

UTILITA' DIAGNOSTICA DELL'ESAME DEL LIQUIDO CEFALORACHIDIANO NEL CANE

Callegari D.¹, Bianchi E. ¹

Introduzione

Il liquido cefalorachidiano (denominato anche liquor) è un fluido trasparente che permea tutto il sistema nervoso centrale (SNC) e lo mantiene in sospensione, proteggendolo, nutrendolo e contribuendo alla regolazione della pressione intracranica. Viene prodotto a partire dal plasma, principalmente a livello del plesso coroideo, nel sistema ventricolare dell'encefalo, circola attraverso i ventricoli encefalici fino a passare nello spazio subaracnoideo attraverso le aperture laterali del quarto ventricolo, da qui filtra tra la pia madre e l'aracnoide dell'encefalo e del midollo spinale. Fluisce principalmente in direzione caudale, e viene assorbito dai villi aracnoidali dei seni venosi e delle vene cerebrali.

L'analisi del liquido cefalorachidiano rappresenta un esame di notevole utilità nella diagnosi di molte malattie del sistema nervoso centrale, dal momento che qualsiasi alterazione del tessuto nervoso in prossimità della superficie a contatto con il liquido cefalorachidiano si riflette in modificazioni della composizione del liquido stesso. In particolare, questo esame rappresenta lo strumento diagnostico più importante nelle patologie infiammatorie, ma il suo impiego risulta molto utile anche nelle neoplasie e in tutte le patologie che causano una degenerazione del tessuto nervoso. Obiettivo del presente lavoro è, dopo aver illustrato le caratteristiche del liquido cefalorachidiano normale, di mettere in evidenza le modificazioni biochimiche, fisiche e citologiche del liquor che si riscontrano nelle principali patologie del sistema nervoso centrale del cane.

Caratteristiche del liquido cefalorachidiano normale

Il liquido cefalorachidiano nel cane e nei piccoli animali può essere prelevato da due diverse sedi: dalla cisterna magna (a livello della giunzione articolare atlanto-occipitale della regione cervicale della colonna vertebrale), o dallo spazio subaracnoideo nella regione lombare, tra L4 ed L5 o tra L5 ed L6. Dal momento che il liquor fluisce in direzione cranio caudale, il prelievo deve essere effettuato caudalmente alla lesione, quindi a livello lombare nelle patologie spinali, e dalla cisterna magna nelle patologie encefaliche. In questo modo si otterranno campioni più significativi dal punto di vista diagnostico.

¹ Dipartimento di Salute Animale, Sezione di Clinica Medica, Università degli Studi, Via del Taglio 8, 43100 Parma.

Il prelievo del liquido cefalorachidiano va effettuato su soggetti anestetizzati ed intubati al fine di impedire movimenti pericolosi e per mantenere la pervietà delle vie respiratorie. Non va effettuato il prelievo quando si sospetta un aumento della pressione intracranica, come in caso di trauma cranico acuto, idrocefalo, edema cerebrale, o in presenza di grosse neoformazioni encefaliche.

Il liquor di un soggetto normale si presenta come un liquido incolore e limpido, simile ad acqua distillata, con un peso specifico che può variare da 1.004 a 1.006.

La quantità di cellule in esso contenuta è molto ridotta rispetto a quella del sangue. Gli eritrociti dovrebbero essere del tutto assenti o, al massimo, in numero inferiore a 5 cellule per mm^3 , anche se spesso si trovano in quantità maggiori a causa della contaminazione ematica che frequentemente si verifica in sede di prelievo. I leucociti sono inferiori a 8 cellule per mm^3 (Chrisman, 1992) e sono formati prevalentemente da linfomononucleati (linfociti e monociti), anche se un numero basso di neutrofili non degenerati può essere presente. Altri tipi cellulari che si possono rinvenire in un campione normale sono qualche rara plasmacellula, cellule delle leptomeningi, del plesso coroideo e le cellule ependimali. Qualsiasi altro tipo cellulare riscontrato nel liquor (cellule neoplastiche, eosinofili, agenti batterici, fungini, etc.) è indice di anomalia del SNC, ed è di fondamentale importanza escludere che sia derivante da contaminazioni avvenute durante o dopo il prelievo (Chrisman, 1992).

Anche il contenuto proteico del liquido cefalorachidiano è molto basso: rispettivamente 15 e 30 mg/dL per campioni prelevati a livello di cisterna magna e di cisterna lombare. Le frazioni proteiche, ottenibili mediante tracciato elettroforetico, sono le seguenti: 5% prealbumine, 30-40% albumine, 24-31% α -globuline, 19-30% β -globuline e 6-9% γ -globuline (Sorjonen et al., 1989).

Un'indicazione dell'integrità della barriera ematoencefalica deriva dallo studio dell'albumina. Dal momento infatti che questa proteina non viene prodotta da nessuna cellula del sistema nervoso centrale, tutta l'albumina presente nel liquido cefalorachidiano (LCR) è di provenienza ematica. In particolare si calcola l'*Albumin Quota* (AQ), dato dal rapporto tra le albumine presenti a livello di LCR (mg/dL) e quelle presenti nel siero (g/dL), moltiplicate per 10. In condizioni normali l'AQ è compreso tra 0.17 e 0.3 (Coates, 2000).

$$\text{AQ} = \frac{\text{Albumine LCR (mg/dL)}}{\text{Albumine siero (g/dL)} \times 10}$$

Una volta trovato l'AQ è possibile stabilire l'entità della risposta immunitaria locale calcolando l'IgG Index, dato dal rapporto tra le IgG del liquido cefalorachidiano e quelle del siero diviso per l'AQ (Coates, 2000). L'IgG Index permette di valutare l'effettiva presenza di immunoglobuline derivanti dalla sintesi intratecale, poiché tiene conto anche del grado di integrità di barriera e/o di contaminazioni ematiche verificatesi durante il prelievo. L'IgG Index deve essere compreso tra 0.2 e 1.3 (Tipold et al., 1995) .

$$\text{IgG Inex} = \frac{\frac{\text{IgG (mg/dL)}}{\text{IgG siero (mg/dL)}}}{\text{AQ}}$$

Può essere utile calcolare anche le IgA, che in cani normali variano da 0 a 0.2 µg/ml, e le IgM, che variano da 0 a 5.8 µg/ml (Tipold, 1995).

Un altro parametro significativo è la glicorrachia che è la concentrazione liquorale del glucosio. Questo valore deve essere il 60-80% della glicemia (Cook e Denicola, 1988).

Le caratteristiche del liquido cefalorachidiano normale del cane sono riassunte nella tabella 1.

Tab.1: caratteristiche fisiologiche del liquido cefalorachidiano nel cane

| | |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ASPETTO | Limpido ed incolore |
| PESO SPECIFICO | 1.004-1.006 |
| GLOBULI ROSSI/mm³ | 0-5 |
| GLOBULI BIANCHI/ mm³ | < 8 |
| FORMULA LEUCOCITARIA | Prevalenza di linfomononucleati. Basso numero di: neutrofili non degenerati, eosinofili, plasmacellule, cellule delle leptomeningi, del plesso corioideo, cellule ependimali. |
| PROTEINE (mg/dL) | Cisterna magna: ≤ 15 Cisterna lombare: ≤ 30 |
| TRACCIATO ELETTROFORETICO | 5% prealbumine, 40% albumine, 30-40% α-globuline, 19-31% β-globuline, 6-9% γ-globuline |
| AQ | 0.17-0.3 |
| IgG INDEX | 0.2-1.3 |
| IgA (µg/ml) | 0-0.2 |
| IgM (µg/ml) | 0-5.8 |
| GLICORRACHIA | 60-80% della glicemia |

Meningiti batteriche

I batteri più frequentemente implicati in queste forme sono *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Pasteurella multocida* ed *Escherichia coli*; meno comunemente *Proteus*, *Pseudomonas*, *Salmonella* e *Klebsiella*. *Actinomyces*, *Nocardia* e qualche anaerobio come *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus* ed *Eubacterium* (Munana, 1996).

Questi batteri possono raggiungere il sistema nervoso centrale per impianto diretto in seguito ad interventi chirurgici, prelievo di liquor o traumi; per estensione di infezioni di strutture adiacenti come otiti interne, ascessi retrobulbari e dentali, infezioni dei seni paranasali o discospondiliti; oppure per via ematogena in corso di batteriemia secondaria ad endocarditi, infezioni delle vie urinarie e polmonari. In genere il tessuto nervoso è piuttosto resistente alle infezioni ed è di difficile raggiungimento per i microrganismi se la barriera ematoencefalica è integra. L'imaturità del sistema immunitario nei cuccioli e un abbassamento delle difese immunitarie negli adulti possono favorire l'insorgenza di questo tipo di patologia, che comunque resta un evento piuttosto raro nel cane (Cizinauska et al., 2001).

I sintomi più comuni in corso di meningite batterica sono: febbre, iperestesia generalizzata o localizzata, in particolare al collo, rigidità nucale, depressione del sensorio. In base all'estensione ed alla gravità dell'infezione si possono riscontrare anche altri segni clinici come tetraparesi, profonda alterazione dello stato mentale, vomito, fotofobia, atassia, convulsioni e deficit dei nervi cranici. In caso di ascessi del SNC si riscontrano segni di alterazioni focali del tessuto nervoso, associati o meno a segni di interessamento delle meningi (Munana, 1996).

La diagnosi si basa principalmente sull'analisi del liquido cefalorachidiano. Ulteriori indagini di laboratorio, come l'emocromo, la ricerca di anticorpi specifici nel siero, oltre che nel liquor, l'elettroencefalografia, la tomografia assiale computerizzata (TAC) e la risonanza magnetica (RMN) possono essere di aiuto. L'esame colturale del liquor risulta spesso negativo anche in casi confermati di meningite batterica. Questo fenomeno sembra dipendere dal basso numero di batteri presenti all'interno del SNC (Ciznauskas et al., 2001). Un'emocoltura o un'urocoltura possono talvolta essere d'aiuto nell'identificazione dell'agente causale, nel caso delle infezioni avvenute per via ematica (Oliver et al., 1997).

Il trattamento andrebbe basato sui risultati dell'esame colturale e dell'antibiogramma eseguiti sul LCR. In mancanza di queste informazioni si dovrà scegliere un antibiotico con un ampio spettro d'azione, che sia in grado di penetrare la barriera emato-encefalica. L'impiego dei cortisonici nelle meningiti batteriche rimane controverso. La prognosi dipende dalla gravità dell'infezione e dalla precocità dell'intervento terapeutico. Una terapia tempestiva ed aggressiva in genere dà ottimi risultati, anche se in alcuni casi si possono verificare recidive e possono residuare deficit neurologici.

Modificazioni del LCR

Il liquido cefalorachidiano si presenta di colore grigio o grigio-verdastro, spesso si riscontra la formazione di precipitati e coaguli dovuti alla presenza di fibrinogeno, modificazione che è tipica dei processi infiammatori. Le cellule sono notevolmente aumentate con un'elevata percentuale (dal 75% al 100%) di neutrofilo degenerati (Chrisman, 1992). Se il cane è stato trattato con antibiotici, tuttavia, ci può essere predominanza di linfomononucleati, con presenza di pochi neutrofilo, solitamente non degenerati (Chrisman, 1992). Il ritrovamento di batteri nel preparato citologico è un evento piuttosto raro, per cui la loro assenza sul vetrino non ci permette di escluderli quali causa della meningite in atto.

Le proteine totali sono notevolmente aumentate a causa del danno di barriera, il

quale provoca un maggior passaggio delle proteine al liquor (Coates, 2000). Si ha, inoltre, una diminuzione della glicorrachia in quanto il glucosio viene utilizzato dalle cellule infiammatorie e dai batteri per il loro metabolismo (Cook e Denicola, 1998).

Cimurro

Il virus del cimurro (CDV, canine distemper virus) è un Morbillivirus della famiglia dei Paramixovirus, che colpisce i cani di tutte le età ma con incidenza maggiore nei cuccioli non vaccinati dopo la perdita dell'immunità passiva materna (a 6-12 settimane di età).

Esistono tre diverse forme neurologiche di questa patologia: la poliencefalomiopatia (PEM) dei cani giovani, la leucoencefalomielopatia (LEM) dei cani maturi e una sindrome conosciuta col nome di "old dog encephalitis" (ODE) che coinvolge generalmente cani con un'età superiore ai 6 anni. In corso di **PEM** si evidenziano principalmente sintomi gastroenterici e respiratori quali vomito, diarrea, tosse e scolo oculo-nasale sieroso-muco-purulento, alcuni cani presentano ipercheratosi dei cuscinetti plantari, congiuntivite e coriorietinite. Tra i sintomi neurologici si possono riscontrare crisi convulsive e alterazioni della personalità come depressione e disorientamento, ipermetria, incoordinazione, cadute, rotazione della testa e nistagmo. Occasionalmente si può verificare monoplegia o paraplegia. Un sintomo piuttosto caratteristico è il mioclono, che può interessare i muscoli flessori degli arti, i muscoli addominali e la muscolatura cervicale, ma anche i masseteri e i muscoli temporali e periorbitali. Questo tipo di encefalite è associato ad un'elevata mortalità (Munana, 1996). In corso di **LEM** si possono avere disturbi della deambulazione con paresi degli arti pelvici che può evolvere in tetraplegia, atassia, ipermetria, tremori della testa, deficit vestibolari e paralisi del nervo facciale; lo stato mentale solitamente non è alterato. Alcuni cani presentano deficit mono o bilaterali del riflesso di minaccia, associati o meno ad alterazioni dei riflessi pupillari. In questa forma di cimurro il mioclono è di solito assente. I sintomi sono solitamente progressivi e il tasso di mortalità è inferiore a quello della PEM (Munana, 1996). I cani con **ODE** presentano disturbi visivi, fino alla cecità, e gravi alterazioni comportamentali quali movimenti di maneggio, ipercinesia, pressione della testa contro gli oggetti, demenza e, in casi estremi, incapacità di riconoscere il proprietario. E' comune anche la comparsa di deficit del riflesso della minaccia (Munana, 1996).

La diagnosi si basa in genere sull'anamnesi e sui sintomi clinici, soprattutto nei cuccioli. Ci si può avvalere di prove virologiche, come la ricerca di corpi inclusi citoplasmatici nei linfociti, nei campioni citologici o nei campioni bioptici, o la dimostrazione attraverso l'immunofluorescenza della presenza dell'antigene virale nelle cellule ematiche, nel CSF, nei campioni citologici e nei campioni tissutali. Tuttavia un risultato negativo di questi test non esclude la presenza del virus. Per quanto riguarda la sierologia un solo titolo di IgG positivo non è significativo, in quanto non distingue l'infezione in atto da una passata vaccinazione o esposizione al virus. La dimostrazione di un titolo anticorpale crescente o la determinazione di IgM specifiche è suggestiva ma non diagnostica di una infezione da CDV (Birchard e Sherding, 1994).

Un ulteriore ausilio diagnostico è l'esame del liquido cefalorachidiano. Anche un

esame del fondo dell'occhio può essere indicato, in quanto in numerosi casi il cimurro provoca retinocorioidite (Munana, 1996). È stato riportato, inoltre, che in corso di questa patologia l'elettroencefalogramma può mostrare un rallentamento diffuso (da 3 a 6 Hz) e un aumento dei voltaggi (da 30 a 65 Hz) (Sarfaty et al., 1986).

Non esiste un efficace trattamento antivirale per il cimurro, la terapia è quindi sintomatica. Si somministrano antibiotici ad ampio spettro per controllare le infezioni secondarie, specialmente la polmonite, per la quale ci si può aiutare anche con espettoranti e broncodilatatori. Per controllare i sintomi gastroenterici si possono utilizzare antiemetici e antidiarroici. Nei soggetti che presentano crisi epilettiche è indicata una terapia anticonvulsivante con pentobarbitale, se c'è miocloni si può utilizzare procainamide (Birchard e Sherding, 1994). Se l'animale è fortemente depresso a causa del coinvolgimento cerebrale e non ci sono gravi infezioni batteriche in atto, una terapia con glucocorticoidi può essere di aiuto. Se l'animale risponde a questa terapia, la prognosi può essere buona, ma c'è la possibilità che i farmaci antiepilettici vadano somministrati al cane per tutta la vita. Se il cane non risponde alla terapia e, anzi, le sue condizioni continuano a peggiorare, la prognosi è da ritenersi infausta e bisogna considerare l'eventualità di praticare l'eutanasia (Chrisman, 1991).

Modificazioni del LCR

L'esame del liquido cefalorachidiano rivela una moderata pleiocitosi, ovvero aumento di cellule che comunque non superano le 50 cellule/mm³ con prevalenza di linfociti (Chrisman, 1992) e le proteine totali risultano da mediamente a notevolmente aumentate. Questo accade in particolare quando vi è produzione intratecale di IgG. Un aumento di AQ, indice di un grave danno di barriera, è tipico dei pazienti in fase acuta e subacuta, mentre è solitamente assente in fase cronica (Coates, 2000). C'è, inoltre, un incremento dell'IgG Index, evidente soprattutto nelle forme croniche (Coates, 2000). Sempre nelle forme croniche si può verificare produzione intratecale di IgM e IgA. L'elettroforesi mostra, in fase iniziale, un aumento delle albumine, causato dal danno di barriera e visibile soprattutto nei casi a decorso acuto o subacuto. I valori di γ -globuline nei cani giovani con LEM, in cui il sistema immunitario è immaturo, restano bassi, mentre nei cani adulti con PEM sono notevolmente aumentati (fino a 27%) per produzione intratecale (Sorjonen et al., 1989). La sintesi intratecale di anticorpi contro il CDV è indicativa di un'infezione in atto, ma una sua mancanza non la esclude in quanto può essere dovuta ad un'inadeguata risposta immunitaria (Munana, 1996).

Meningoencefalite sensibile ai corticosteroidi e meningoarterite necrotizzante

Queste patologie infiammatorie del SNC colpiscono prevalentemente cani di grossa taglia di età inferiore ai 2 anni, una predisposizione è stata riscontrata in alcune razze tra cui il Boxer e il Bovaro Bernese (Munana, 1996). La causa è sconosciuta, sicuramente un ruolo importante è giocato da meccanismi immunopatogenetici, responsabili di un'eccessiva risposta immunitaria locale (Hess e Sellon, 1997). La meningo-arterite necrotizzante è una forma più grave rispetto alla meningoencefalite sensibile agli steroidi; col termine meningite-arterite sensibile agli steroidi si identificano entrambe queste forme (Nelson e Couto, 1998). Entrambe le patologie sono

caratterizzate da febbre, prostrazione, anoressia, iperestesia e rigidità della colonna vertebrale. La presenza di deficit neurologici non è comune ma può sopraggiungere nei cani non sottoposti a terapia. Nella meningo-arterite necrotizzante è più frequente il riscontro di segni neurologici quali paralisi, cecità e crisi convulsive (Hess e Sellon, 1997).

La diagnosi si basa essenzialmente sui risultati dell'esame del LCR e sull'aumento dei valori sierici di IgA; è, inoltre, supportata dalla repentina remissione dei sintomi a seguito della terapia steroidea (Hess e Sellon, 1997).

La terapia si basa sull'utilizzo di dosi immunosoppressive di corticosteroidi (prednisione). Nella maggior parte dei casi sono necessari trattamenti a lungo termine e si possono verificare recidive con la loro interruzione. Nei casi refrattari si può far ricorso ad una terapia immunosoppressiva più aggressiva a base di azatioprina (Nelson e Couto, 1998).

La prognosi è generalmente favorevole, soprattutto se la terapia è corretta e repentina, tuttavia i casi più severi di meningo-arterite necrotizzante possono avere una prognosi riservata (Nelson e Couto, 1998).

Modificazioni del LCR

Il liquido cefalorachidiano, solitamente, appare torbido e xantocromico, ovvero di colore giallo – arancio, ed ha peso specifico superiore alla norma. I globuli bianchi sono notevolmente aumentati, e possono superare le 500 cellule/mm³ (Chrisman, 1992). Similmente a quanto avviene per le meningiti batteriche, si riscontra la presenza di un 75-100% di neutrofili i quali, però, sono intatti e non degenerati (Chrisman, 1992); in alcuni casi si trova anche qualche eosinofilo (Hess e Sellon, 1997).

La concentrazione proteica liquorale è notevolmente aumentata (> 300 mg/dL) (Chrisman, 1992) e lo stesso vale per l'IgG index, che può arrivare fino a 6 (Hess e Sellon, 1997). Sono stati riscontrati anche alti livelli di IgM e di IgA di produzione intratecale (Hess e Sellon, 1997).

Meningoencefalomielite granulosa

La meningoencefalite granulomatosa (GME) è una patologia infiammatoria idiopatica, acuta e progressiva riscontrata, generalmente, in cani adulti di piccola o media taglia; è stata riscontrata una predisposizione nei terriers e nei barboncini. Viene comunemente considerata una malattia immunomediata (Munana, 1996). Esistono tre diverse forme cliniche di questa patologia: la forma oculare, la forma focale e la forma diffusa. La forma oculare si manifesta con riduzione della vista, miatriasi e mancanza del riflesso pupillare. Un esame oftalmologico rivela neurite del nervo ottico. Nelle altre due forme i sintomi sono molto variabili e rispecchiano le sedi interessate dalle lesioni, si possono avere iperestesia, convulsioni, disorientamento, sindrome vestibolare, mielopatie e che possono progredire fino alla tetraparesi. E' spesso presente la febbre (Munana, 1996).

L'esame emocromocitometrico, le analisi biochimiche, gli esami radiografici del cranio e del midollo spinale non mostrano in genere alcuna modificazione; l'elettroencefalogramma può essere normale o presentare alterazioni aspecifiche. L'analisi del LCR è lo strumento diagnostico più utile in questa patologia.

Anche in questo caso la terapia si basa sull'utilizzo di dosi immunosoppressive di corticosteroidi (prednisone) ma, contrariamente a quanto si verifica per la meningoccefalite sensibile ai corticosteroidi, non sempre i pazienti rispondono alla terapia e la prognosi è, nella maggior parte dei casi, infausta (Munana, 1996).

Modificazioni del LCR

Il LCR può apparire limpido o torbido, e il peso specifico può essere normale o lievemente aumentato (Bailey e Higgins¹, 1986). Si ha, in genere, una pleiocitosi mononucleata con prevalenza di linfociti, ma sono stati riscontrati anche casi di neutrofilia (Munana, 1996). Si verifica, inoltre, un aumento proteico da moderato a notevole, in alcuni casi i valori possono essere anche superiori a 500 mg/dL (Bailey e Higgins¹, 1986). Il tracciato elettroforetico è molto caratteristico: si ha un aumento sia delle β - (32%) che delle γ -globuline (16%) che formano il tipico ponte β - γ (Sorjonen et al., 1991). L'AQ è, in genere, notevolmente aumentato (Coates, 2000). L'IgG index è sempre aumentato (in genere entro i $6 \mu\text{g ml}^{-1}$ anche se sono stati riscontrati dei picchi di $33.9 \mu\text{g ml}^{-1}$) (Tipold et al., 1994). Le IgA presentano valori superiori alla norma con valori sierici normali, mentre le IgM possono essere normali o aumentate (Tipold et al., 1994).

Neoplasie del SNC

Le neoplasie che colpiscono il sistema nervoso centrale possono essere primarie o secondarie; tra i tumori primari abbiamo l'astrocitoma, il papilloma del plesso corioideo, l'ependimoma, il meningioma e l'oligodendroglioma.

Indipendentemente dal tipo, i tumori alterano le funzioni del sistema nervoso attraverso distruzione di tessuto nervoso, compressione di strutture circostanti, disturbi di circolo, edema cerebrale, e disturbi nella circolazione del liquido cefalorachidiano (Oliver et al., 1997).

I tumori primari, in genere, evolvono lentamente producendo una sintomatologia cronica e progressiva, mentre quelli secondari tendono ad essere più aggressivi e solitamente causano una sintomatologia acuta. I tumori cerebrali possono diventare relativamente grandi (più di 1 cm di diametro) prima di mostrare sintomi clinici, tuttavia alcuni soggetti possono mostrare vaghi segni, come alterazioni comportamentali, anche un anno prima di mostrare deficit neurologici evidenti. Episodi convulsivi possono essere il primo segno di tumore encefalico, poi, una volta che il tumore si espande si evidenziano altri sintomi che dipendono dalla localizzazione della massa. Nel caso delle neoplasie midollari i sintomi sono sovrapponibili a quelli dovuti a degenerazione midollare conseguente a compressioni o a mielopatia degenerativa (Oliver et al., 1997).

La diagnosi si basa principalmente sull'utilizzo di tecniche di diagnostica per immagini quali Rx, mielografia, TAC o RMN. Anche il liquido cefalorachidiano può fornire ulteriori informazioni ma il prelievo, in caso di neoformazione encefalica, può essere rischioso in quanto, essendo la pressione intracranica aumentata la decompressione successiva alla centesi può, in alcuni casi, provocare un'erniazione dell'encefalo (Oliver et al., 1997).

Le terapie impiegate nelle neoplasie del SNC sono l'asportazione chirurgica, la

chemioterapia, l'immunoterapia e la radioterapia. Gli interventi terapeutici devono essere scelti sulla base del tipo e della localizzazione della massa.

Modificazioni del LCR

Il liquor si può presentare limpido o xantocromico, e con peso specifico da normale ad aumentato a seconda del rialzo proteico; in genere non si verifica un notevole aumento di cellule a meno che non si verificano necrosi o coinvolgimento meningeo, come in caso di meningioma, in cui la conta è spesso >500 cellule/mm³ (Chrisman, 1992).

Le cellule tumorali raramente sono visibili nei preparati citologici di liquido cefalorachidiano e se presenti indicano solitamente un coinvolgimento meningeo (come in caso di meningioma). A volte sono riscontrabili linfoblasti, in caso di linfosarcoma con coinvolgimento del SNC, anche se l'assenza di tali cellule non ci permette di escludere la patologia (Chrisman, 1992). Nella maggior parte dei casi, comunque, non è possibile diagnosticare il tipo di neoplasia in base alla morfologia delle cellule riscontrate nel liquor (Grevel e Machus, 1990).

L'aumento proteico è l'anomalia più frequente (con valori che vanno dai 38 ai 140 mg/dL) (Bailey e Higgins², 1986) ed è il risultato di necrosi tissutale o distruzione focale della barriera ematoencefalica. Alcuni processi neoplastici causano anche produzione locale di immunoglobuline (Chrisman, 1992). La neoplasia col maggior aumento proteico è il papilloma del plesso corioideo (Coates, 2000). Solitamente anche l'AQ è notevolmente aumentato (Coates, 2000).

Per quanto riguarda il tracciato elettroforetico, si ha un aumento delle albumine (4%) e un lieve aumento delle α - e β -globuline, che tuttavia restano all'interno del *range* di normalità (rispettivamente 28 e 18%) (Sorjonen et al., 1991) in un a percentuale ridotta di forme tumorali si può avere un aumento delle γ -globuline.

In alcuni casi, infine, si può riscontrare un lieve aumento relativo della glicorrahchia (Cook e Denicola, 1988).

Compressione midollare

I traumi sono la causa più frequente di patologia del midollo spinale e si possono verificare a partire da una sorgente esterna, come nel caso di incidenti automobilistici o di forti traumi, o da una sorgente interna, come nel caso di ernie del disco o di fratture delle vertebre.

I sintomi dipendono dalla gravità e dalla localizzazione del danno midollare. Si può avere atassia, paresi o paralisi di uno o più arti, zone di anestesia o iperestesia, incontinenza o ritenzione fecale ed urinaria e difficoltà respiratoria (Birchard e Sherding, 1994). All'esame neurologico si possono evidenziare frequentemente alterazioni dei riflessi spinali, delle reazioni posturali, e della sensibilità dolorifica. L'esame neurologico e la valutazione precisa dell'insorgenza (acuta, subacuta o cronica) e dell'evoluzione (progressiva o non progressiva) della patologia sono solitamente sufficienti per localizzare con discreta precisione la lesione, e per avanzare un'ipotesi diagnostica e prognostica abbastanza accurate (Birchard e Sherding, 1994).

Gli esami collaterali più utili in queste patologie sono le tecniche di diagnostica

per immagini: Rx, mielografia, discografia, TAC e RMN. Ulteriori indicazioni possono derivare dall'impiego dei test elettrodiagnostici, in particolare dall'elettromiografia, e dall'esame del liquido cefalorachidiano prelevato a livello lombare (Birchard e Sherding, 1994).

La terapia sia medica che chirurgica deve essere, soprattutto nei casi più gravi, immediata. Dal punto di vista farmacologico, un valido aiuto nei traumi acuti del midollo spinale sono considerati i cortisonici a rapida azione, in particolare il metilprednisolone sodio succinato. Il ricorso ad una decompressione chirurgica del midollo e ad una stabilizzazione della colonna vertebrale consente in molti casi un recupero della funzionalità midollare. La fisioterapia è di vitale importanza per affrettare il ritorno ad uno stato funzionale normale e può essere effettuata tramite sedute giornaliere di nuoto, deambulazione con appositi sostegni, manipolazioni degli arti e massaggi muscolari (Birchard e Sherding, 1994).

La prognosi è molto variabile, e dipende dalla localizzazione e dall'estensione e dalla gravità della degenerazione midollare.

Modificazioni del LCR

Il liquido cefalorachidiano si presenta generalmente limpido; in alcuni casi, però, si possono avere xantocromia e formazione di coaguli, associate a un marcato aumento delle proteine, questo fenomeno prende il nome di *Froin' sindrome* (Coates, 2000). Il peso specifico può essere normale o aumentato a seconda del rialzo proteico. La conta si presenta normale o solo lievemente aumentata (di poco superiore alle 20 cellule/mm³) (Chrisman, 1992). Il blocco del flusso spinale, causato dalla compressione midollare, può provocare aumento della permeabilità e diminuzione dell'assorbimento delle proteine. Inoltre la distruzione focale di tessuto nervoso causa edema, ischemia e necrosi che a loro volta provocano rilascio di proteine neurali e trasudazione di proteine sieriche a livello di liquido cefalorachidiano. Questi fenomeni causano un aumento delle proteine totali, evidente soprattutto in corso di compressione midollare acuta e severa. Cani con patologie compressive del midollo spinale possono quindi avere un danno di barriera di vario grado con AQ da moderatamente a notevolmente aumentata. In alcuni casi, infine, si possono avere lievi aumenti relativi della glicorrachia (Cook e Denicola, 1988).

Mielopatia degenerativa

La mielopatia degenerativa è una patologia probabilmente su base autoimmune che colpisce soprattutto i Pastori Tedeschi di più di 5 anni di età. E' stato ipotizzato anche il coinvolgimento nella patogenesi di fattori genetici, tossici e carenziali, in particolar modo di vitamine del gruppo B e di vitamina E (Clemmons, 1989). La degenerazione midollare è lenta e progressiva ed interessa il tratto toracolombare. I primi sintomi sono deficit propriocettivi, atassia e paresi degli arti pelvici. Gli arti colpiti sono i posteriori, in cui si riscontra frequentemente l'appoggio dei piedi sul dorso e incrocio delle zampe (Clemmons, 1989).

Le lesioni non sono evidenziabili con gli esami radiografici, la mielografia e la TAC. Gli unici esami collaterali utili nella diagnosi di mielografia degenerativa sono l'esame del liquor, alcuni test elettrodiagnostici, in particolare i potenziali evocati

somatosensoriali (SSEP) e soprattutto la RMN (Clemmons, 1989). Mediante risonanza magnetica è infatti possibile evidenziare delle lesioni degenerative del midollo toracolombare.

Non esiste una terapia specifica. Un protocollo terapeutico abbastanza efficace, secondo alcuni Autori, è quello basato sull'impiego di acido aminocaproico (Clemmons, 1989). Non si è finora riusciti comunque a bloccare completamente la progressione della patologia, la prognosi è perciò da ritenersi infausta.

Modificazioni del LCR

L'esame del liquido cefalorachidiano mostra un aumento delle proteine e un tracciato elettroforetico tipico di un processo infiammatorio, ovvero con un notevole aumento delle globuline. Anche l'IgG Index è notevolmente aumentato. È stato riportato, inoltre, un aumento della concentrazione liquorale di acetilcolinesterasi (Clemmons, 1989).

Meningoencefalomieliti protozoarie

Toxoplasma gondii e *Neospora caninum* sono parassiti intracellulari che una volta ingeriti possono incistarsi in vari tessuti ed organi. Quando si localizzano nel SNC causano encefalomieliti e poliradiculoneuriti. I segni clinici sono multifocali e progressivi. Si possono avere paralisi ascendente, rigidità, disfagia, crisi convulsive, alterazioni del comportamento, deficit dei nervi cranici, sintomi cerebellari. La diagnosi si basa su test antigenici o anticorpali, o sulla ricerca dei tachizoiti su campioni biotici. Il liquido cefalorachidiano si presenta alterato. La terapia si basa sulla somministrazione di clindamicina cloridrato (Munana, 1996).

La prognosi dipende dalla precocità dell'intervento terapeutico.

Modificazioni del LCR

Il liquido cefalorachidiano appare limpido e con peso specifico normale; mostra marcata pleiocitosi (in genere superiore alle 100 cellule/mm³) che può essere mista o con prevalenza di eosinofili (Chrisman, 1992). Le proteine sono notevolmente aumentate e in genere superano i 100 mg/dL (Oliver et al., 1997). Difficilmente i protozoi sono visibili nei preparati citologici in quanto solitamente restano confinati nei tessuti del SNC (Chrisman, 1992).

Patologie da Rickettsie

EHRlichiosi

Ehrlichia canis è un parassita intracellulare trasmesso al cane dal morso delle zecche, che provoca vasculite con diatesi emorragica. Un terzo dei cani affetti da questa patologia sviluppano sintomi nervosi quali convulsioni, disfunzioni vestibolari e cerebellari ed iperestesia dovuti all'infiammazione meningea. La diagnosi si basa sul ritrovamento di un titolo sierologico o liquorale positivo a *E. canis* (Munana, 1996). Si può basare anche sulle alterazioni del liquido cefalorachidiano ma bisogna

usare estrema cautela durante il prelievo soprattutto nei soggetti con grave trombocitopenia, nei quali la centesi può causare sanguinamento nello spazio subaracnoideo con esacerbazione dei sintomi. Il trattamento di scelta si basa sulla somministrazione di tetracicline. La prognosi, se la terapia è effettuata correttamente, può essere favorevole (Munana, 1996).

Modificazioni del LCR

In questa patologia il liquido cefalorachidiano appare limpido e con peso specifico normale. I leucociti sono moderatamente aumentati e sono costituiti prevalentemente da linfomononucleati. Anche i valori proteici, infine, risultano superiori alla norma (Munana, 1996).

ROCKY MOUNTAIN SPOTTED FEVER

La Rocky Mountain Spotted Fever (RMSF) è causata da *Rickettsia rickettsii*. Ha un'incidenza stagionale che copre il periodo che va da aprile a settembre e provoca vasculite necrotizzante. Un terzo dei cani colpiti presenta sintomi neurologici quali convulsioni, alterazione del livello di coscienza e dolore cervicale. L'evoluzione può essere rapidamente progressiva nei casi più gravi e portare alla morte. La terapia deve essere tempestiva ed aggressiva e si basa sull'utilizzo di tetracicline (Munana, 1996).

Modificazioni del LCR

Anche in questo caso il liquido cefalorachidiano è limpido, di peso specifico normale e presenta moderata pleiocitosi, a differenza di quanto si verifica in corso di Ehrlichiosi, però, le cellule sono per la maggior parte costituite da neutrofili. In alcuni casi, tuttavia, il liquor può restare normale o mostrare pleiocitosi mononucleata. I valori proteici sono moderatamente aumentati (Munana, 1996).

Parole chiave: cane, liquido cefalorachidiano, LCR, neurologia.

Key words: dog, cerebrospinal fluid, CSF, neurology.

RIASSUNTO – Dopo un breve accenno alla fisiologia e alla funzione del liquido cefalorachidiano (LCR), gli autori trattano in modo dettagliato i valori normali e i parametri valutati durante l'analisi del LCR. Vengono quindi descritte le patologie del sistema nervoso centrale (SNC) più comuni nel cane. Gli autori trattano in modo particolare le alterazioni dei parametri del LCR associate alle malattie del SNC. Una particolare attenzione viene riservata all'utilità dell'impiego dell'analisi del LCR nella diagnosi delle patologie infiammatorie e neoplastiche del SNC del cane.

SUMMARY – Following a brief review of the physiology and function of cerebrospinal fluid (CSF), the authors thoroughly discuss the parameters evaluated during CSF analysis and the normal values. Then most common neurologic diseases of canine central nervous system (CNS) are outlined. Authors especially review the alterations of the CSF parameters associated with CNS diseases. Particular emphasis is placed on the usefulness of this analysis for the diagnosis of CNS inflammation and neoplasia of the dog.

Conclusioni

L'esame del liquido cefalorachidiano occupa un posto di primo piano tra gli esami collaterali a disposizione del neurologo. Come visto, infatti, il suo impiego è auspicabile in un'ampia gamma di patologie che vanno dalle neuropatie degenerative, a quelle infiammatorie, a quelle neoplastiche. Ma dove l'analisi del LCR diventa insostituibile è nella diagnosi delle patologie infiammatorie del sistema nervoso centrale. In queste malattie, grazie all'impiego di questo esame, è spesso possibile identificare gli agenti eziologici responsabili.

Se quindi già molto interessanti ed utili dal punto di vista clinico sono le conoscenze sull'impiego di questa analisi nella neurologia del cane, ancora più promettenti sembrano essere le possibili applicazioni future di un esame ancora più accurato del liquor. I campi di ricerca più promettenti sono senz'altro quelli riguardanti la differenziazione delle frazioni proteiche, l'identificazione e la quantificazione delle immunoglobuline e lo studio delle modificazioni di alcuni enzimi del liquor in corso di patologie del SNC. Dall'esito di questi studi dipenderanno molte delle possibilità di chiarire la patogenesi di alcune neuropatie del cane ancora oscure e di documentare la presenza di modificazioni "specifiche" del LCR e quindi utilizzabili in campo diagnostico.

BIBLIOGRAFIA

1. Bailey C. S., Higgins R. J.¹ (1986) – Characteristic of cerebrospinal fluid associated with canine granulomatous meningoencephalomyelitis: a retrospective study. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 4 (188), 418-421.
2. Bailey C. S., Higgins R. J.² (1986) - Characteristics of cisternal cerebrospinal fluid associated with primary brain tumors in the dog: A retrospective study. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 188(4), 414-417.
3. Birchard S. J., Sherding R. G. (1994) – Saunders Manual of Small Animal Practice. W. B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania.
4. Chrisman C. L (1991) - Problems in Small Animal Neurology. Lea & Febiger, Philadelphia.
5. Chrisman C. L. (1992) - Cerebrospinal Fluid Analysis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 22(4), 781-810.
6. Cizinauskas S., Tipold A., Fatzer R., Burnens A., Jaggy A. (2001) – Streptococcal Meningoencephalomyelitis in 3 Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 15, 157-161.
7. Clemmons R. M. (1989) – Degenerative Myelopathy. In Kirk RW (ed.): *Current Veterinary Therapy. X. Small Animal Practice*. Philadelphia, WB Saunder Co, 830-833.
8. Coates J. R. (2000) - Cerebrospinal Proteins. In: Schalm's *Veterinary Hematology*, Lippincott Williams & Wilkins.
9. Cook J.R., Denicola D.B (1988) - Cerebrospinal Fluid. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 18(3), 475-499.

10. Grevel V., Machus B. (1990) - Diagnosing Brain Tumors with a CSF Sedimentation Technique. *Veterinary Medicine Report* (2), 403-408.
11. Hess P. R., Sellon R. K. (1997) – Steroid-Responsive, Cervical, Pyogranulomatous Pachymeningitis in a Dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 33, 461-468.
12. Munana K. R. (1996) – Encephalitis and Meningitis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 4 (26), 857-874.
13. Nelson R. W., Couto C. G. (1998) – *Small Animal Internal Medicine*, Molsby.
14. Oliver J. E., Lorenz M. D., Kornegay J. N. (1997) - *Handbook of Veterinary Neurology*, W. B. Saunders Company, Philadelphia.
15. Sarfaty D., Carrillo J. M., Greenlee P. G. (1986) – Differential diagnosis of granulomatous meningoencephalomyelitis, distemper, and suppurative meningoencephalitis in the dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 4 (188), 387-392.
16. Sorjonen D. C., Cox N.R., Swango L.J. (1989) - Electrophoretic determination of albumin and gamma globulin concentrations in the cerebrospinal fluid of dog with encephalomyelitis attributable to canine distemper virus infection: 13 cases (1980-1987). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 195(7), 977-980.
17. Sorjonen D. C., Golden D. L., Levesque D.C., Shores A., Moore M. P. (1991) - Cerebrospinal Fluid Protein Electrophoresis, A clinical Evaluation of a Previously Reported Diagnostic Technique. *Progress in Veterinary Neurology*, 2(4), 261-267.
18. Tipold a., Pfister H. Zurbriggen A., Vandeveld M. (1994) – Intrathecal synthesis of major immunoglobulin classes in inflammatory disease of the canine CNS. *Veterinary Immunology and immunopathology*, 42, 149-159.
19. Tipold A., Vandeveld M., Zurbriggen A. (1995) – Neuroimmunological studies in steroid-responsive meningitis-arteritis in dogs. *Research in Veterinary Science*, 58, 103-108.