di farmaci nel trattamento del diabete mellito del cane e del gatto. *Tesi di Laurea, Fac. Med. Vet., Pisa*, aa 1997-98.
46. Weinstock RS, Levine RA:
The role of dietary fiber in the management of diabetes mellitus. *Netr.*, 4: 187, 1988.
47. Welch RW:
Diet components in the management of diabetes. *Proc. Nutr. Soc.*, 50: 631, 1991.
48. XVII WSAVA (World Small Animal Veterinary Association) World Congress: *Insulins: characteristics and indications in diabetic dogs and cats. Vol. 1, ed. Antonio Delfino Editore, 1992.*

ORGANO VOMERONASALE E COMPORTAMENTO RIPRODUTTIVO DEL GATTO

INTRODUZIONE

L'organo vomeronasale (VNO), o organo di Jacobson, è una struttura chemiosensibile posta all'interno del condotto naso-palatino, tra cavità nasali e bocca.

Presente nella maggior parte degli anfibi, rettili e mammiferi, è assente invece negli uccelli e nei pesci (1). Nell'uomo si ritrova in forma vestigiale solo durante il periodo fetale (4).

Il VNO del gatto decodifica e interpreta le informazioni veicolate da particolari molecole chimiche, i feromoni, facilitando le interazioni tra due o più soggetti, e in particolare il comportamento riproduttivo e di aggressività.

ANATOMIA FUNZIONALE

IL VNO del gatto è un organo pari a forma di cono aperto anteriormente (Fig. 1).

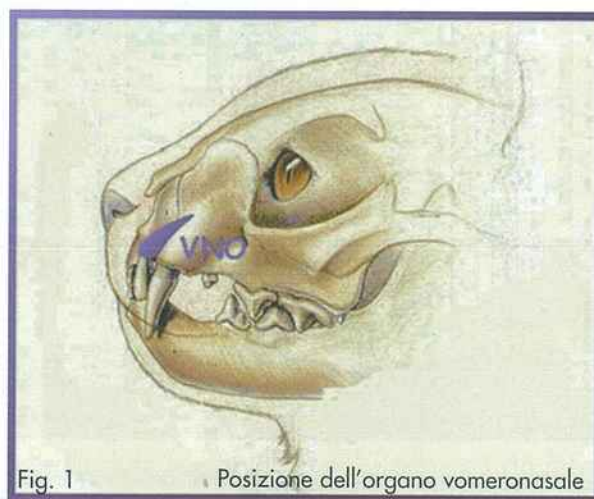


Fig. 1 Posizione dell'organo vomeronasale

La superficie esterna è racchiusa da una capsula cartilaginea che si estende nella parte antero-inferiore della cavità nasale, in stretto contatto con il vomere e con il processo palatino delle ossa incisive e mascellari (10) (Fig. 2).

La presenza della capsula rende improbabile l'incontro "passivo" tra gli odori che stimolano normalmente l'epitelio olfattivo, ogni volta che il gatto respira, e le unità recettoriali all'interno del VNO (2).

L'intera struttura è - come accennato - accolta all'interno del condotto naso-palatino che rappresenta una via di passaggio, attraverso il palato, tra il naso e la cavità orale. L'apertura

Siniscalchi M., Quaranta A.

Dipartimento di Produzione Animale - Sezione di Fisiologia Veterinaria - Università degli Studi di Bari

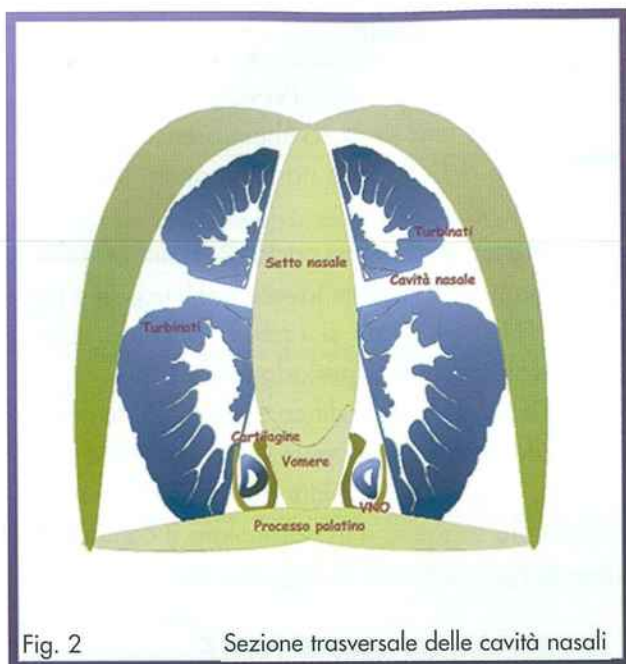


Fig. 2 Sezione trasversale delle cavità nasali



Fig. 3 Papilla vomeronasale

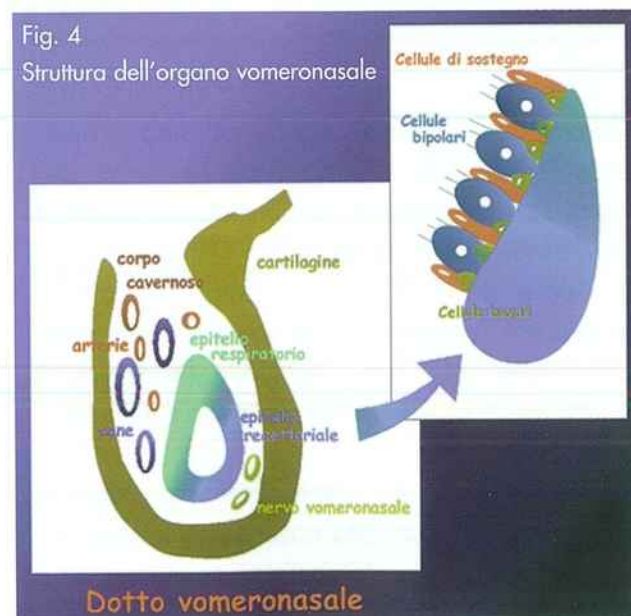


Fig. 4 Struttura dell'organo vomeronasale

del dotto nel gatto è facilmente visibile al livello della papilla, posta immediatamente dietro gli incisivi superiori (Fig. 3). Il pattern comportamentale del flehmen con i suoi tipici movimenti in sequenza ne facilita l'apertura.

Il lume dell'organo è rivestito da due differenti epitelii: respiratorio e recettoriale. Le unità recettoriali chemiosensibili sono rappresentate da tipici neuroni bipolari interposti tra cellule basali e di sostegno (12) (Fig. 4).

Nel lume del VNO sboccano ghiandole sierose che facilitano con la loro secrezione l'introduzione nell'organo di molecole "nuove" (da esplorare) e la fuoriuscita di molecole "vecchie" (già esplorate).

IL VNO è inoltre riccamente vascolarizzato e la rete vasale ha sia una funzione trofica che meccanica: i vasi, insieme al tessuto connettivo elastico e alle cellule muscolari lisce, formano infatti un vero e proprio corpo cavernoso tra lamina cartilaginea e lume (11, 12) (Fig. 4).

Il corpo cavernoso attiva un meccanismo a pompa indispensabile per l'introduzione delle molecole nel VNO. La contrazione e il rilascio alternato delle pareti del corpo cavernoso creano, infatti, una successione di pressioni positive e negative nel lume, che determinano prima il deflusso e poi l'aspirazione di fluidi all'interno dell'organo.

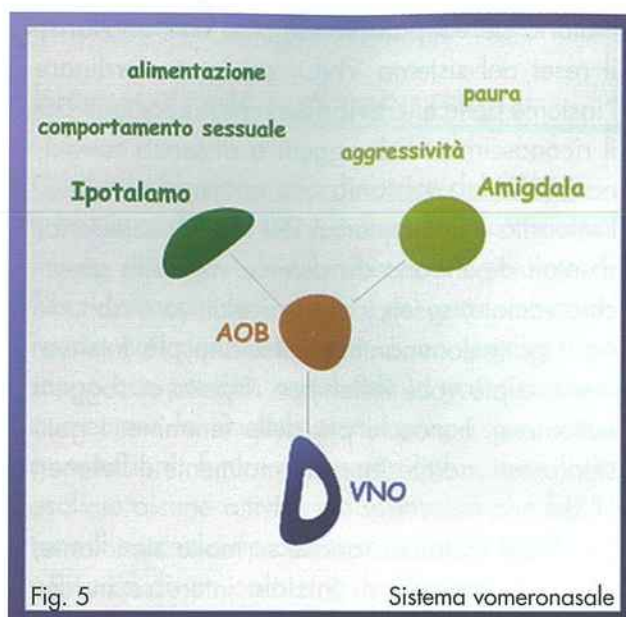
Anche questa serie di azioni non avvengono in maniera casuale, ma sono indotte dalla stimolazione nervosa vegetativa specifica, dettata dal flehmen (6).

Vie nervose e percezione sensoriale

I recettori del VNO trasformano l'informazione chimica dei feromoni in impulsi elettrici.

Le vie nervose che conducono tali impulsi al sistema nervoso centrale (SNC) sono rappresentate, nell'insieme, dal sistema vomeronasale (VSN), che comprende: nervo vomeronasale, bulbo olfattivo accessorio (AOB, propaggine del bulbo olfattivo principale), amigdala e ipotalamo (Fig. 5).

Il nervo vomeronasale è formato dalle fibre provenienti dai neuroni bipolari e conduce l'impulso all'interno dell'AOb. Qui, piccoli aggre-



gati di cellule nervose (glomeruli e cellule mitrali) elaborano il messaggio elettrico prima di rilasciarlo verso l'amigdala e l'ipotalamo (5) (Fig. 6).

L'AOB presenta una struttura alquanto differente da quella del bulbo olfattivo principale. (MOB, main olfactory bulb). Nel MOB, infatti, i neuroni olfattivi contraggono singole sinapsi con gli elementi vicini, dimostrando in ciò una notevole specificità nell'elaborazione degli stimoli ricevuti (5). Quando l'informazione viene analizzata da più canali distinti, il risultato finale (interpretazione) sarà maggiormente dettagliato (come un'immagine creata al computer, in cui più sono i punti che la formano, migliore è la definizione). La precisione del MOB nell'elaborazione dei dati è insita nella sua funzione: decodificare e classificare una svariata gamma di odori che assumono uno specifico significato

in relazione al contesto e all'esperienza.

Nell'AOB, al contrario, i rapporti con i recettori del VNO sono diversi: ciascun recettore proietta più fibre non su singoli elementi, ma su poche cellule contigue (glomeruli), che integrano le informazioni prima di convogliarle ad un'unica cellula mitrale (Fig. 6). Tale singolare architettura sinaptica di tipo piramidale, ove più elementi convergono alla fine su una singola unità, favorisce una risposta ristretta e di tipo qualitativo dell'AOB, evocata solamente da feromoni diversi.

Quando è elevato il grado di parentela tra due animali, i feromoni rilasciati con le urine (MUPs, maior urinary protein) risulteranno tra loro molto simili (7), mentre le MUPs di due soggetti estranei sono completamente diverse. Il riconoscimento da parte del VNO delle differenze esistenti tra i vari feromoni è utile ai fini della ricombinazione genetica tra individui della stessa specie.

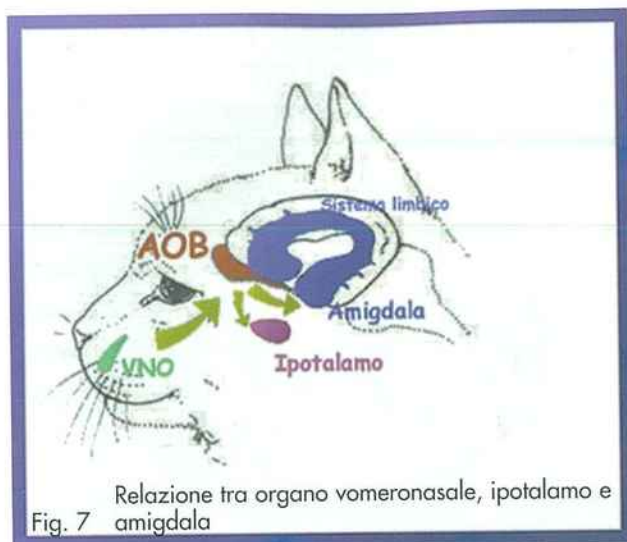
La regione anteriore dell'AOB è preposta al riconoscimento delle MUPs specifiche di ogni individuo, mentre la porzione posteriore agisce nel riconoscimento di specie. Per usare un esempio corrente, è come se le urine in toto rappresentassero un indirizzo telematico ("silvestro@gatto.it") contenente indicazioni sull'individuo (le MUPs, "silvestro") e sulla specie ("gatto.it").

L'AOB, in definitiva, fa da filtro tra l'epitelio recettoriale e il SNC: impulsi generati da feromoni "poco invitanti" (in quanto simili ai propri) non giungono all'amigdala e all'ipotalamo, ma si estinguono all'interno dell'AOB senza destare alcuna reazione e interesse nell'animale. Molecole nuove corrispondenti ad animali nuovi al contrario attivano il sistema.

Amigdala (centro dell'emotività) e ipotalamo (centro del comportamento sessuale e alimentare) rappresentano il capolinea delle vie nervose, e la loro attività influenzerà il comportamento finale del gatto (Fig. 7).

Comportamento

Il flehmen è la tipica manifestazione dell'attività del VNO. Tale pattern comportamentale viene



evocato solo in seguito ad una intensa stimolazione dell'epitelio olfattivo: il gatto, infatti, avrà una normale reazione di flehmen nei confronti di una particolare sostanza solo dopo averla accuratamente annusata (sniffing) (13).

Lo stimolo più forte che scatena il flehmen è rappresentato ovviamente dalle urine di gatto, seguite da quelle di coniglio che contengono feromoni (e loro metaboliti) comuni a molti mammiferi. Invece, il secreto delle ghiandole facciali, delle ghiandole perianali e delle ghiandole della coda del gatto (implicate nella marcatura del territorio) evocano il flehmen solo in maniera occasionale, così come il sangue. La saliva, infine, non desta alcuna reazione (13). Lo sniffing non è l'unico pattern associato al flehmen, ma anche il leccarsi labbra e bocca (licking) e lo scuotere la testa (headshaking) sono azioni stereotipate che lo accompagnano (12).

La sequenza temporale di eventi non è casuale, ma costante, e prevede in successione: sniffing, flehmen, licking e headshaking (Fig. 8).

Tale ordine è dettato dalla necessità dapprima di stimolare adeguatamente il VNO (sniffing e flehmen), e dopo di allontanare le sostanze scatenanti il riflesso attraverso una cospicua produzione di saliva e scuotimenti della testa (licking e headshaking).

Il pattern del licking si osserva specialmente quando due soggetti si annusano e toccano con la caratteristica posizione testa-testa o testa-coda. In tali casi è probabile che lo schema

motorio stereotipato serva, oltre che a favorire il reset del sistema VNO, anche a riordinare l'insieme delle microvibrissе, così importanti per il riconoscimento di oggetti a distanza ravvicinata (9).

L'intensità e la frequenza dei moduli comportamentali dipendono da diverse variabili: gerarchia sociale, sesso, ciclo riproduttivo e abitudine. I gatti dominanti manifestano più intensamente e più volte il flehmen rispetto ai soggetti sottomessi, i maschi più delle femmine. I gatti sterilizzati manifestano normalmente il flehmen (13).

Qualsiasi sostanza, anche se molto stimolante, dopo un periodo di iniziale interesse induce abitudine: il gatto comincia a "distrarsi", dedicando più tempo al gioco, alle cure personali e a nuovi stimoli, piuttosto che perseverare nella ricerca della sostanza iniziale.

L'occlusione chirurgica del dotto nasopalatino riduce drasticamente il flehmen del gatto pur senza eliminarlo del tutto, mentre l'asportazione in toto del VNO determina il fallimento dell'accoppiamento, il maschio mostra scarso interesse per la femmina e la fertilità risulta fortemente ridotta (6, 8).

Anche nei criceti il VNO viene attivato dai feromoni durante il flehmen, e stimola attraverso l'ipotalamo il comportamento della copula (attività mediata dal GnRH), anticipando la pubertà degli animali (3).

In conclusione il VNO riveste un ruolo di primaria importanza nel regolare il comporta-



mento sessuale dei gatti a più livelli.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Qual è la funzione coordinatrice del VNO?

Il VNO, tramite il VSN, influenza il comportamento sessuale e le manifestazioni emotive di fuga e attacco (aggressività) del gatto in maniera da coordinarle al fine di conseguire uno scopo ben preciso: assicurare la trasmissione e aumentare la frequenza dei propri geni nelle generazioni future. In quest'ottica, vengono esaltate alcune attività indispensabili che facilitano il successo riproduttivo.

- Ricerca di un partner geneticamente diverso. L'accoppiamento con un partner geneticamente diverso aumenta le probabilità di ottenere una progenie sana e allarga gli orizzonti della distribuzione genica. Il disinteresse, o meglio l'abitudine, mostrata da un gatto nei confronti di un vecchio partner è giustificata dalla probabilità che i geni di questo siano già stati trasmessi.

Il VNS regola le interazioni sociali a vari livelli e, captando nuove informazioni, è determinante nel primo incontro con un gatto "straniero", maschio o femmina, di cui si sa poco o nulla. L'attivazione del sistema avviene sempre da parte di MUPs nuove, differenti dalle proprie. Ad un livello superiore (corteccia cerebrale) le informazioni provenienti dal VNS vengono integrate con i dati relativi a gerarchia, legami, affetti, emozioni e ricordi.

- Allontanamento dal proprio territorio di possibili rivali portatori di un patrimonio genetico diverso.

Quando un gatto incontra un conspecifico dello stesso sesso, ma con un genotipo differente dal suo (non parenti), avrà una forte reazione avversa (lotta o fuga) nei confronti di quest'ultimo. La reazione di lotta è finalizzata alla difesa dei propri geni nel territorio e viene evocata dalle MUPs del gatto "estraneo" che, essendo differenti da quelle del gatto "di casa", oltrepassano pienamente l'AOB e attivano l'amigdala a livello centrale.

La reazione di fuga ha un significato quando

indichi che, in previsione di una possibile sconfitta, in quel luogo e in quel momento non vi è posto per affermare e perpetuare i propri geni.

- Ricerca e al corteggiamento del partner.

Molto probabilmente un gatto con un normale indice di massa corporea dedica più tempo alla ricerca del partner rispetto ad un soggetto obeso, trascurando le attività alimentari. E' noto infatti che un gatto in calore tende ad alimentarsi di meno, e riteniamo che - in tale contesto - ciò possa dipendere da un'azione diretta del VNO sull'ipotalamo, nel quale sono situati i centri della fame e della sazietà.

Perché il VNO è isolato dal resto delle cavità nasali?

Non ci si può permettere di "sbagliare" un accoppiamento in natura, o per lo meno bisogna limitare le possibilità d'errore. L'isolamento del VNO fa in modo che i feromoni non stimolino il VSN in un momento non adatto, e che molecole chimicamente affini ai feromoni specifici, ma provenienti da specie diverse, non evocino comunque una risposta attiva da parte del gatto.

Il primo livello di controllo è rappresentato, a parer nostro, dall'organo dell'olfatto vero e proprio che funzionerebbe da iniziale decodificatore dell'informazione feromonale (decoder 1). L'adeguata stimolazione dei recettori olfattivi (tramite lo sniffing) è infatti indispensabile per l'avvio del pattern comportamentale del flehmen per via nervosa riflessa.

Superata la prima barriera, il flehmen con i suoi tipici movimenti di labbro, naso e lingua, porterà i feromoni a stretto contatto con l'epitelio sensoriale specifico, consentendo l'indagine della porzione solubile (seconda fase di codifica - decoder 2).

Il terzo ed ultimo decodificatore è rappresentato dall'AOB (decoder 3), che opera una decodifica di tipo neuronale, più che molecolare, grazie alla già descritta organizzazione a piramide delle sue cellule nervose.

L'isolamento del VNO è dunque indispensabile per creare un microambiente che faciliti la cattura delle molecole feromonalie evitandone la dispersione, ma rappresenterebbe anche un



fattore di sicurezza per evitare errori nell'interpretazione dei dati e assicurare così un più elevato successo riproduttivo. Va aggiunto inoltre che, per la natura stessa delle risposte evocate che sono potenzialmente rischiose (lotta, fuga), il flehmen viene limitato ai soli momenti di effettiva necessità proprio grazie all'isolamento del VNO.

Bibliografia

1. Bhatnagar KP., Meisami E. (1998): Vomeronasal organ in bats and primates: extremes of structural variability and its phylogenetic implications. *Microsc Res Tech*, 43(6):465-75.
2. Bradshaw J.W.S. (1996): Il comportamento del gatto. Edagricole, Bologna.
3. Fernandez-Fewell GD., Meredith M. (1995): Facilitation of mating behavior in male hamsters by LHRH and AcLHRH5-10: interaction with the vomeronasal system. *Physiol Behav*, 57(2):213-21.
4. Johnson A., Josephson R., Hawke M. (1985): Clinical and histological evidence for the presence of the vomeronasal (Jacobson's) organ in adult humans. *J. Otolaryngol*, 14(2):71-9.
5. Keverne EB. (1999): The vomeronasal organ. *Science*, 286(5440):71620.
6. Kjell B. DØving, Didier Trotier. (1998): Structure and function of the vomeronasal organ. *The Journal of Experimental Biology*, 201: 2913-2925.
7. Meredith M. (1998): Vomeronasal function. *Chem Senses*, 23(4):463-6.
8. Meredith M., Fernandez-Fewell G. (1994): Vomeronasal system, LHRH, and sex behaviour. *Psychoneuroendocrinology*, 19(5-7):657-72.
9. Quaranta A., De Cola F., Siniscalchi M. (2001): Funzioni sensoriali delle vibrisse del gatto ed implicazioni etologiche. *Rassegna di Medicina Felina*, 2: 29-33.
10. Salazar I., Sanchez Quinteiro PS., Cifuentes JM. (1995): Comparative anatomy of the vomeronasal cartilage in mammals: mink, cat, dog, pig, cow and horse. *Anat Anz*, 177(5):475-81.
11. Salazar I., Sanchez Quinteiro P., Cifuentes JM., Fernandez P., Lombardero M. (1997): Distribution of the arterial supply to the vomeronasal organ in the cat. *Anat Rec*, 247(1):129-36.
12. Salazar I., Sanchez Quinteiro P., Cifuentes JM., Garcia Caballero T. (1996): The vomeronasal organ of the cat. *J Anat*, 188:445-54.
13. Verberne G. (1976): Chemocommunication among domestic cats, mediated by the olfactory and vomeronasal senses. II. The relation between the function of Jacobson's organ (vomeronasal organ) and Flehmen behaviour. *Z Tierpsychol*, 42(2):113-28.
14. Verberne G., de Boer J. (1976): Chemocommunication among domestic cats, mediated by the olfactory and vomeronasal senses. I. Chemocommunication. *Z Tierpsychol*, 42(1):86-10

INCONTINENZA URINARIA NEL GATTO: DIAGNOSI E TERAPIA FARMACOLOGICA

Alessia BONOTTI*
Chiara ROSSINI*,
Grazia GUIDI**

*Vet. Libero professionista

** Dipartimento di Clinica Veterinaria, Università di Pisa

INTRODUZIONE

Il gatto è soggetto a molti disturbi della minzione come la disuria, la stranguria, l'oliguria, per la sua particolare predisposizione alle infezioni delle basse vie urinarie, all'urolitiasi, alle ostruzioni uretrali.

L'incontinenza urinaria, invece, si riscontra poco frequentemente. La patologia, se pur rara, quando si manifesta è causa di frustrazione sia per il proprietario sia per il medico veterinario, è di difficile diagnosi eziologia e altrettanto complessa è la terapia.

Questa, infatti, per essere veramente efficace, si deve basare su una diagnosi eziopatogenetica il più esatta possibile. Per ottenerla si inizia con raccogliere l'anamnesi: non è raro, infatti, che il proprietario si rivolga al veterinario descrivendo come incontinenza altri problemi, come la marcatura del territorio, la poliuria, l'urgenza all'urinazione o l'urinazione inappropriata per disturbi comportamentali.

FISIOLOGIA DELLA MINZIONE

La minzione è un atto fisiologico riflesso ma controllato dai centri superiori che su di essa possono svolgere un'azione facilitante o inibente; consiste nell'accumulo passivo di urina in vescica e nel suo svuotamento attivo e volontario. Richiede l'integrità di strutture anatomiche (ureteri, vescica, uretra) e nervose (sistema nervoso periferico e sistema nervoso centrale). La capacità di controllare lo svuotamento della vescica è tipica dell'animale adulto: nei gattini neonati, fino alla 7^a-12^a settimana di vita, è presente un riflesso eccitatorio somato-vescicale che produce lo svuotamento della vescica a seguito della stimolazione dell'area perineale da parte della madre.

La minzione si può suddividere in due fasi: la prima di deposito in cui l'urina si accumula in vescica, la seconda di svuotamento durante la quale la contrazione del detrusore permette di eliminare l'urina accumulata. Durante la fase di deposito la vescica e l'uretra sono governate dal sistema nervoso ortosimpatico (nervo ipogastrico) e dal sistema nervoso somatico (nervo



puddendo), durante la fase di svuotamento dal sistema nervoso parasimpatico (nervo pelvico). Durante la fase di deposito sono raggiunti un volume ed una pressione soglia che, stimolando i tensorecettori della parete vescicale, innescano il *riflesso della minzione*. Tab. 1

L'informazione sensitiva è trasmessa dal nervo pelvico al *centro riflesso della minzione*, che ha sede nel midollo sacrale, e tramite il fascicolo gracile ed il tratto spino talamico ai centri superiori, localizzati nel mesencefalo nel ponte e nel midollo allungato.

L'informazione raggiunge il S.N.C. ed è integrata a livello della corteccia, anche con l'intervento dell'ipotalamo, del cervelletto e del sistema libico; dal *centro pontino della minzione* partono poi fibre efferenti viscerali che entrano in contatto con i nuclei sacrali del nervo pelvico in modo da poter facilitare o inibire lo svuotamento riflesso della vescica.

Le fibre afferenti della parete vescicale sono essenzialmente di due tipi: fibre mieliniche A α e fibre amieliniche C. Le prime intervengono nel normale ciclo accumulo-svuotamento della vescica e trasmettono informazioni sul grado di distensione della parete. Le seconde sono anche dette "fibre silenziose" perché normalmente non intervengono nella percezione intravesicale. Si attivano e aumentano di numero, per intervento di un "nerve growth factor", in casi fisiopatologici, come in corso di cistite e nel trauma alla colonna sacrale. Le fibre tipo C inoltre non hanno solo funzione afferente, ma possono svolgere anche quella di efferenti. Contengono, infatti una serie di neurotrasmettitori, le tachichinine, la più importante delle quali è la sostanza P, che vengono liberate a seguito della loro stimolazione. Gli effetti della sostanza P e delle altre tachichinine sono molti, in particolare provocano la contrazione involontaria delle cellule muscolari lisce della vescica.

Esistono anche riflessi secondari, innescati dal

passaggio di urina attraverso l'uretra che contribuiscono al suo rilassamento e favoriscono lo svuotamento della vescica. Nell'incontinenza queste fasi non esistono e si ha perdita del controllo volontario della minzione.

Tabella 1. Fasi della minzione

FASE DI DEPOSITO

- Sistema nervoso ortosimpatico: **NERVO IPOGASTRICO (L₂-L₅)**
 β -recettori: contrazione cellule muscolari lisce collo vescicale e porzioni prossimali dell'uretra
 β -recettori: rilassamento del detrusore.
- Sistema nervoso somatico: **NERVO PUDENDO (S1-S3)**
contrazione sfintere uretrale esterno

FASE DI SVUOTAMENTO

- Sistema nervoso parasimpatico: **NERVO PELVICO (S₁-S₃)**
contrazione detrusore e rilassamento degli sfinteri

CLASSIFICAZIONE DELL'INCONTINENZA URINARIA

L'incontinenza può essere classificata secondo l'origine (neurogena o non neurogena), della frequenza con cui compare (intermittente o continua), del volume residuo di urina che rimane in vescica (vescica distesa o vescica vuota) o del momento in cui inizia la sintomatologia (congenita o acquisita).

La classificazione migliore può essere considerata quella che prende in esame separatamente l'incontinenza neurogena e quella non neurogena, inserendo in questa anche quella da cause congenite. (Tab. 2)

INCONTINENZA NON NEUROGENA

Anomalie congenite

L'incontinenza urinaria che compare in animali giovani può essere causata da anomalie anatomiche congenite. Nell'*ectopia degli ureteri* uno od entrambi gli ureteri non terminano sulla parete vescicale ma nell'uretra o in vagina (tab. 2), bypassando la normale funzione dello sfintere uretrale interno e causando una perdita di urine continua che si riscontra dalla nascita o poco dopo. Cause d'incontinenza, sebbene

CAUSE DI INCONTINENZA URINARIA NEL GATTO

INCONTINENZA NON NEUROGENA		INCONTINENZA NEUROGENA
Anomalie Congenite	Diverticolo vescicouracale	Disturbi del motoneurone superiore
	Ipoplasia della vescica	
	Estrofia	
	Corna uterine ectopiche	
	Agenesia-ipoplasia dell'uretra	
	Fistola colon vescicale	
Anomalie Acquisite	Disrafia spinale	Disturbi del motoneurone inferiore
	Atonia del detrusore	
	Iperattività del detrusore	
	Incompetenza sfintere uretrale	
	"Urge incontinence"	
	Incontinenza paradossa	
	Dissinergia dei riflessi	

molto rare sono anche: il *diverticolo vescicouracale*, l'*ipoplasia* e l'*estrofia della vescica*, le *corna uterine ectopiche*, l'*agenesia/ipoplasia dell'uretra*, le *fistole colon-vescicali*, la *disrafia spinale*.

Anomalie acquisite

L'incontinenza non neurogena, se non dipende da anomalie anatomiche congenite, può essere causata dall'*atonia del detrusore* che per alterazioni della forza contrattile del muscolo vescicale dà incontinenza, vescica distesa, flaccida e facilmente comprimibile. La causa più frequente, oltre al danno neurologico, è la prolungata distensione della parete vescicale dovuta ad ostruzione uretrale intraluminale (calcoli, neoplasie) o extraluminale (edema periuretrale, emorragie, infiammazioni). La sovradistensione, sia essa acuta o cronica, porta alla perdita delle giunzioni serrate ("tight junction") tra le cellule muscolari lisce: viene così impedita la normale propagazione dell'onda di depolarizzazione e la contrazione della muscolatura liscia vescicale. Ci può anche essere un danno ai recettori sensoriali presenti nella parete che trasmettono gli impulsi afferenti ai centri superiori che attivano il riflesso della minzione. La loro mancata attività provocherebbe la perdita del riflesso. La sovradistensione vescicale da ostruzione produce anche un'alterazione dell'equilibrio idroelettrolitico e acido-base che può

portare a debolezza muscolare generalizzata, con interessamento anche della vescica: l'*iperkalemia*, l'*acidosi* e la *perfusion* inadeguata sono i fattori principali. Anche l'*ipokalemia* che si ha nella diuresi postostruttiva può dare debolezza muscolare. Una particolare considerazione va riservata ad una patologia che tra i suoi numerosi sintomi include anche l'*atonia del detrusore*: la

disautonomia felina (Key-Gaskell Syndrome).

L'*iperattività del detrusore*, caratterizzata da contrazioni involontarie ripetute della muscolatura liscia vescicale durante la fase di accumulo di urina, può produrre incontinenza. Le contrazioni possono essere spontanee o provocate ma non possono essere sopresse. Si ha per infiammazioni, neoplasie, calcolosi, che danno uno stimolo continuo ai recettori periferici (*iperreflessia sensoria*). Una patologia che può causare contrazioni involontarie della vescica associate a dolore, disuria, ematuria è la cistite interstiziale idiopatica felina, chiamata anche dagli anglosassoni "idiopathic lower urinary tract disease" (Buffington 1994).

La malattia non ha un'eziologia nota, ma ha molte affinità con la cistite interstiziale (IC) della donna: dolore, contrazioni involontarie del detrusore, ematuria, urine sterili, edema della sottomucosa, diminuzione dei glicosaminoglicani nella parete vescicale con aumento della permeabilità.

L'infiammazione potrebbe avere un'origine neurogena: nei gatti affetti è stato riscontrato un aumento di neuroni sensitivi nella sottomucosa della vescica (fibre-C); queste fibre contengono una grande varietà di neuropeptidi, tra cui uno dei più importanti è la sostanza P.

Le fibre-C sono coinvolte nella trasmissione dell'impulso nervoso dolorifico ai centri superiori, ma possono innescare anche un riflesso asso-



nale locale. Questo riflesso produce il rilascio di la sostanza P che ha come effetti la stimolazione delle cellule muscolari lisce della vescica, che si contraggono, e il rilascio di istamina da parte delle mast-cells (Buffington 1996). Non è ancora stato provato se l'aumento delle fibre nervose sia causa o effetto della cistite interstiziale. Esiste anche un altro tipo di iperreflessia idiopatica: l'*instabilità idiopatica del detrusore*, che è stata associata all'infezione da virus della leucemia felina (Lappin *et al* 1987; Lane 1999). Nell'*incompetenza dello sfintere uretrale* la diminuzione della resistenza dello sfintere, durante la fase di accumulo di urina, fa sì che la pressione intravesicale superi quella uretrale e l'urina possa fuoriuscire. Può conseguire a malattie invasive dell'uretra, come neoplasie, uretriti, ma anche alla sterilizzazione, soprattutto nella femmina. In questo caso l'animale ha delle piccole perdite di urina, più spesso quando dorme o è in decubito. È molto simile all'incontinenza ormone-sensibile ("spay incontinenza") del cane. Dipende dal fatto che gli estrogeni contribuiscono al mantenimento dell'integrità funzionale della muscolatura uretrale perché lo sfintere, oltre ad avere recettori alfa-adrenergici, ha anche recettori per gli ormoni sessuali. Un tipo di incontinenza simile alla *spay incontinenza* è correlata all'infezione da virus della leucemia felina. La sindrome si manifesta quando il gatto riposa ed è quasi sempre accompagnata da anisocoria. Il fatto che il gatto sia capace di urinare normalmente e non perda del tutto il controllo volontario indica che la FeLV causa un'anomalia uretrale piuttosto che una disfunzione vescicale. Nei gatti maschi la resistenza dello sfintere uretrale diminuisce anche in seguito ad uretrotomia. Nell'*"urge incontinenza"* lo stimolo incontenibile all'urina è dovuto alla perdita di distensibilità vescicale.

L'*incontinenza paradossa* si ha nei casi di ostruzione uretrale parziale in cui c'è perdita di urina una volta che la pressione vescicale aumenta e supera quella uretrale (Frenier *et al* 1990). Anche la *dissinergia dei riflessi*, cioè l'incapacità della vescica e dell'uretra di agire in

sinergia durante la minzione, può essere causa di incontinenza urinaria. Ad una contrazione del detrusore normale o iperattiva corrisponde un'iperattività degli sfinteri uretrali. È un disturbo piuttosto raro sia nel cane che nel gatto. L'eziologia però non è ancora chiara nel gatto: studi sperimentali eseguiti su gatti con lesioni spinali non hanno messo in evidenza né dissinergia detrusore-sfinteri né spasmo degli sfinteri.

È possibile che spasmi della muscolatura uretrale e lesioni intraluminali provocate da edemi, neoplasie, emorragie uretrali diano mancata apertura dello sfintere uretrale simulando una dissinergia (Barsanti *et al* 1996).

INCONTINENZA NEUROGENA

Le cause più frequenti sono i traumi della colonna da investimento, da caduta o meno frequentemente patologie che colpiscono il midollo spinale: neoplasie spinali, malattie del disco intervertebrale, degenerazione del midollo, mucopolisaccaridosi (Kornegay 1991), gangliosidosi, mannosidosi, discospondilite, malformazioni lombosacrali, emboli fibrocartilaginei.

Nei *disturbi del motoneurone superiore* l'informazione non può raggiungere, tramite le vie afferenti, i centri superiori che regolano la minzione: si ha perdita del controllo volontario.

La vescica è distesa e vi è aumento delle resistenze a livello uretrale: se il nervo pudendo rimane intatto il tono dello sfintere uretrale è normale o addirittura aumentato perché manca l'inibizione dei centri superiori. La resistenza è maggiore se è interessato il tratto tra L₅ e i segmenti sacrali perché viene a mancare l'inibizione riflessa dei neuroni simpatici β -adrenergici che mantengono il tono della muscolatura liscia vescicale a livello del collo. Anche se il controllo volontario è scomparso, la vescica è difficilmente svuotabile con la compressione, il volume residuo è notevole, il riflesso anale è normale. L'incontinenza che si instaura è da iperdeflusso per la costante distensione vescicale. Se la lesione è irreversibile può instaurarsi il controllo automatico della vescica (*vescica riflessa* o

vescica automatica) di solito una o due settimane dopo la lesione.

Nel caso in cui sia interessato il *motoneurone inferiore* si ha assenza di minzione volontaria, vescica distesa e flaccida per mancanza totale d'innervazione del muscolo detrusore, sfinteri uretrali rilasciati. Segni clinici associati sono la mancanza di tono dello sfintere anale, la perdita del riflesso perineale, incontinenza fecale. L'incontinenza, di solito, è continua perché l'urina non è trattenuta in nessun modo in vescica, la compressione manuale è molto facile, soprattutto se è interessato anche il nervo pudendo con perdita completa del tono dello sfintere (Kornegay 1991).

DIAGNOSI DI INCONTINENZA URINARIA

Anamnesi

Per un'indagine diagnostica corretta è necessario raccogliere una buona anamnesi: questa ci guiderà poi nell'esecuzione di ulteriori indagini. La razza, il sesso, l'età dell'animale, sono già piuttosto indicativi. Si devono fare una serie di domande al proprietario:

- *Da quanto tempo è iniziata la sintomatologia?*
- *Il problema compare quando l'animale è in decubito, quando dorme, quando si muove o è continuo?*
- *L'animale talvolta urina normalmente? Il getto di urina è normale, intermittente, oppure si interrompe bruscamente?*
- *Il colore, l'odore e il volume delle urine eliminate è normale o ci sono delle alterazioni?*
- *Il gatto è stato sottoposto a sterilizzazione, ad uretostomia?*
- *Ha subito degli incidenti, cadute, traumi al cranio, alla colonna, alla pelvi, alla coda?*
- *La defecazione, la deambulazione, il tono della coda sono normali?*
- *È già stato trattato con farmaci? Se sì con che risultato?*
- *Ha già avuto problemi urologici e se sì di che tipo?*

Sarebbe anche utile riuscire a stabilire il consu-

mo giornaliero di acqua, così da prendere in considerazione anche un eventuale poliuria/polidipsia che il proprietario potrebbe confondere con l'incontinenza. Con l'anamnesi si hanno già dei dati utili per verificare l'effettiva esistenza dell'incontinenza ed iniziare l'esame clinico, oppure per sospettarne l'inesistenza ed orientarsi su altri disturbi più comuni, in particolare l'urinazione inappropriata, il mancato uso della lettiera, la marcatura del territorio (Hart 1996).

Esame Clinico

Consiste innanzi tutto nell'osservazione dell'animale, del suo comportamento e del suo stato mentale (se mantiene correttamente la stazione quadrupedale, se cammina e si muove normalmente, se assume atteggiamenti antalgici) e nell'esame dei genitali esterni ricercando anomalie nella forma, presenza di lesioni, masse, gocciolamento di urina. È importante valutare il tipo di urinazione del gatto: se c'è un inizio volontario, il volume e il diametro del getto di urina, la presenza di sangue. Se il gatto inizia volontariamente ad urinare probabilmente il problema sarà uretrale e non a livello del muscolo detrusore, se il getto inizia normalmente e poi si interrompe ci può essere dissinergia dei riflessi. Il volume e il tono vescicali dovrebbero essere apprezzati prima e dopo la minzione (Barsanti *et al* 1986; Frenier 1990) per vedere se l'animale è capace di svuotare completamente la vescica (Barsanti 1995). La palpazione dell'addome e della vescica possono far rilevare una vescica distesa o no.

La distensione vescicale è presente nelle ostruzioni anatomiche (ostruzione uretrale parziale, masse a livello del collo vescicale), nella sovradistensione per disfunzioni del detrusore (atonìa, Key Gaskell Syndrome), nel mancato rilassamento vescicale durante la contrazione uretrale. La vescica invece è vuota quando l'uretra non è competente (incontinenza ormonale sensibile, incompetenza dello sfintere uretrale per altre cause, ipoplasia dell'uretra), quando è esclusa (ectopia degli ureteri, uraco persistente), quando è diminuita la sua capacità di riem-



pimento (massa in vescica, ipoplasia vescicale, "urge incontinence"). Anche la compressione manuale della vescica, se è più o meno difficile è indicativa. Facendo attenzione a non esercitare troppa pressione sulle pareti vescicali, in particolare se si sospetta una ostruzione uretrale, questa manovra permette di valutare la tonicità e la ripienezza della vescica: una vescica facilmente comprimibile può essere data da lesioni del motoneurone inferiore, da atonia del detrusore, da incompetenza dello sfintere uretrale; al contrario una vescica che non si comprime con facilità può essere causata da un'ostruzione meccanica o funzionale, da lesioni del motoneurone superiore, da dissinergia dei riflessi.

frequenza vengono diagnosticate nei gatti, però non si deve dimenticare che alcune razze feline sono predisposte a patologie neurologiche particolari.

Dato che il sistema nervoso somatico e quello autonomo controllano strutture anatomiche diverse del sistema urinario e queste hanno le loro origini in porzioni diverse del tratto spinale, a seconda dell'organo che presenta una disfunzione (ad esempio la vescica anziché l'uretra) ed a seconda del tipo di questa (attività aumentata o diminuita) si può risalire al tratto interessato dalla lesione (tab.3).

Quindi per eseguire un buon esame neurologico va valutato l'intero tratto spinale, con particolare attenzione ai tratti lombo-sacrali dove

Tabella 3

Sede	lesione	Funzione detrusore	Funzione sfintere	Riflesso anale
Cerebrale (MNS)		Normale	Normale	Normale
Midollo spinale (MNS-TL)		Ridotta/assente	Normale/aumentata	Normale
Cauda equina (MNI)		Ridotta/assente	Ridotta/assente	Ridotta/assente
Sfintere uretrale (MNI)		Normale	Ridotta/assente	Variabile
Detrusore (MNI)		Ridotta/assente	Normale	Normale

Tabella 3: correlazione tra sede della lesione e funzione alterata.

Esame Neurologico

È di fondamentale importanza soprattutto se si sospetta una lesione spinale o cranica. L'approccio ad un paziente neurologico non è semplice, ancor meno se si tratta di un gatto. Per iniziare quindi è opportuno che attorno all'animale ci sia la massima tranquillità così da permettergli di ambientarsi, di muoversi e reagire agli stimoli nel modo più naturale possibile. Ovviamente l'esame inizia già con l'esame clinico, dall'osservazione della postura, dell'andatura e dalla valutazione dello stato mentale. L'esame neurologico del paziente affetto da incontinenza è volto innanzi tutto a verificare se esiste realmente un problema del sistema nervoso, ad identificarne l'origine e la sede della lesione e ad individuarne l'eziologia. Di solito sono le lesioni traumatiche quelle che con più

sono presenti le emergenze dei nervi che regolano la minzione.

Esami di Laboratorio

È importante, in caso di sospetta incontinenza urinaria, o comunque in tutte le patologie che riguardano l'apparato urinario, fare una valutazione ematologia più completa possibile con particolare attenzione all'azotemia, alla creatinemia, alla glicemia, all'osmolarità plasmatica e agli elettroliti. In questo modo si potrà rilevare o meno un'alterazione nella crasi ematica, un'insufficienza renale o una sindrome poliurica. Sarebbe bene eseguire anche un test Elisa per la FeLV. È molto utile anche un esame delle urine completo per evidenziare la presenza di infiammazioni o di infezioni a livello delle vie urinarie. L'esame delle urine andrebbe ripetuto

periodicamente, anche ad intervalli piuttosto brevi in animali con problemi di incontinenza perché essi sono più predisposti alle infiammazioni delle basse vie urinarie, quando non sono addirittura queste la causa dell'incontinenza. Se si scopre una infezione è bene eseguire un'urinocultura e un antibiogramma. Con l'esame del sedimento si possono mettere in evidenza cilindri o cristalli che indicano la presenza o di infiammazioni o di formazioni urolitiche.

Diagnostica per immagini

È necessaria per identificare delle anomalie congenite o acquisite delle basse vie urinarie, a livello di ureteri, di vescica e di uretra.

Gli esami radiografici in bianco non sono molto indicativi. Sono utili solo nei casi in cui siano presenti formazioni litiasiche radiopache e per valutare la forma e la posizione della vescica. Più utili si dimostrano quelli con contrasto, negativo, positivo o con doppio contrasto. Si eseguono l'*urocistografia* con contrasto positivo, negativo o con doppio contrasto, l'*urografia escretoria*, l'*uretrocistografia ascendente o retrograda* e quella *discendente o anterograda*. Anche l'*ecografia* può essere utilizzata nella valutazione dell'apparato urinario col vantaggio di essere un esame poco invasivo. Non ultime ricordiamo l'importanza sempre maggiore che stanno assumendo gli esami endoscopici anche in medicina veterinaria, quindi *uretroscopie* e *cistoscopie*.

Studi urodinamici

Sono esami altamente specialistici che permettono di studiare la funzionalità delle strutture deputate al controllo della minzione. Sono utilizzati per caratterizzare al meglio il tipo di disfunzione presente così da poter scegliere la terapia più adeguata. Le procedure urodinamiche, quando c'è ne sia la possibilità, si dovrebbero applicare in tutti i casi in cui la diagnosi sia dubbia, si sospettino più di una patologia, nel caso in cui non ci sia risposta alla terapia già intrapresa. Sono utili anche per la valutazione delle anomalie anatomiche, come gli ureteri ectopici o anomalie vaginali.

Gli esami urodinamici che si utilizzano per l'incontinenza urinaria sono: la cistometrografia (CMG o CystoMetroGraphy), la profilometria della pressione uretrale (UPP o Urethral Pressure Profilometry), l'elettromiografia (EMG o ElettroMioGraphy), l'uroflussometria.

TRATTAMENTO DELL'INCONTINENZA URINARIA

Il trattamento dell'incontinenza si avvale sia della terapia farmacologica che di quella chirurgica (per le anomalie anatomiche congenite e per quelle acquisite). Inoltre si devono eseguire delle manovre e accudire gli animali in modo che la patologia non peggiori e non sia causa di ulteriori danni. Un animale incontinente, soprattutto se l'incontinenza è grave e legata a disturbi neurologici, come la paralisi o il dolore, deve essere accudito in un giaciglio sollevato da terra, con lettiera assorbente. La zona perivulvare o periprepuziale va protetta con pomate o gel a base di vaselina, che impediscano le ustioni da urina sulla cute e sulla mucosa dovuti al continuo stillicidio all'esterno. Se l'animale non è più in grado di farlo da solo, o comunque lo svuotamento della vescica non è sufficiente, si interviene con la compressione manuale o col cateterismo, almeno 2 o 3 volte al giorno.

Terapia farmacologica

I farmaci utilizzati per l'incontinenza urinaria sono essenzialmente farmaci che agiscono sul sistema nervoso, sia autonomo che somatico, che vanno a modificare e ristabilire le connessioni tra i sistemi di controllo e gli organi deputati all'espletamento dell'urinazione, connessioni che per cause varie sono state perse. Non è sempre facile estendere l'uso di un farmaco alla specie felina perché il gatto differisce molto dalle altre specie per quanto riguarda la distribuzione e la metabolizzazione del farmaco nell'organismo, fattori questi che ne influenzano sia l'efficacia che la tossicità. Tutto questo vale ancora di più quando esistono problemi all'apparato urinario. Ad esempio con un'ostruzione



uretrale si può avere azotemia postrenale con acidosi metabolica. Ciò potrebbe compromettere l'efficacia della terapia o addirittura essere letale per l'animale se le dosi, alle quali sono impiegati i farmaci, non sono scelte con ocularità e l'andamento della terapia non è costantemente monitorato.

Nei casi di incontinenza urinaria la terapia farmacologica è utile quando il disturbo è di tipo funzionale o come terapia supplementare nel trattamento di patologie neurologiche o muscolari primarie, o dopo la risoluzione chirurgica di anomalie anatomiche congenite o acquisite. Poiché l'attività farmacologica della maggior parte delle sostanze utilizzate è diretta all'organo bersaglio, cioè ai recettori postgangliari della vescica o dell'uretra, la terapia è in genere simile sia per i disturbi neurologici che non neurologici.

Atonia del detrusore

Il trattamento dell'*ipocontrattilità vescicale* deve tendere al ripristino della forza contrattile del muscolo detrusore che per varie cause ha perso le proprie capacità contrattili.

Attualmente gli unici farmaci che possono essere utilizzati efficacemente nel gatto sono i **parasimpaticomimetici** e i **β -bloccanti**.

Il **betanecolo cloruro** (Urecholine cloruro®; uso umano) estere sintetico della colina, è un farmaco parasimpaticomimetico, con azione quasi totalmente di tipo muscarinico. Per questo motivo è indicato nel trattamento dell'*ipocontrattilità vescicale*, in particolare per: l'atonìa del detrusore conseguente a sovradistensione vescicale, la disautonomia felina (Key-Gaskell Syndrome) e le lesioni del motoneurone inferiore.

La dose iniziale è di 1.25 o 2.5 mg per os ogni 8 ore. Se non si verifica nessun effetto positivo entro 1 o 2 giorni la dose va aumentata fino a 5-7.5 mg ogni 8 ore (Lane 1996).

La somministrazione del betanecolo per via orale non sempre è efficace ma la somministrazione per via parenterale è da evitare per i significativi effetti collaterali della stimolazione colinergica e il ristretto margine di sicurezza del farmaco.

La terapia con betanecolo andrebbe eseguita dopo la risoluzione di eventuali ostruzioni uretrali o vescicali o dopo il trattamento con (bloccanti e miorilassanti).

Può causare ptialismo, epifora, diarrea, dolori colici, nausea e vomito.

Il betanecolo non va utilizzato nel caso in cui sia presente ostruzione uretrale, sia funzionale che anatomica: la somministrazione in questi casi può provocare rottura della vescica o reflusso di urina verso i reni. In caso di gravidanza può causare aborto perché agisce anche sulla muscolatura liscia dell'utero. Il farmaco è controindicato anche in pazienti con asma bronchiale, malattie ostruttive polmonari, ipertiroidismo, gastropatie, gravi cardiopatie ed disturbi della conduzione atrio ventricolare (Lane 1999). Un eventuale sovradosaggio deve essere immediatamente trattato con atropina (0.022-0.044 mg/kg EV).

Anche il **carbacolo** (Carbacolina®; uso veterinario negli equini) è un estere semisintetico della colina, molto potente. A differenza del betanecolo ha attività parasimpaticomimetica mista sia nicotinica che muscarinica. Agisce sulla vescica e sulla muscolatura liscia di altri organi e stimola anche le strutture gangliari e i recettori delle cellule cromaffini della midollare del surrene causando la liberazione di adrenalina e noradrenalina. Può provocare effetti di tipo adrenergico. Per la sua bassa specificità viene preferito il betanecolo.

Il β -bloccante utilizzato per l'incontinenza è il **propranololo** (Inderal®; uso umano). È un antagonista misto dei recettori β -adrenergici, poiché agisce sia sui β_1 che β_2 . Agisce per blocco competitivo per cui dosaggi elevati di farmaci β -stimolanti sono in grado di spiazzarlo dai recettori e di ripristinare l'effetto adrenergico. Si consiglia nel gatto un somministrazione di 2.5-5 mg/kg ogni 8/12 ore per via orale. Può causare: depressione dell'inotropismo, bronco-costrizione, ipotensione. Quindi usare il propranololo in soggetti con problemi respiratori, soprattutto legati a fenomeni allergici in cui il broncospasmo sia la componente principale. In tutti i casi in cui sia depressa la funzionalità car-

diaca o respiratoria il propranololo va utilizzato con attenzione, così come in animali con patologie epatiche o affetti da diabete mellito perché altera il metabolismo del glucosio.

Iperattività del detrusore

Per diminuire l'attività del detrusore si devono utilizzare farmaci che agiscono sui recettori muscarinici del parasimpatico, bloccandoli oppure, se l'iperattività del detrusore è legata a fenomeni infiammatori e a stimoli continui dei recettori della parete vescicale, utilizzare farmaci che diminuiscono la sensibilità dolorifica e la trasmissione degli impulsi a questo livello. Nella pratica clinica si utilizzano:

- *parasimpaticolitici* (anticolinergici)
- *antidepressivi triciclici*

I parasimpaticolitici bloccano gli effetti dell'acetilcolina a livello degli organi e di tutte le strutture che ricevono un'innervazione da parte di fibre postgangliari parasimpatiche. In particolare la loro azione di antagonisti è effettuata a livello dei recettori muscarinici, mentre i nicotinici non sono interessati dal blocco. Per questa loro azione bloccano anche l'impulso nervoso diretto al muscolo detrusore.

La **propantelina bromuro** (in associazione con **Bromazepam**: Lexil®; uso umano) essendo potente anticolinergico è indicato per l'iperreflessia del detrusore, l'instabilità idiopatica del detrusore, l'urges syndrome.

La dose consigliata va da 5 mg a 7.5 mg per os. La frequenza delle somministrazioni però è molto varia: dalle 8 ore alle 48/72 ore di intervallo tra una somministrazione e l'altra (Lane 1999; Frenier et al 1990; Moise et al 1983).

Effetti collaterali possibili sono la costipazione, diminuzione della motilità gastroenterica, la ritenzione urinaria, la fotofobia (midriasi), la secchezza delle fauci e l'aumento della pressione intraoculare.

L'**oxibutina cloridrato** (Ditropan®; uso umano) ha un'azione anticolinergica moderata ma possiede proprietà rilassanti sulla muscolatura liscia, attività antispastica e anestetica locale che contribuiscono a ridurre il numero di contrazioni involontarie del detrusore. Per que-

sto motivo viene spesso preferita alla propantelina: nel gatto si somministra ogni 8-12h alla dose totale di 0.5-1 mg (Lane 1999).

Anche il **flavossato cloridrato** (Genurin®; uso umano) oltre all'effetto anticolinergico ha anche un'azione antispastica sulla muscolatura liscia.

La **tolterodina tartarato** (Detrusitol®; uso umano, non in commercio in Italia) è un nuovo farmaco, antagonista competitivo dei recettori muscarinici, con azioni simili a quelle dell'atropina (Martindale 1999). È specifico per i recettori muscarinici che si trovano a livello vescicale. Uno studio condotto su gatti anestetizzati ha dimostrato che è possibile agire selettivamente sui recettori muscarinici delle vescica piuttosto che su quelli delle ghiandole salivari: i risultati ottenuti indicano che recettori muscarinici del sottotipo M₂ giocano un ruolo importante nella contrazione del muscolo detrusore (Gillberg 1998). È infatti efficace quanto l'oxibutina nel diminuire la contrattilità vescicale, ma è molto meno potente nell'inibire la salivazione (Hills 1998). Per questo motivo viene utilizzati in medicina umana nell'*urges incontinence*, nell'aumentata frequenza delle evacuazioni e nell'incontinenza causata da instabilità del detrusore. Mancano attualmente degli studi per l'utilizzazione della tolterodina nell'incontinenza del gatto, ma si prospetta che potrà essere un farmaco molto utile, soprattutto perché essendo molto selettivo non ha gli effetti collaterali indesiderati degli altri antimuscarinici (in particolare la secchezza delle fauci).

Gli antidepressivi triciclici sono molto utilizzati in medicina umana, soprattutto per le loro riconosciute proprietà antidepressive, ed oggi anche in medicina veterinaria per i disturbi del comportamento (*Clomipramina*, Clomicalim®, uso veterinario): agiscono infatti a livello del sistema nervoso centrale inibendo il *reuptake* della noradrenalina e della serotonina (5-HT) che è un importante neurotrasmettitore a livello emozionale. Oltre a queste azioni agiscono in vari gradi anche su altri recettori: sono infatti antagonisti dei recettori istaminergici H-1 e dei recettori muscarinici. Sono utilizzati in medicina umana, oltre che come antidepressivi, per il



trattamento dell'"urge incontinence", dell'incontinenza da stress nella donna e per diminuire le contrazioni involontarie e il dolore causate dalla cistite interstiziale. La loro potente azione anticolinergica e antistaminica spiega perché vengano utilizzati in casi di iperriflessia del detrusore e di infiammazioni di origine non infettiva della vescica.

L'**amitriptilina** (Laroxyl®; uso umano): è uno dei due antidepressivi triciclici utilizzati nella pratica clinica per il trattamento dell'incontinenza urinaria. Ha proprietà anticolinergiche, α -bloccanti, antinfiammatorie e analgesiche (Kruger *et al* 1996).

Nei piccoli animali è stata utilizzata per modificare il comportamento, nei disturbi dell'eliminazione, nel prurito cronico e nell'automutilazione.

Nel nostro caso viene utilizzata per rilassare il muscolo detrusore e per diminuire la sensazione di dolore vescicale associata ad alcune patologie idiopatiche delle basse vie urinarie del gatto (Lane 1996; Buffington 1994; Kruger *et al* 1996). È indicata per il trattamento dell'iperriflessia del detrusore, dell'"urge incontinence", della "Feline idiopathic lower urinary tract disease (iLUTD)", dell'incompetenza dello sfintere uretrale.

Benché gli studi e l'uso di questo farmaco nel trattamento dell'incontinenza urinaria siano ancora agli inizi, Lane (1999) suggerisce di iniziare con una dose di 5mg al giorno; la dose viene poi aggiustata a seconda delle alterazioni nel comportamento dell'animale.

La sedazione è l'unico effetto rilevante e più frequentemente osservato nei gatti trattati con amitriptilina. Nell'uomo il farmaco determina: secchezza delle fauci, costipazione, ipotensione, aritmie cardiache, sonnolenza, trombocitopenia, agranulocitosi, reazioni di ipersensibilità (Kruger *et al* 1996). Nel cane invece dà disorientamento, vomito e sedazione (Lane 1996). Si deve ricordare comunque che la concentrazione ematica di farmaco libero, cioè capace di entrare nelle cellule miocardiche, nervose ed epatiche, è in stretta dipendenza dal pH del sangue e dalla concentrazione delle proteine

plasmatiche. Condizioni che diminuiscono il pH ematico (somministrazione di farmaci acidificanti, malattie renali) e/o la quota di proteine circolanti (es: malattie epatiche) potrebbero aumentare la tossicità del farmaco, aumentandone la biodisponibilità (Johnson 1990).

Dato che agisce sui recettori muscarinici le controindicazioni sono le stesse dei farmaci anti-muscarinici: glaucoma, costipazione, malattie cardiache. Nell'uomo per le sue proprietà epiletogene è sconsigliato anche in questi casi.

L'**imipramina** (Tofranil®; uso umano) ha attività simile all'amitriptilina. Sia la sua attività anticolinergica che la modica azione bloccante sui recettori alfa e beta adrenergici favoriscono il deposito di urina in vescica (Lane 1999).

L'imipramina è stata utilizzata con successo nell'incompetenza dello sfintere uretrale del cane (Gookin *et al* 1996) e del gatto (Frenier *et al* 1990). Come l'amitriptilina, bloccando i recettori muscarinici, viene anche usata nei casi di iperriflessia del detrusore.

Sono consigliate dosi di 2.5 - 5 mg per os ogni 12 ore. Gli effetti potrebbero non essere visibili nei primi 5-7 giorni (Lane 1999). Gli effetti collaterali dell'imipramina sono: tremori, tachicardia, ipereccitabilità, convulsioni.

Esiste poi una nuova classe di farmaci molto studiata per le ampie possibilità di applicazione che può offrire, che potrebbe in futuro essere utile anche nel trattamento dell'iperattività del detrusore: gli *agonisti dei recettori vanilloidi*.

I recettori vanilloidi sono così chiamati perché reagiscono e si attivano quando entrano in contatto con sostanze contenenti un gruppo vanilloide: sono essenzialmente sostanze di origine naturale che hanno sviluppato negli anni un interesse sempre maggiore nei riguardi delle loro attività e capacità curative. L'attivazione di alcuni recettori vanilloidi, comunque, può essere provocata anche da elevate temperature o da una diminuzione del pH. Sono presenti in vari nuclei encefalici ma anche in altri tessuti e questo ne spiega il largo campo di applicazione. La presenza di recettori vanilloidi è stata accertata nella vescica umana (De Seze 1999). Un

rappresentante di questa classe è la **capsacina**, sostanza naturale dal sapore pungente e piccante estratta dal peperoncino (gen. *Capsicum*).

Chimicamente è un derivato della vanil-amide ed è quindi capace di legarsi e di attivare i recettori vanilloidi. La sua azione nei confronti di questi recettori è duplice. Una sola applicazione di capsacina provoca una reazione acuta di eccitazione delle fibre nervose.

Queste sono essenzialmente fibre nervose sensitive afferenti amieliniche (fibre C), che contengono la sostanza P, la neurochinina A, la somatostatina, il VIP ("vasoactive intestinal polipeptide"). Con l'attivazione delle fibre questi sono rilasciati nel tessuto dando vasodilatazione, contrazione delle cellule muscolari lisce, dolore. L'altro effetto della capsacina è prodotto con la somministrazione continuata nel tempo provocando un effetto neurotossico sulle stesse fibre e la deplezione dei neurotrasmettitori che così non possono più svolgere la loro azione (Holzer 1991).

Questo effetto può essere sfruttato per inibire le contrazioni del detrusore che insorgono in caso di cistite interstiziale derivanti dal rilascio di neuropeptidi da parte delle fibre C amieliniche. L'instillazione intravescicale ripetuta di capsacina è capace di ridurre la trasmissione dell'impulso dolorifico al SNC (Martindale 1999; Buffington 1994). È anche utilizzata nei casi di iperriflessia vescicale derivata da traumi spinali (vescica neurogena). In gatti con lesioni croniche della colonna la somministrazione di capsacina (10-80 mg/kg sc) ha depresso l'attività riflessa del detrusore e l'eccitazione delle fibre nervose dopo 3-6 ore dalla somministrazione (Cheng 1999). Poiché le prime instillazioni intravescicali di capsacina sono molto dolorose, il farmaco attualmente non è molto maneggevole per la terapia. Gli obiettivi della ricerca sono di trovare nuovi composti come la **Resiniferatoxina o RTX** (sostanza naturale, analogo della capsacina, molto potente) o meglio ancora composti di natura sintetica (Lecci *et al* 1998; Chancellor 1999), che non siano irritanti come la capsacina e che si pos-

sano somministrare per via orale.

Diminuzione delle resistenze uretrali

Per aumentare la pressione che lo sfintere dovrebbe produrre con la contrazione della propria muscolatura, durante la fase di deposito di urina, si deve agire sui recettori deputati appunto alla stimolazione di questa contrazione. Si utilizzano quindi farmaci che agiscano sia sui recettori adrenergici che sui recettori per gli ormoni sessuali che sono presenti anche a questo livello (la terapia ormonale per l'incompetenza dello sfintere uretrale è di solito quella di prima scelta nelle femmine ovarioisterectomizzate di cane che presentano incontinenza; nel gatto non è sempre così, ma anche in questa specie, talvolta, la terapia ormonale può dare buoni risultati).

Quelli utilizzati sono:

- α -Agonisti
- Androgeni/Estrogeni

Gli α -agonisti agiscono sulla muscolatura liscia aumentando il tono contrattile a livello del collo vescicale e della porzione prossimale dell'uretra.

La **fenilpropanolamina** (in associazione con **Clorfenamina**: Temporinolo®; uso umano): è un farmaco simpaticomimetico non selettivo che agisce sui recettori alfa e beta adrenergici, favorendo il rilascio di noradrenalina dai terminali presinaptici del sistema nervoso simpatico. È utilizzata con successo nelle cagne affette da incompetenza dello sfintere uretrale in alternativa alla somministrazione di estrogeni, che a lungo andare possono causare seri problemi. Le dosi efficaci di fenilpropanolamina vanno da 7 a 12.5 mg da somministrare rispettivamente tre e due volte al giorno per via orale. Ha molti effetti collaterali: ansietà, iperattività motoria, ipertensione, tachicardia, anoressia, disturbi gastroenterici. Per questo ed in particolar modo per l'ipereccitabilità se ne sconsiglia l'uso nel gatto.

L'**efedrina** (Efedrina cloridrato 0.1%; generico) ha attività simile alla fenilpropanolamina e può essere utilizzata al suo posto per via orale ogni 8-12 ore alla dose di 2-4 mg (Lane 1996;



Frenier *et al* 1990).

L'uso degli ormoni sessuali, androgeni ed estrogeni, ha avuto molta fortuna nel trattamento della *spay incontinence* nella cagna ed anche nei maschi affetti da incompetenza dello sfintere uretrale. Gli estrogeni agiscono sull'uretra in varia modo: migliorano le caratteristiche della mucosa, il contenuto in collagene e l'irrorazione sanguigna. Inoltre l'azione forse più importante è quella di aumentare la densità e la sensibilità degli alfa recettori a livello del collo vescicale e dell'uretra prossimale (Lane 1999). Le nozioni riguardanti l'uso di ormoni sessuali per l'incontinenza urinaria nel gatto non sono molte, forse perché l'incompetenza uretrale non è molto frequente in questa specie.

L'incontinenza sviluppatasi dopo la sterilizzazione è comunque stata osservata nelle gatte ed è stata trattata con la somministrazione di estrogeni per 10 giorni (Barsanti *et al* 1986) ed anche nel maschio, sempre in seguito a castrazione. Nel maschio è stata trattata con **testosterone propionato** (Testovis®; uso umano) alla dose di 5-10 mg IM al giorno (Lane 1999; Barsanti *et al* 1983). I risultati sono però variabili. Gli estrogeni spesso causano gravi effetti collaterali (comparsa dell'estro, inibizione funzione del midollo osseo, alterazione della crasi ematica), per cui il loro uso è sconsigliato nel gatto (Lane 1996; Chew *et al* 1986). La somministrazione di testosterone invece può provocare alterazioni comportamentali, aggressività e patologie prostatiche (Lane 1999).

Aumento delle resistenze uretrali

L'aumentata resistenza offerta dall'uretra al passaggio dell'urina durante la fase di svuotamento della vescica dipende da disfunzioni della muscolatura liscia dell'uretra, della muscolatura striata o da entrambe. Il suo trattamento prevede quindi di intervenire a questi livelli utilizzando farmaci che rilassino appunto la muscolatura. Per intervenire sulla muscolatura liscia si utilizzano:

- **β -Antagonisti**
- **Fenotiazine**
- **Calcio antagonisti**

Per agire su quella striata si usano:

- **Benzodiazepine**
- **Miorilassanti scheletrici.**

Gli β -antagonisti agiscono bloccando la conduzione dell'impulso nervoso alle cellule muscolari lisce dell'uretra determinandone quindi il rilassamento. Una volta veniva utilizzata la fenossibenzamina. Questa però provocò gravi effetti collaterali, come l'ipotensione, per cui il suo uso è stato sostituito da nuovi farmaci, come la prazosina.

La **prazosina** (Minipress®; non in commercio in Italia) ha un'attività specifica nei confronti degli α_1 recettori e non agisce sugli α_2 recettori presinaptici, quindi non produce gli effetti collaterali della fenossibenzamina legati alla stimolazione riflessa del sistema nervoso simpatico. In medicina umana è utilizzata soprattutto contro l'ipertensione, l'ipertrofia prostatica e l'ostruzione uretrale. Per quanto riguarda la medicina veterinaria, Frenier *et al* (1992) hanno evidenziato l'efficacia della prazosina nel ridurre significativamente la pressione nella porzione preprostatica dell'uretra di gatto maschio sano anestezizzato. Può far diminuire le resistenze anche nel segmento prostatico. Ciò è in corrispondenza con le conoscenze attuali che attribuiscono all'uretra in queste porzioni un'innervazione α_1 - adrenergica.

Se la prazosina è capace di diminuire le resistenze nell'uretra preprostatica, non fa però variare la lunghezza funzionale dell'uretra in nessun segmento (Frenier *et al* 1992). Questo indicherebbe che la prazosina non agisce sulle cellule muscolari lisce disposte longitudinalmente, ma solo su quelle circolari (Frenier *et al* 1992). Utilizzata in associazione al **dantrolene** (rilassante della muscolatura striata) dà diminuzione delle resistenze uretrali lungo tutto l'organo. È usata per trattare lo spasmo della muscolatura uretrale, i disturbi del motoneurone superiore, la dissinergia dei riflessi.

Non è stato ancora fissato un dosaggio appropriato per il gatto.

Le diminuzioni delle resistenze uretrali date dalla prazosina sono state ottenute con la somministrazione per via endovenosa di 0.03 mg/kg di farmaco associato al dantrolene sodi-

co. Può dare ipotensione e debolezza, per questo non dovrebbe essere usato in animali con problemi cardiovascolari.

La **terazosina** (Urodi®; uso umano) e la **doxazosina** (Benur®; uso umano) sono farmaci α_1 -adrenergico bloccanti come la prazosina, ma con durata d'azione più lunga. Per questo hanno sostituito la prazosina. Anche questi sono utilizzati in medicina umana nell'ipertensione, nell'iperplasia prostatica benigna e nell'ostruzione urinaria (Witjes 1997). Possono essere utilizzati nel trattamento dell'ostruzione funzionale dell'uretra nel gatto, nello spasmo uretrale e nel trattamento della dissinergia dei riflessi per rilassare la muscolatura liscia dell'uretra. I dosaggi nel gatto non sono ancora stati stabiliti.

Tra le fenotiazine si usa l'**acepromazina** (Prequillan®, uso veterinario). È un farmaco neurolettico e rilassante della muscolatura liscia dell'uretra per azione α_1 -antagonista. In studi sperimentali su gatti maschi anestetizzati ha indotto una diminuzione della pressione uretrale, sia nella porzione preprostatica che prostatica (Lane 1999). Si può utilizzare alla dose di 1.1-2.2 mg/kg per via orale oppure 0.1 mg/kg per via endovenosa (dose estrapolata da uno studio sperimentale; Lane 1996).

Può dare sedazione, ipotensione, convulsioni. L'acepromazina, come tutte le fenotiazine, non deve essere utilizzata in animali soggetti a convulsioni.

La **nifedipina** (Adalat®; uso umano) è un derivato della diidropiridina che agisce bloccando i canali del calcio: inibisce il flusso di ioni calcio nel sarcoplasma delle cellule muscolari lisce, provocando così un effetto rilassante (Mawby *et al* 1990). Viene utilizzata per via orale alla dose di 2.5 mg/Kg.

Può influire negativamente sulla contrattilità della muscolatura cardiaca: per questo il suo utilizzo è piuttosto limitato (Mawby *et al* 1990). Le benzodiazepine sono psicotropi, tranquillanti, agiscono principalmente a livello del sistema nervoso centrale provocando effetti sedativi, ipnotici, ansiolitici, anticonvulsivanti e rilascianti la muscolatura scheletrica. La loro azione è

ottenuta per una azione facilitante il rilascio o potenziante l'azione del GABA.

Il **diazepam** (Diazepam®; uso veterinario) oltre che per gli effetti ansiolitici, anticonvulsivanti, sedativi, viene sfruttato per la sua azione rilassante a livello centrale sulla muscolatura striata. In medicina umana è molto utilizzato a questo scopo. Anche negli animali, nel gatto in particolare, il diazepam viene utilizzato per dare rilassamento della muscolatura striata, e quindi anche di quella porzione di uretra che è costituita da muscolo scheletrico. Studi condotti su gatti maschi, anestetizzati (Streater *et al* 1994) o no (Mawby *et al* 1990), hanno però dato risultati contrastanti circa la reale efficacia del diazepam a questo scopo. Questo probabilmente perché il farmaco, agendo a livello centrale, potrebbe non avere alcun effetto sulle giunzioni neuromuscolari dell'uretra.

Le somministrazioni di diazepam devono essere ripetute più volte nella giornata. Se ne consiglia una dose di 2.5-5 mg per os ogni 8 ore (Lane 1996; Lane 1999) oppure 0.5 mg/kg per os sempre ogni 8 ore (Barsanti *et al* 1996; Kornegay 1990). La somministrazione può essere fatta 15-30 minuti prima di fare la compressione manuale della vescica per favorirne lo svuotamento (Lane 1996). Nel gatto ha come effetti collaterali la sedazione, l'epatotossicità, le vertigini, l'eccitazione paradosa.

La somministrazione del diazepam per un lungo periodo può causare dipendenza. La sospensione del trattamento dovrebbe essere fatta gradualmente (Cooper *et al* 1992).

Il **dantrolene** (Dantrium®; uso umano) è un rilassante muscolare dotato di un'azione specifica sul muscolo scheletrico. Esso agisce disaccoppiando il meccanismo di eccitazione-contrazione muscolare, interferendo con il rilascio di ioni calcio dal reticolo sarcoplasmatico; in questo modo diminuisce la forza di contrazione indotta elettricamente, senza modificare i potenziali d'azione muscolari, riducendo le contrazioni riflesse più che quelle volontarie.

Il dantrolene non agisce sulla muscolatura liscia. Per questo motivo è utilizzato nel trattamento dell'ipertermia maligna, della porcine



stress syndrome e della miosite postanestetica nel cavallo. Il suo utilizzo è stato recentemente valutato anche per rilassare la muscolatura scheletrica dell'uretra nel gatto. Utilizzato in gatti maschi anest etizzati (Streater *et al* 1994 & 1997) per via endovenosa (1 mg/kg) ha provocato una riduzione significativa (13%) della pressione nei segmenti prostatici, postprostatici e penieni dell'uretra. In associazione con la prazosina il dantrolene è ancora più efficace nel ridurre le pressioni nei vari segmenti uretrali, soprattutto in gatti con ostruzione funzionale dell'uretra dando una diminuzione del 13%-20% (Streater 1994; Streater *et al* 1997; Lane 1996). Negli studi sperimentali il dantrolene è stato usato alla dose di 1 mg/kg IV. Il dosaggio orale di dantrolene va da 0.5 mg/kg a 2.0 mg/kg ogni 8 ore (Lane 1996).

Può dare debolezza muscolare ed epatotossicità. La sua somministrazione è controindicata in pazienti con malattie cardiache, polmonari, epatiche.

CONCLUSIONI

L'incontinenza urinaria è un disturbo della minzione ad eziologia complessa e multifattoriale. La diagnosi eziologica e patogenetica di tale affezione è in genere difficoltosa. La minzione infatti è un atto fisiologico che richiede l'integrità di strutture anatomiche, nervose e muscolari. Sulla base dell'anamnesi, della sintomatologia e di eventuali esami, comunque, possiamo arrivare ad un diagnosi di malattia che generalmente rimane presuntiva per l'eziopatogenesi. Anche la terapia farmacologica è difficile da intraprendere perchè non è priva di rischi ed ha molti effetti collaterali dato che quasi tutti i farmaci intervengono sul sistema nervoso autonomo. Attualmente la scoperta di nuove molecole e la messa in commercio di nuovi farmaci può aiutare il medico veterinario nell'impostazione di una terapia adeguata e meno rischiosa per l'animale.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Barsanti J.A., Finco D.R. (1986): Feline urinary incontinence. *Current veterinary therapy*. 1159-1163.
- Barsanti J.A. (1995): Tests of lower urinary tract function in dogs and cats. In Osborne C.A., Finco D.R.: *Nephrology and urology of dogs and cats*. Ed. Williams & Wilkins. 316-328.
- Buffington A.T. (1994): Lower urinary tract disease in cats- New problems, new paradigms. *Clinical nutrition*. 2643-2651.
- Buffington A.T., Chew D.J., DiBartola S.P. (1996): Interstitial cystitis in cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 26: 317-325.
- Chancellor M.B., De Groat W.C. (1999): Intravesical capsaicin and resiniferatoxin therapy: spicing up the ways to treat the overactive bladder. *The Journal of Urology*. 162: 3-11.
- Cheng C.L., Chang S.Y., Liu J.C., De Groat W.C. (1999): Effect of capsaicin on the micturition reflex in normal and chronic spinal cord-injured cats. *Am J Physiol*. 277: R786-794.
- Cooper L., Hart B.L. (1992): Comparison of diazepam with progesterin for effectiveness in suppression of urine spraying behavior in cats. *JAMVA*. 200, 6: 797-801.
- De Seze M., Wiart L., Ferriere J.M., Joseph P.A., Barat M. (1999): Instillations intravesicales de capsaïcine en urologie. Des principes pharmacologiques aux applications thérapeutiques. *Prog Urol*. 9, 4: 615-632.
- Frenier S., Dhein C. (1990): Uncovering the cause of urinary incontinence in pets. *Veterinary Medicine*. 500-509.
- Gillberg P.G., Sundquist S., Nilvebrand L. (1998): Comparison of the in vitro in vivo profiles of tolterodine with those of subtype-selective muscarinic receptor antagonist. *Eur J Pharmacol*. 349 (2-3): 285-292.
- Gookin J., Stone E., Sharp J. (1996): Urinary incontinence in dogs and cats. Part II. Diagnosis and management. *Compendium on continuing education for the practicing veterinarian*. 18, 5: 525-547.
- Hart B.J. (1996): Behavioral and pharmacologic approaches to problem urination in cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 26, 3: 651-658.
- Hills C.J., Winter S.A., Balfour J.A. (1998): Tolterodine. In: *Drugs 1998*. 55, 6: 821-821.
- Johnson L.R. (1990): Tricyclic antidepressant toxicosis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 20, 2: 393-403.
- Kornegay (1991): Paraparesis (Paraplegia), Tetraparesis (Tetraplegia), Urinary/Fecal incontinence. *Problems in veterinary medicine*. 363-375.
- Kruger J.M., Osborne C.A., Lulich J.P., Oakley R.E. (1996): Inherited and congenital diseases of the feline lower urinary tract. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 26, 2: 265-278.

Segue a pag. 56

MELANOMA DIFFUSO DELL'IRIDE

Pier Luigi Dodi*

Lisa Poppi**

* Dipartimento di Salute Animale dell'Università di Parma

** Istituto di Patologia e Igiene Veterinaria dell'Università di Padova

SEGNALAMENTO

Leo, gatto comune europeo maschio di 11 anni.

ANAMNESI

Il soggetto in questione fu portato alla visita clinica in quanto il proprietario notò nell'occhio destro una progressiva variazione di colore dell'iride, da verde a marrone. Inoltre da due mesi l'occhio si presentava "ingrossato", midriatico, e l'animale mostrava un certo disorientamento visivo. Le modificazioni del colore dell'iride furono osservate, per la prima volta, un anno prima, inizialmente focali poi con il passare del tempo estese all'intera superficie dell'iride. L'occhio sinistro era normale.

All'anamnesi remota il proprietario riferiva che il soggetto non presentava dolore oculare e che in passato l'animale non aveva avuto nessun problema, né a livello oculare né sistemico.

ESAME CLINICO

All'esame obiettivo generale non venne evidenziato nulla di significativo. Dagli esami ematologici e di biochimica clinica risultò un moderato aumento dei parametri della funzionalità renale, compatibili con l'età dell'animale. La radiografia del torace e dell'addome nelle due proiezioni standard risultò nella norma. L'esame obiettivo particolare dell'occhio venne eseguito con fonte luminosa tipo Finoff, oftalmoscopio diretto ed indiretto, tonometro per applanazione e lampada a fessura.

Ad un primo esame esterno l'occhio destro appariva buftalmico e midriatico, con una leggera opacità diffusa corneale. La porzione visibile dell'iride, data la presenza della midriasi si presentava intensamente pigmentata. L'animale non manifestava dolore all'apertura della cavità buccale.

Il riflesso di minaccia, il riflesso pupillare diretto e consensuale dell'occhio destro erano assenti mentre erano normali nell'occhio controlaterale.

Il test di Schirmer risultò nella norma in entrambi gli occhi e la prova della fluoresceina diede



esito negativo. Previa instillazione di un anestetico locale venne misurata la pressione intraoculare che risultò di 45 mmHg nel occhio destro e 14 mmHg in quello sinistro. L'opacità corneale di grado lieve presente nell'occhio destro non limitò l'esame del fondo oculare e dell'angolo iridocorneale. Il fondo oculare era normale in entrambi gli occhi, e solo nell'angolo iridocorneale dell'occhio destro si notò una infiltrazione di pigmento. L'esame con la lampada a fessura evidenziò un iride diffusamente pigmentata sulla superficie a livello dell'occhio destro, mentre appariva normale nel sinistro.

DIAGNOSI E TERAPIA

Sulla base del segnalamento, anamnesi ed esame obiettivo particolare è stato emesso il sospetto diagnostico di melanoma diffuso dell'iride e si è proceduto alla immediata enucleazione dell'occhio.

Benchè la diagnosi definitiva sia offerta dal solo esame istopatologico è opportuno sottolineare che il tipo d'evoluzione, rapida, della pigmentazione dell'iride nell'occhio destro in un soggetto anziano con un glaucoma secondario lasciava pochi dubbi diagnostici.

L'occhio destro è stato poi sottoposto all'esame istologico.

ASPETTI ISTOPATOLOGICI

All'osservazione del preparato istologico con microscopio ottico a piccolo ingrandimento

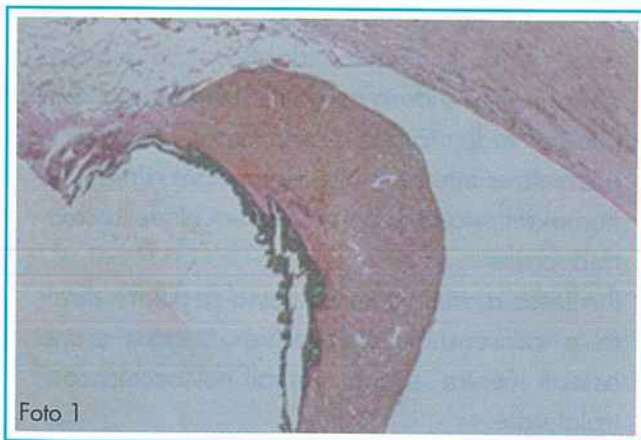


Foto 1

Istologico 100X iride, corpo ciliare, angolo iridocorneale e cornea

(100X) è subito evidente la presenza di cellule contenenti pigmento a disposizione diffusa nel corpo dell'iride (Foto 1).

Le cellule infiltrano lo stroma irideo in direzione antero-posteriore e sono presenti in tutto l'organo fino al corpo ciliare.

A maggiore ingrandimento (400X e 600X) si osserva che le cellule hanno forma poligonale variabile (pleomorfismo) e dimensioni diverse (moderata anisocitosi). I margini citoplasmatici delle cellule non sono facilmente osservabili, poiché il citoplasma è offuscato dalla presenza di numerosissimi granuli di pigmento brunastro, riferibile a melanina (Foto 2).

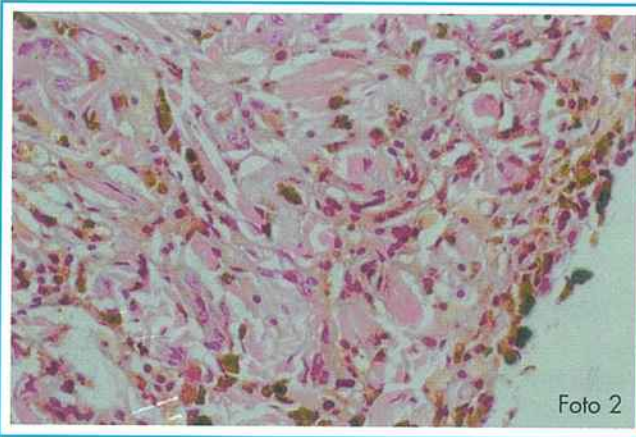


Foto 2

Istologico 400X particolare dell'iride

Quando è osservabile, il nucleo è prevalentemente ovale e intensamente basofilo; la cromatina è finemente granulare e si osserva solo saltuariamente un nucleolo singolo e grande. Non si osservano aree di necrosi od emorragie.

A livello corneale si osserva a piccolo ingrandimento (100X) la presenza di cellule contenenti numerosi granuli intracitoplasmatici di pigmento brunastro, riferibile a melanina. Queste cellule hanno margini citoplasmatici non distinguibili, ma sono apparentemente fusate. La sede di osservazione è prevalentemente perivascolare, attorno alle piccole vene del plesso venoso cosiddetto plesso acqueo angolare. La disposizione di queste cellule è multifocale.

Sulla superficie interna della cornea si osservano in prossimità dell'angolo irido-cornale cellule pleomorfe, spesso rotonde, con citoplasmici

caratterizzati dalla presenza di numerosissimi granuli di pigmento, riferibili a melanina. I nuclei di queste cellule sono prevalentemente ovali e la loro cromatina è grossolanamente granulare. Il nucleolo non è osservabile nella maggior parte di queste cellule. Osservate queste caratteristiche morfologiche, si può dire che le cellule siano della stessa origine di quelle osservate infiltrare il corpo irideo.

Considerati anche il segnalamento, la storia e la presentazione clinica del soggetto le lesioni istopatologiche osservate sono compatibili con melanoma uveale maligno, noto anche come melanoma diffuso dell'iride del gatto, del tipo "a cellule pleomorfe".

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il melanoma diffuso dell'iride (Foto.3) è per



Foto 3

Melanoma diffuso dell'iride nel gatto (cortesia del Dr. Pip Boydell - Animal Medical Center di Manchester, UK)

incidenza il primo tumore oculare nel gatto. Normalmente si presenta in un solo occhio in soggetti anziani > 9 anni. In letteratura non è segnalata nessuna predisposizione di razza e di sesso.

Nelle fasi iniziali l'iride è caratterizzata dalla presenza di una o più aree focali iperpigmen-

tate che lentamente confluiscono tra di loro formando ampie macchie in progressiva espansione (Peruccio e coll., 2000). La progressione del tumore determina l'infiltrazione di cellule neoplastiche nell'angolo di filtrazione occludendolo e causando il glaucoma secondario.

La presenza del glaucoma secondario è indice di uno stadio avanzato della neoplasia. Si tratta di un tumore invasivo, sia localmente che a livello sistemico, in quanto le metastasi a distanza (essendo caratterizzate da un periodo di latenza) possono causare neoplasie secondarie da 1 a 3 anni dopo l'enucleazione. L'indice metastatico è elevato, raggiunge il 63 % (Glaze e coll., 1999) e gli organi maggiormente colpiti sono fegato e polmoni.

Il principale motivo per cui il proprietario sottopone l'animale alla visita clinica è il cambio di colore dell'iride e la buftalmia con midriasi dovute al glaucoma secondario (Crispin, 1999) e la diagnosi è, pertanto, spesso tardiva, a stadi avanzati della patologia.

Nella diagnosi differenziale devono essere presi in considerazione: cisti uveali, nevi e modificazioni di colore dell'iride.

Le cisti iridee pigmentate di forma sferica visibili nella porzione inferiore della camera anteriore, difficilmente determinano problemi clinici e non essendo masse solide sono facilmente transilluminate, con luce puntiforme tipo Finoff. I nevi che si riscontrano, in soggetti giovani, sulla superficie dell'iride sono aree focali definite. Le modificazioni del colore dell'iride pos-

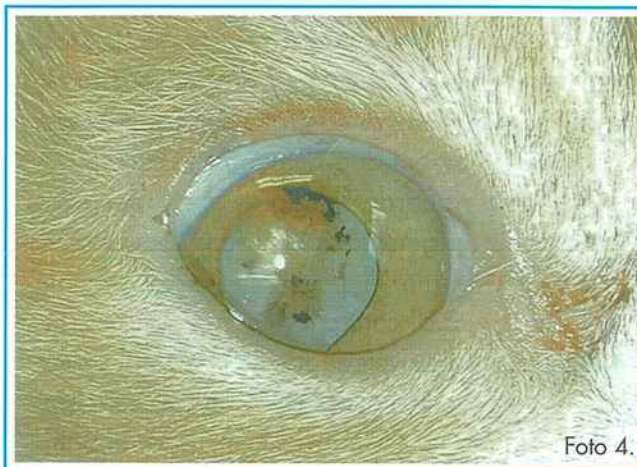


Foto 4.

Deposito di pigmento, iride e lente, secondario ad uveite in gatto FIV positivo



sono essere secondarie ad uveiti croniche (Foto. 4). Anche aree di iperpigmentazione melanica possono comparire e accrescere con l'avanzare delle età e la causa, nella maggior parte dei casi, è sconosciuta.

Tutti i casi sopracitati non devono essere erroneamente confusi con melanoma diffuso dell'iride in quanto questa neoplasia non causa solo modificazioni di colore della superficie dell'iride ma alterazioni del margine irideo con distorsioni pupillari e glaucoma (Barnett e coll., 1998)

La diagnosi viene formulata dopo una attenta raccolta anamnestica volta a stabilire il tipo di evoluzione delle aree di iperpigmentazione, attraverso un esame oculistico accurato e ripetuto nel tempo. A tal fine è necessario avvalersi di tecniche diagnostico/strumentali di supporto: transilluminatore, tonometria, gonioscopia ed ultrasonografia.

L'esame biotico è messo in discussione (Barnett e coll., 1998) in quanto causa di diffusione di metastasi.

L'unica terapia attualmente a disposizione è l'enucleazione del globo oculare, indispensabile quando si ha un aumento diffuso della pigmentazione con glaucoma secondario.

L'enucleazione è consigliata solo nei soggetti che non presentano metastasi ed in buone condizioni di salute apparente. Per questo motivo è necessario sottoporre il soggetto ad un accurato esame obiettivo generale, compendiato da esami ematochimici, radiografici ed ecografici. L'occhio enucleato deve essere sempre sottoposto all'esame istopatologico per la diagnosi definitiva. I soggetti enucleati devono essere monitorati tramite visite di controllo successive, volte alla identificazioni di eventuali metastasi.

Per quanto riguarda i soggetti in cui vengono identificate pigmentazioni iridee sospette è necessario istruire il proprietario dell'animale sulla necessità di controlli frequenti. È opportuno che il medico veterinario documenti l'evoluzione del processo neoplastico attraverso materiale fotografico (oppure schemi prestampati). Solo in questo modo si potrà contribuire ad effettuare la diagnosi.

Bibliografia

1. Barnett K.C., Crispin S.M.:
Feline ophthalmology. Saunders London 1998.
 2. Crispin S.M.:
El tracto uveal. In: Petersen-Jones S.M., Crispin S.M.:
Manual de oftalmologia en peque_ os animales.
Ediciones, Barcelona, pp. 193-94, 1999.
 3. Glaze M.B., K.N. Gelatt : Feline ophthalmology. In:
Gelatt K.N. Veterinary ophthalmology, Third Ed.,
1026-27, 1999.
 4. Peruccio C., Barbasso E., Terlizzi D., Ratto D., Lastraioli S., Aiello C. :
I melanomi oculari nel gatto. Veterinaria, 14:2, 7-30, 2000.
-
- Continua da pag. 52
- Lane I.F. (1996): Pharmacological management of feline lower urinary tract disorders. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 26, 3: 515-533.
- Lane I.F. (1999): Disturbi della minzione. In Osborne C.A., Finco D.R.: *Nefrologia e urologia del cane e del gatto*. Unione tipografica-Editrice torinese. 721-745.
- Lappin M.R., Barsanti J.A. (1987): Urinary incontinence secondary to idiopathic detrusor instability: cystometrographic diagnosis and pharmacologic management in two dogs and a cat. *JAVMA*. 191, 11: 1439-1442.
- Lecci A., Birder R., Meini S., Giuliani S., Tramontana, Criscuoli M., Maggi C.A. (1998): Capsaicin and the micturition reflex: actions of tachykinins and other transmitters. *Current Topics in Pharmacology*. 4: 195-220.
- Martindale (1999): *Tolterodina tartarato*. In: Martindale. The complete drug reference. 32 edizione. Ed. K. Parfitt. Pharmaceutical Press. London-UK.
- Mawby D.I., Meric S.M., Criclow E.C., Papich M.G. (1990): Pharmacological relaxation of the urethra in male cats: a study of the effect of phenoxybenzamine, diazepam, nifedipine and xylazine. *Can J Vet Res*. 55: 28-32.
- Moise N., Flanders J. (1983) : Micturition disorders in cats with sacrocaudal vertebral lesions. In Kirk: *Current veterinary therapy VIII*. 722-726.
- Streater-Knowlen I.M., Marks S.L., Speth R.C., Wirth W., Knowlen G.G. (1994): Effect of succinylcholine, diazepam, and dantrolene on the urethral pressure profile of anesthetized, healthy, sexually intact male cats. *Am J Vet Res*. 55, 12: 1739-1744.
- Streater-Knowlen I.M., Marks S.L. (1997): Use of muscle relaxants in feline obstructive lower urinary tract disease. *Feline practice*. 25, 5-6: 26-33.
- Witjes W.P., Rosier P., Caris C., Debruyne F., De la Rosette J. (1997) : Urodynamic and clinical effect of terazosin therapy in symptomatic patients with and without bladder outlet obstruction: a stratified analysis. *Urology*. 49, 2: 197-206.

"OTITI NEL CANE E NEL GATTO"

Rolando Arcelli e Federico Leone
Poletto Editore S.r.l.



Nel panorama della editoria veterinaria è apparso una nuova collana di "Manuali Pratici di Veterinaria" diretta dal Dott. Vincenzo Appicciutoli, della Poletto Editore s.r.l. (Gaggiano - Milano).

Il primo volume (finito di stampare nel mese di ottobre 2001) è «Otitis nel cane e nel gatto», un concentrato di immagini stupende, immediate, condite da numerose tabelle ed algoritmi che invogliano il lettore a sfogliarlo, leggerlo, studiarlo, per assimilarne i contenuti.

Il testo, a cura di Rolando Arcelli e Federico Leone, si snoda partendo da un breve richiamo di anatomia dell'orecchio esterno, seguito in ordine dai seguenti capitoli: otite esterna, approccio diagnostico al paziente con otite esterna, approccio terapeutico al paziente con otite, orecchio medio.

Una volta in mano si capisce che il testo rispecchia

appieno l'impostazione voluta dal curatore della collana (è un veterinario che svolge attività ambulatoriale) e desiderata dai Colleghi che operano "sul campo". Difatti gli Autori, come tra l'altro rimarca nella presentazione il Prof. Luca Mechelli, insistono sull'approccio diagnostico ... sfrondata da quella pleiade di indagini che l'esperienza ha dimostrato poco utili o inaffidabili. Per chi invece desidera attingere a "spunti" terapeutici nel capitolo relativo avrà modo di apprendere numerosi consigli pratici, che per quanto riguarda l'approccio chirurgico è completato da bei disegni.

Il connubio tra un docente universitario (il Prof. Arcelli dell'Università di Perugia) ed un libero professionista (il Dott. Leone, tra l'altro "full member" dell'European Society of Veterinary Dermatology e membro dell'American Academy Veterinary Dermatology) non poteva che sortire risultato migliore.

Un punto di merito va anche all'editore in quanto è riuscito a dare alle stampe un volume con una veste grafica, una impaginazione, squisita, elegante, completata da bibliografia, indice analitico, acronimi ed una breve descrizione degli Autori che permettono all'utente che l'acquista di impadronirsi della materia. I presupposti sono perfetti e quindi è facile, come è auspicabile anche agli altri volumi della collana di prossima pubblicazione (Manuale pratico di dermatologia del cane e del gatto, Medicina e chirurgia degli animali esotici), che il volume trovi un meritato successo tra la classe medico veterinaria.

Fausto Quintavalla

DOMANDA di ISCRIZIONE o RINNOVO per l'anno _____

da spedire a: Medicina Viva - Viale dei Mille 140 43100 Parma (anche via fax 0521-29.13.14)

COGNOME - NOME _____

Residente in Via _____ n° _____

AP _____ Città _____ Prov. _____

Tel. _____ / _____ Cell. _____ / _____ Fax _____ / _____

Cod. Fisc. pers. (obbligatorio) _____ E-mail (stampatello) _____ @ _____

Dichiaro di essere iscritto all'Ordine dei Medici Veterinari della Provincia _____

SOCIO EFFETTIVO**SOCIO ADERENTE**

- | | | | |
|------------|---|-------|---|
| L. 100.000 | — | 57,00 | Socio AIVPA (in regola con la quota associativa dell'anno in corso) |
| L. 150.000 | — | 78,00 | non Socio AIVPA |
| L. 70.000 | — | 37,00 | Neolaureato - (ultimi 3 anni) - allegare copia certificato |
| L. 50.000 | — | 26,00 | Studente - allegare copia certificato |

Le suddette quote danno diritto a:

ricevere lo Statuto dell'Associazione ed i programmi delle manifestazioni promosse da AIVPAFE

partecipare gratuitamente ai Convegni AIVPAFE e a condizioni agevolate ai Corsi promossi da AIVPAFE e AIVPA

ricevere gratuitamente: Rassegna di Medicina Felina AIVPAFE - Nuovo Bollettino AIVPA - Rivista di Ippiatria e Ippologia SIDI se interessato

o via 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 Rolo Banca 1473 ag. F c/c n. 9240 ABI 3556 CAB 12700

Stabilito 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.

L'interessato che AIVPAFE acquisisce i dati per gli scopi scientifici inerenti alla propria attività e che si avvale di Medicina Viva Srl per il rapporto con i propri associati, informa che, ognuno per quanto di sua competenza: ai sensi dell'articolo 10 della legge 675/96 "Tutela delle persone e di altri soggetti rispetto al trattamento dei dati personali"

MEDICINA VIVA (Servizio Congressi srl) - AIVPAFE, informano i propri Associati che:

i dati vengono raccolti per le seguenti finalità strettamente correlate alla instaurazione e prosecuzione del rapporto: gestione del rapporto associativo fra l'associato e MEDICINA VIVA, AIVPAFE; tenuta delle registrazioni obbligatorie per legge; indagini statistiche; invio di informazioni relative ad iniziative culturali, congressuali, promozionali, scientifiche promosse da MEDICINA VIVA, AIVPAFE; invio di prodotti editoriali di MEDICINA VIVA, AIVPAFE; invio di informazioni inerenti attività di interesse degli associati da parte di Enti pubblici e privati; invio di materiale pubblicitario e informazioni commerciali strettamente di interesse degli associati a seguito di convenzioni o di accordi stipulati con terzi da MEDICINA VIVA, AIVPAFE. I dati verranno trattati con le seguenti modalità: raccolta di dati presso degli associati; registrazione ed elaborazione su supporto cartaceo; registrazione ed elaborazione su supporto magnetico, informazione tramite sistema telematico; organizzazione degli archivi in forma automatizzata e non automatizzata; creazione di profili relativi agli associati; affidamento a terzi di operazioni di elaborazione, missione di materiale editoriale, pubblicitario o promozionale dati, qualora ciò sia strumentale al perseguimento delle finalità indicate al punto 1, potranno essere comunicati a: banche e istituti di credito; imprese di assicurazione; società ed imprese italiane ed estere (anche non appartenenti all'Unione Europea) incaricate da MEDICINA VIVA, AIVPAFE; ordini e colleghi professionali; aziende del settore; sponsor. In relazione ai trattamenti dei propri dati personali effettuati da MEDICINA VIVA, AIVPAFE, la Legge 675/96 riconosce all'Associato i diritti di cui all'art. 13 della legge 675/96, riportato integralmente in calce all'informativa.

Il titolare del trattamento ad ogni effetto di legge sono:

Medicina Viva - Servizio Congressi s.r.l. - Viale Dei Mille 140 - 43100 Parma

Associazione Italiana Veterinari Patologia Felina - c/o Prof. Fausto Quintavalla - Facoltà di veterinaria - Via Del Taglio 8 - 43100 Parma

I dati richiesti all'Associato, nonché il fatto stesso della Sua avvenuta associazione, sono strettamente funzionali all'instaurazione e prosecuzione del rapporto, cui è necessariamente connesso l'invio di informazioni inerenti attività di MEDICINA VIVA, AIVPAFE. Per questo motivo il trattamento dei dati che l'associato fornisce per il perseguimento da parte di MEDICINA VIVA, AIVPAFE, delle finalità di cui al punto 1, non necessita del consenso dell'Associato, e un eventuale rifiuto a conferire i detti dati o al perseguimento delle indicate finalità, avrà come conseguenza l'impossibilità di instaurare e proseguire il rapporto.

Con il riguardo alla comunicazione dei dati a terzi (altre Associazioni Scientifiche e/o ditte del settore). Ai sensi degli artt. 11, 20 e 28 della legge 675/96:

consento

non acconsento

Articolo 13 legge 675/96 - Diritti dell'Interessato

In relazione al trattamento di dati personali l'interessato ha diritto

a) di conoscere, mediante accesso gratuito al registro di cui all'art. 31, comma 1°, lettera a) l'esistenza del trattamento di dati che possono riguardarlo;

b) di essere informato su quanto indicato all'art. 7, comma 49, lettera a) ed h) di ottenere, a cura del titolare o del responsabile, senza ritardo 1. la conferma dell'esistenza o meno di dati personali che lo riguardano, anche se non ancora registrati e la comunicazione in forma intelligibile dei medesimi dati e della loro origine, nonché della logica e delle finalità su cui si basa il trattamento, la richiesta può essere rinnovata salvo l'esistenza di giustificati motivi con intervallo non minore di 90 giorni

2. la cancellazione, la trasformazione in forma anonima o il blocco dei dati trattati in violazione di legge, compresi quelli di cui non è necessaria la conservazione in relazione agli scopi per i quali i dati sono stati raccolti o successivamente trattati

3. l'aggiornamento, la rettificazione ovvero, qualora vi abbia interesse, l'integrazione dei dati

4. l'attestazione che le operazioni di cui ai numeri 2) e 3) sono state portate a conoscenza anche per quanto riguarda il contenuto di coloro ai quali i dati sono stati comunicati o diffusi, eccettuato il caso in cui tale adempimento si riveli impossibile o comporti un impegno di mezzi manifestamente sproporzionato rispetto al diritto tutelato d) di opporsi in tutto o in parte per motivi legittimi, al trattamento dei dati personali che lo riguardano ancorché pertinenti allo scopo della raccolta;

e) di opporsi, in tutto o in parte al trattamento di dati personali che lo riguardano, previsto a fini di informazioni commerciali o di invio di materiale pubblicitario o di vendita diretta ovvero per il compimento di ricerche di mercato o di comunicazione commerciale interattiva e di essere informato dal titolare, non oltre il momento in cui i dati sono comunicati o diffusi, della possibilità di esercitare gratuitamente tale diritto.

Data: _____

Firma _____

POLMONITE LIPIDICA ENDOGENA (EnLP) NEL GATTO:

24 casi (1985-1998)

DJ Jones, CR Neris, VF Samii, Griffey SM.
JAVMA 216 (9): 1437-1440; 2000

Con polmonite si intende una infiammazione del parenchima polmonare che può essere causata da batteri, virus, funghi, protozoi, rickettsie, parassiti, tossine o sostanze irritanti inalate o circolanti nel plasma, nonché da patologie immunomediate. La polmonite lipidica è causata da sostanze irritanti ed è caratterizzata da un consolidamento del parenchima polmonare secondario ad accumulo di lipidi, di solito all'interno dei macrofagi. La polmonite lipidica è classificata come esogena o endogena sulla base dell'origine dei lipidi. La polmonite lipidica esogena non è comune nell'uomo ed è stata segnalata solo in casi isolati negli animali (cane, gatto, bovino, cavallo). Nell'uomo la polmonite lipidica esogena è causata dall'aspirazione di preparati a base di oli minerali somministrati per il trattamento di malattie nasali croniche o disturbi dell'apparato gastrointestinale.

Nel gatto questa patologia è stata associata all'uso di prodotti a base di petrolio per il trattamento della costipazione (es. per tricobezoarri). La polmonite lipidica endogena (EnLP) è più comune di quella esogena e sono stati riportati dei casi anche negli animali (cane, gatto, ratto da laboratorio, topo, lama, opossum). Nell'uomo questa patologia è legata ad un danno a carico degli pneumociti secondario a una neoplasia polmonare ostruttiva o a malattie polmonari ostruttive.

Gli pneumociti danneggiati degenerano rilasciando attraverso la membrana cellulare colesterolo e suoi esteri, con una conseguente produzione di surfactante ricco di questi composti. I lipidi vengono fagocitati dai macrofagi dando luogo alla classica lesione istologica caratterizzata da alveoli "schiumosi".

Lo scopo di questo studio è determinare i segni clinici, le anomalie radiografiche ed istologi-

che e la malattia concomitante nei gatti con EnLP, e determinare l'importanza patologica di questo tipo di polmonite nella specie felina.

In questo studio retrospettivo, effettuato su 24 casi presentati tra il 1985 e il 1998, sono stati riesaminati i casi clinici di EnLP confermata dall'esame istologico o dalla necropsia.

Le informazioni raccolte dalle cartelle cliniche riguardano: segnalamento, peso corporeo, sintomatologia e risultati degli esami clinico-patologici. Tutti i gatti presentavano anomalie cliniche aspecifiche quali letargia, anoressia o perdita di peso; 16 soggetti presentavano una sintomatologia legata ad una patologia polmonare.

Tutti i gatti presentano una patologia sistemica concomitante e tutte le alterazioni clinico-patologiche riflettevano queste condizioni. In 9 soggetti erano presenti alterazioni aspecifiche sulle radiografie toraciche.

Quasi tutti presentavano lesioni macroscopiche, multifocali, subcliniche; infiltrati infiammatori e cellule giganti multinucleate erano un reperto comune.

Dieci gatti presentavano una malattia polmonare ostruttiva concomitante che probabilmente era la causa della EnLP.

Le lesioni legate alla EnLP non sono state considerate abbastanza gravi o abbastanza estese da provocare la morte in nessuno dei 24 casi riesaminati.

Concludendo, la EnLP è una patologia respiratoria non comune nel gatto e con segni clinici, alterazioni dei dati di laboratorio e anomalie radiografiche aspecifici.

Sebbene la EnLP non sia stata la causa di morte in nessuno dei casi riesaminati, i risultati di questo studio suggeriscono di considerare la EnLP come un marker di malattie polmonari ostruttive sottostanti, potenzialmente molto gravi.



AIVPAFE

Associazione Italiana Veterinari Patologia Felina

CALENDARIO MANIFESTAZIONI - 2002



Vicenza, 24 Febbraio 2002

NEFROLOGIA E UROLOGIA NEL GATTO



Bologna, 24 Marzo 2002

LE NUOVE FRONTIERE DELLA DIAGNOSTICA NELLA CLINICA FELINA



Parma, 1 – 2 Giugno 2002

CORSO DI AVANZATO DI ECOGRAFIA



Salsomaggiore Terme (PR), 20 Settembre 2002 – Pre-congress Day

IL RAPPORTO CON IL PROPRIETARIO: presentarsi come un vero professionista



Torino, Novembre 2002 - data da definire

DERMATOLOGIA FELINA

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

1. La "Rassegna di Medicina Felina" pubblica articoli originali, casi clinici e recensioni riguardanti la patologia felina.
2. La rivista pubblica lavori in lingua italiana, corredati di riassunto, parole chiave, summary, key words. È necessario che i lavori siano scritti in una forma corretta e non devono essere stati pubblicati in precedenza. La redazione si riserva la facoltà di apportare modifiche formali al testo per poterlo adattare alle esigenze tipografiche. L'autore sarà contattato nel caso di modifiche di maggiore entità.
3. Il lavoro dovrà essere realizzato su materiale cartaceo, corredato del relativo floppy disk, meglio se su CD, con testi trattati in word e delle illustrazioni necessarie. Le didascalie delle illustrazioni dovranno essere inserite in un file a parte da quello contenente il lavoro. Il tutto dovrà essere inviato a mezzo posta al seguente indirizzo:

Prof. Grazia Guidi - Dipartimento di Clinica Veterinaria - Viale delle Piagge, 2 - 56100 Pisa.

Nel caso di materiale fotografico digitale, per poter garantire un buon risultato di stampa si raccomanda tassativamente di inviare le immagini in alta definizione con 300 punti per pollice, in formato Jpg o tif con base minima 10x15. Per i grafici usare i seguenti programmi: excel, ppt o word. Tale materiale potrà essere inviato tramite posta elettronica al seguente indirizzo:

guidi@mailserver.vet.unipi.it

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

4. I testi devono essere stampati in doppia spaziatura su una sola facciata di fogli di carta da lettere bianca di dimensioni convenzionali. Devono essere inviate tre copie del materiale illustrativo e del testo nella versione italiana.
5. Gli articoli originali devono comprendere introduzione, materiali e metodi, risultati, discussione e conclusioni.
6. Bibliografia - Gli autori sono responsabili dell'accuratezza di ciascun riferimento bibliografico. Gli argomenti discussi nel testo devono fare riferimento a voci bibliografiche numerate. Fino a quattro autori vengono riportati tutti gli autori se sono di più, dopo i primi tre, si deve aggiungere et al.. I riferimenti alle riviste devono comprendere il loro titolo abbreviato secondo quanto previsto dall'Index Medicus.
7. Per ogni articolo sarà richiesto il giudizio di almeno due esperti di settore.
8. Lettere al direttore relative agli articoli della rivista o su argomenti pertinenti agli scopi culturali e scientifici della rivista stessa, di estensione non superiore a due pagine dattiloscritte, potranno essere pubblicate con relativa risposta.
9. Bozze di stampa verranno inviate all'autore a mezzo posta o e mail per la revisione senza il manoscritto originale.
Esse devono essere restituite alla segreteria.



AIVPAFE

GIORNATA DI STUDIO NEFROLOGIA E UROLOGIA DEL GATTO

VICENZA

DOMENICA 24 FEBBRAIO 2002

SEDE DELL'ORDINE DEI MEDICI VETERINARI DELLA PROVINCIA DI VICENZA
VIA PAOLO LIOY, 13 VICENZA

RELATORI: PROF.SSA GRAZIA GUIDI

DR.SSA SIMONA CITI

*Dipartimento di Clinica Veterinaria
Università degli Studi di Pisa*

PROGRAMMA

- 09,15 Saluto del Presidente dell'Ordine dei Medici Veterinari di Vicenza Dr. G. Vincenzi
09,30 Le sindromi nefrologiche ed urologiche del gatto: aggiornamenti diagnostici e terapeutici
parte prima: Prof.ssa Grazia Guidi
10,15 Diagnostica per immagini nelle malattie delle alte e basse vie urinarie del gatto
Dr.ssa Simona Citi
11,00 Coffe Break
11,30 Le sindromi nefrologiche ed urologiche del gatto: aggiornamenti diagnostici e terapeutici
parte seconda: Prof.ssa Grazia Guidi
12,15 Discussione

Quote di iscrizione

(presentare documento di appartenenza in segreteria al congresso)

- Soci AIVPAFE (in regola con quota ass. 2002) **gratuito**
- Iscritti Ordini dei Medici Veterinari di: Padova-Treviso-Verona-Vicenza = **gratuito**
- Iscritti Scuole di Spec. in Piccoli Animali di Bologna-Milano-Pisa **gratuito**
- Soci AIVPA (in regola con quota ass. 2002) = **L. 60.000** Iva inclusa = **31** (Iva Inclusa)
- Non appartenenti alle suddette categorie: **L. 200.000** Iva inclusa = **104** (Iva Inclusa)

Per informazioni: Dott. Margherita Calcara - tel. 0444 - 564953 0445-300575



FRONTLINE

(Fipronil)

LA 1^a SCELTA NELLA PROTEZIONE ECTOPARASSITARIA

1

SELETTIVITÀ - 100% DI
ATTIVITÀ PER CONTATTO

2

IL PIÙ EFFICACE
CONTRO LE PULCI

3

CONTROLLO COMPLETO
DELL'AMBIENTE

4

EFFETTO RISERVA: DURATA
DI ATTIVITÀ SUPERIORE

5

EFFICACIA DIMOSTRATA
PER LA D.A.D.P.



6

RESISTENZA ALL'ACQUA

7

ATTIVO NEI CONFRONTI DELLE
3 PRINCIPALI SPECIE DI ZECHE

8

ELIMINA LE ZECHE
ENTRO LE 48h

9

SPETTRO DI ATTIVITÀ
ACARICIDA / INSETTICIDA

10

FLESSIBILITÀ DI GAMMA

