



# UNIVERSITÀ DI PARMA

Dipartimento di Scienze Medico-Veterinarie  
Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina Veterinaria

## **ASPETTI CLINICI E DIAGNOSTICI DELLE NEUROPATIE SENSORIALI DEL CANE**

CLINICAL AND DIAGNOSTIC FINDINGS IN SENSORY NEUROPATHIES OF  
THE DOG

Relatore:

*Chiar.mo Prof. Ezio Bianchi*

Laureanda:

*Francesca Rizzini*

ANNO ACCADEMICO 2021/2022



# Indice

<b>RIASSUNTO</b> .....	<b>5</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>6</b>
<b>INTRODUZIONE</b> .....	<b>7</b>
<b>CAPITOLO 1: NEUROANATOMIA FUNZIONALE DELLE VIE SENSITIVE</b> .....	<b>9</b>
SISTEMI SENSORIALI .....	9
<i>Vie sensitive somatiche esteroceettive spinali coscienti</i> .....	11
PROPRIOCEZIONE GENERALE (PG) .....	12
<i>Propriocezione generale dei nervi spinali</i> .....	12
<i>Propriocezione generale dei nervi cranici</i> .....	18
SISTEMA SOMATICO AFFERENTE GENERALE (SAG) .....	18
<i>Via nocicettiva</i> .....	20
<b>CAPITOLO 2: CLASSIFICAZIONE DELLE NEUROPATIE SENSORIALI</b> .....	<b>22</b>
<b>CAPITOLO 3: NEUROPATIE SENSORIALI EREDITARIE</b> .....	<b>31</b>
PRESENTAZIONE CLINICA DI IMSN, SMSN E ISAN NEI CANI .....	32
<i>Segni motori</i> .....	33
<i>Segni sensoriali e autonomici</i> .....	33
<i>Segni focali</i> .....	34
FORME ASSONALI DI IMSN E SMSN .....	34
<i>Razze colpite</i> .....	34
FORME INTERMEDIE DI IMSN E SMSN .....	35
NEUROPATIE SENSORIALI E AUTONOMICHE EREDITARIE (ISAN) .....	35
NEUROPATIE SINDROMICHE .....	36
ORIGINE E BASI GENETICHE DELLE ISAN CANINE E DELLE HSAN .....	36
<b>CAPITOLO 4: NEUROPATIE SENSORIALI ACQUISITE</b> .....	<b>39</b>
<b>CAPITOLO 5: DIAGNOSI</b> .....	<b>41</b>
SEGNALAMENTO .....	41
ESAME NEUROLOGICO.....	41
<i>Propriocezione</i> .....	42
<i>Sensibilità tattile</i> .....	45
<i>Nocicezione</i> .....	45

<i>Sistema nervoso autonomo (SNA)</i> .....	48
<i>Sensibilità della faccia</i> .....	49
DIAGNOSI DIFFERENZIALI .....	50
ELETTRODIAGNOSTICA.....	51
BIOPSIE .....	54
<i>Esame istopatologico</i> .....	56
<i>Biopsia cutanea</i> .....	61
TEST GENETICO .....	62
RISONANZA MAGNETICA .....	62
ESAME DEL LIQUOR.....	64
ESAME CITOLOGICO ED ESAME COLTURALE .....	64
NECROSCOPIA .....	64
IMMUNOISTOCHEMICA .....	66
<b>CAPITOLO 6: TERAPIA.....</b>	<b>68</b>
FORME EREDITARIE .....	68
DOLORE NEUROPATICO .....	70
FORME ACQUISITE .....	72
<b>CAPITOLO 7: CASI CLINICI .....</b>	<b>73</b>
CASI 1, 2, 3, 4, 5.....	73
CASO 6 .....	77
CASO 7 .....	79
CASO 8 .....	81
CASO 9 .....	83
<b>CONCLUSIONI .....</b>	<b>84</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>86</b>

## Riassunto

Le neuropatie sensoriali sono patologie rare che colpiscono selettivamente le componenti sensitive del sistema nervoso e danno alterazioni della sensibilità. Possono essere classificate come ereditarie o acquisite. Le forme ereditarie sono degenerative si distinguono in due tipologie: quella che colpisce le vie nocicettive, conosciuta anche come sindrome da mutilazione acrale (AMS), che provoca lesioni cutanee e analgesia di mani e piedi, e quella che colpisce le vie propriocettive, conosciuta come neuropatia sensoriale e autonoma ereditaria (ISAN), che provoca atassia propriocettiva, analgesia e disfunzioni autonome come incontinenza urinaria e fecale. Le forme acquisite sono di natura infiammatoria immuno-mediata (ganglioradicoliti) e danno deficit propriocettivi, difficoltà a deambulare, ipoalgesia e disfunzioni autonome. La diagnosi si basa su segnalamento, anamnesi, esame neurologico ed esami collaterali quali elettrodiagnostica e biopsie di nervo ed eventualmente di ganglio spinale. All'esame neurologico vengono rilevati deficit propriocettivi e nocicettivi e talvolta segni di disfunzione autonoma. Le alterazioni elettrodiagnostiche riguardano principalmente la conduzione nervosa sensitiva e il potenziale Cord dorsum. All'esame neuropatologico viene riscontrata degenerazione assonale e/o mielinica delle fibre sensitive che può essere generalizzata o interessare selettivamente le grandi fibre mieliniche o le piccole fibre amieliniche. Non esiste una terapia per le neuropatie sensoriali che sia completamente risolutiva. Il trattamento si basa sulla gestione delle lesioni acrali e la fisioterapia nel caso delle forme ereditarie e sulla somministrazione di immunosoppressori nel caso delle forme acquisite. Il lavoro di veterinari e allevatori dovrebbe essere volto alla prevenzione di queste patologie attraverso la rimozione dei soggetti affetti e dei loro genitori dalla riproduzione, l'esecuzione di test genetici e lo screening nelle razze colpite.

## Abstract

Sensory neuropathies are rare pathologies that selectively affect the sensory components of the nervous system and which cause changes in sensitivity. They can be classified as hereditary or acquired neuropathies. The hereditary forms are degenerative and are divided into two types. The first type affects the nociceptive pathways and is also known as acral mutilation syndrome (AMS), which causes skin lesions and analgesia in hands and feet. The second type affects the proprioceptive pathways and is known as inherited sensory and autonomic neuropathy (ISAN), which causes proprioceptive ataxia, analgesia and autonomic dysfunctions such as urinary and faecal incontinence. The acquired forms are inflammatory immune-mediated disorders (ganglioradiculitis) and cause proprioceptive deficits, difficulties in walking, hypoalgesia and autonomic dysfunctions. Diagnosis is based on history, neurological examination and collateral exams such as an electrodiagnostic study and biopsies of nerve and spinal ganglion. At neurological examination, the clinician observes proprioceptive and nociceptive deficits and, sometimes, signs of autonomic dysfunction. The electrodiagnostic changes mainly concern the sensory nerve conduction and the Cord dorsum potential. Neuropathological examination reveals axonal and/or demyelinating neurodegeneration of sensory fibers that can be generalized or can affect selectively large myelinated fibers or small unmyelinated fibers. There is no curative therapy for sensory neuropathies. Treatment is based on management of acral lesions and physiotherapy for the hereditary forms and on immunosuppressive drugs for the acquired forms. The effort of veterinarians and breeders should be directed towards the prevention by removing affected animals and their parents from breeding, making genetic tests and screening in affected breeds.

## Introduzione

Nel 1981 veniva descritto il primo caso di neuropatia sensoriale nel Pointer inglese da Cummings, de Lahunta e Winn. Prima di allora, un disturbo simile nel cane non era mai stato riportato. Non erano infatti mai state descritte neuropatie che interessassero solo una o più componenti sensoriali (propriocezione, tatto, sensazione di caldo o freddo, dolore) senza coinvolgimento delle componenti motorie. Fino a quel momento, la maggior parte delle neuropatie documentate era di tipo misto, cioè erano interessate sia le funzioni sensoriali che quelle motorie. Anche le neuropatie che interessavano esclusivamente o prevalentemente le fibre motorie dei nervi periferici erano state rilevate più frequentemente (Griffiths e Duncan, 1979; Cummings e Haas, 1967).

La valutazione clinica delle componenti sensoriali è molto più difficile negli animali rispetto all'uomo a causa dell'impossibilità di avere un riscontro soggettivo da parte del paziente. Solo la propriocezione e la sensazione di dolore possono essere testate in modo affidabile.

Le neuropatie sensoriali sono disturbi rari, in particolar modo se si considerano solo quelle pure, ovvero senza il minimo coinvolgimento della componente motoria. Nella pratica clinica non accade spesso di imbattersi in una di queste malattie, ma quando accade, spesso anche la componente motoria, seppur in minimo grado, viene interessata. Nonostante questo, quando il danno colpisce prevalentemente le fibre e i neuroni sensitivi, dal punto di vista della sintomatologia e dell'approccio clinico, diagnostico e terapeutico questi disturbi sono pressoché sovrapponibili alle forme sensoriali pure descritte in letteratura.

Dal 1981, diversi casi di neuropatie sensoriali e sensori-motorie sono stati riportati e la conoscenza di questi disturbi è stata approfondita. Ad oggi le possiamo classificare in forme ereditarie ed acquisite e ne conosciamo le caratteristiche cliniche, elettrodiagnostiche e patologiche. Sono stati inoltre individuati alcuni dei geni a livello dei quali si trovano le mutazioni che causano la malattia.

L'obiettivo del presente elaborato è quello di trattare gli aspetti clinici, diagnostici e le possibili terapie delle neuropatie sensoriali, descrivendo l'attuale stato dell'arte, nell'ottica di effettuare in futuro ulteriori studi che consentano diagnosi sempre più accurate e una migliore gestione della patologia.

Nella trattazione verrà innanzitutto descritta la neuroanatomia delle vie sensitive, che cominciano con i recettori, proseguono lungo le porzioni afferenti dei nervi periferici e successivamente nel corpo neuronale che si trova a livello del ganglio spinale; proseguono poi in un nucleo di relay centrale e in un tratto che si porta ad un determinato nucleo talamico, il quale poi trasmette ad una specifica area della corteccia cerebrale.

In seguito, verranno descritte le caratteristiche cliniche delle neuropatie sensoriali facendo riferimento ad una classificazione che le suddivide in forme ereditarie (ISN), che sono disturbi neurodegenerativi, e in forme acquisite (ganglioradicoliti), di natura infiammatoria. Le ISN, poi, possono essere distinte in neuropatie che interessano prevalentemente le vie nocicettive e neuropatie che colpiscono le vie propriocettive. Nell'uomo le neuropatie sensoriali ereditarie (HSN) sono ben note, se ne conoscono otto tipologie e, sebbene siano presenti alcune differenze, riproducono abbastanza bene le ISN canine. Inoltre, diversi dei geni coinvolti nelle forme canine sono gli stessi responsabili delle HSN umane.

Molto importante per la gestione clinica di queste malattie è che la diagnosi sia precisa e accurata. L'iter diagnostico va quindi eseguito correttamente in tutti i suoi step. La diagnosi comincia con il segnalamento e l'anamnesi, in particolare per quanto riguarda l'età e l'appartenenza a determinate razze. Fondamentale è l'esame neurologico, che permette di inserire le neuropatie sensoriali tra le diagnosi differenziali. Sono poi molto importanti gli esami collaterali specialistici quali lo studio elettrodiagnostico e le biopsie. Verranno approfonditi i risultati attesi di questi esami in caso di neuropatia sensoriale.

Verranno poi esaminate le possibilità terapeutiche per la gestione di queste patologie.

Infine, saranno presentati e descritti alcuni casi di cani affetti che sono stati valutati presso l'Ospedale Veterinario Universitario Didattico di Parma.

## Capitolo 1: Neuroanatomia funzionale delle vie sensitive

Il sistema nervoso è organizzato anatomicamente in due parti: il sistema nervoso centrale (SNC) e il sistema nervoso periferico (SNP).

Il SNC comprende l'encefalo e il midollo spinale, mentre il SNP è formato dai nervi, dai gangli e dai recettori sensitivi. Il SNP ha il compito di trasportare al SNC le informazioni provenienti dall'ambiente interno ed esterno e, una volta che questo le ha elaborate, di trasportare le informazioni di risposta agli organi effettori, che sono i muscoli scheletrici, i muscoli lisci e le ghiandole secretorie.

La porzione di SNP che si occupa della trasmissione delle informazioni dall'ambiente al SNC è costituita dalle vie sensoriali.

### *Sistemi sensoriali*

Un sistema sensoriale è costituito da un neurone afferente periferico con la sua zona dendritica, in genere modificata a formare un recettore, l'assone che decorre nella porzione afferente del nervo, un corpo cellulare che si trova in un ganglio del SNP, un nucleo di relay centrale e un tratto che si porta ad un determinato nucleo talamico, il quale trasmette ad una specifica area della corteccia cerebrale.

Ogni stimolo sensoriale è percepito come una modalità, una forma di energia che è convertita dal recettore in un impulso neuronale. Queste modalità comprendono il tatto, la temperatura, il movimento, gli stimoli chimici, la pressione, la luce e il suono, che informano il SNC sulle caratteristiche dell'ambiente interno ed esterno all'organismo. In alcuni casi esistono delle specifiche vie neuroanatomiche, come per la luce e il suono. La maggior parte dei recettori ha una soglia bassa per alcuni stimoli, ma può essere sempre stimolata dagli altri. Questa forma di energia a cui un recettore è più sensibile è definita stimolo adeguato. In funzione di quest'ultimo, i recettori sono classificati come termocettori, meccanocettori, chemiocettori e fotocettori.

Sono inoltre classificati, in rapporto alla loro localizzazione all'interno del corpo, in:

- esteroceettori (sulla superficie del corpo o vicino ad essa), che sono sensibili ai cambiamenti dell'ambiente esterno;

- propriocettori (localizzati in tutto il corpo a livello di muscoli, tendini e articolazioni, e nel labirinto dell'orecchio interno), che sono sensibili al movimento;
- enterocettori (all'interno degli organi), che sono sensibili ai cambiamenti dell'ambiente all'interno dell'organismo.

Infine distinguiamo un'ultima tipologia di recettori, ovvero quelli sensibili agli stimoli dolorifici: i nocicettori. Essi non sono selettivi per quanto riguarda la forma di energia che ne stimola la risposta massimale, ma la loro soglia di sensibilità agli stimoli in genere è alta. L'intensità della stimolazione necessaria per evocare un impulso da questi recettori è ad un livello potenzialmente distruttivo per i tessuti. Per attivarli, è necessaria un'eccitazione ad alta intensità da parte di stimoli meccanici, fisici o chimici. L'informazione che deriva dagli stimoli dolorifici è veicolata dalle vie della nocicezione.

I recettori sono poi classificati in base alla capacità di "adattamento", che si verifica quando lo stimolo continua mentre il recettore cessa di reagire al segnale.

Le vie sensitive hanno inizio con i neuroni sensitivi primari (neuroni di 1° ordine), ovvero neuroni pseudounipolari che originano con i recettori e i cui corpi cellulari sono disposti nei gangli del SNP. In particolare, nel caso dei nervi spinali il ganglio si trova a livello della radice dorsale del nervo.

L'unica eccezione è rappresentata dai neuroni del nucleo mesencefalico del trigemino, che può essere considerato come un ganglio migrato all'interno dell'encefalo.

Le fibre afferenti primarie presentano diametri differenti in base al tipo di recettore e quindi alla tipologia di informazione che trasferiscono.

Le fibre afferenti primarie che provengono dalla cute sono di tipo  $A\beta$ ,  $A\delta$  o C. Le fibre  $A\beta$  possiedono un ampio diametro, trasferiscono l'impulso molto velocemente e sono considerate fibre non nocicettive. Esse trasmettono stimoli come tatto, vibrazione e pressione. Le fibre  $A\delta$  e C presentano un piccolo diametro, trasferiscono le informazioni più lentamente e presentano terminazioni libere nella cute.

Le fibre afferenti primarie provenienti dai muscoli, invece, sono classificate nei gruppi I, II, III e IV. I gruppi II, III e IV corrispondono per caratteristiche morfo-

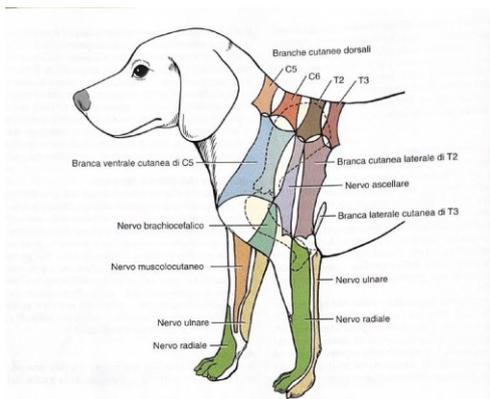
funzionali rispettivamente alle fibre  $A\beta$ ,  $A\delta$ , e C della cute. Il gruppo I, infine, comprende fibre  $A\alpha$ , che non hanno corrispondenza a livello cutaneo.

### *Vie sensitive somatiche esteroceettive spinali coscienti*

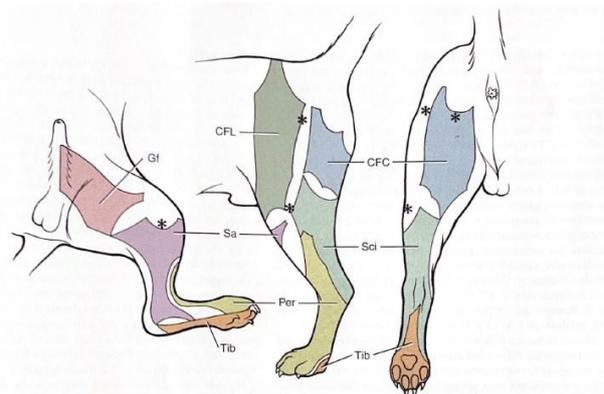
I territori di distribuzione dei singoli nervi costituiscono delle aree specifiche sulla superficie cutanea, che sono dette dermatomeri.

Poiché ciascun segmento del midollo spinale innerva una diversa regione del corpo, i dermatomeri possono essere mappati con precisione sulla superficie corporea, e la perdita di sensazione in un dermatomero può indicare con precisione il punto esatto di lesione a carico del midollo spinale o di uno specifico nervo. In particolare, in caso di neuropatie sensoriali, i dermatomeri di principale interesse sono quelli degli arti pelvici (fig. 2) e degli arti toracici (fig. 1).

Gli assoni dei neuroni sensitivi primari entrano nel midollo spinale attraverso le radici



**Figura 1.** Zone autonome dell'innervazione cutanea degli arti toracici. (de Lahunta et al., 2020)



**Figura 2.** Zone autonome dell'innervazione cutanea degli arti pelvici. Aspetti mediale, laterale e caudale. CFC, cutaneo femorale caudale; CFL, cutaneo femorale laterale; Gf, genitofemorale; Per, peroneo; Sa, safeno; Sci, ischiatico; Tib, tibiale. (de Lahunta et al., 2020)

dorsali dei nervi spinali e poi, all'interno del midollo, si dirigono nella sostanza grigia attraverso il solco dorsolaterale, che delimita la separazione tra i funicoli dorsale e laterale. All'interno delle radici dorsali le fibre nervose si separano in base alle dimensioni: gli assoni di

diametro maggiore e mielinizzati si dispongono medialmente, e quelli di diametro minore, non mielinizzati, lateralmente e più profondamente al solco dorsolaterale. Gli assoni che formano le vie sensitive spinali originano da neuroni organizzati in colonne e disposti nella sostanza grigia (neuroni di 2° ordine), e da qui, risalendo, si raggruppano in fasci ascendenti che percorrono la sostanza bianca del midollo spinale fino a raggiungere l'encefalo.

### *Propriocezione Generale (PG)*

La propriocezione è la capacità di percepire e riconoscere la posizione e i movimenti dei muscoli e delle articolazioni attraverso le informazioni raccolte dai propriocettori: i neuroni della PG formano un sistema sensoriale che rileva e trasmette queste informazioni al SNC.

A questo sistema appartengono due vie fondamentali. Una è la via per l'attività riflessa segmentale e per la trasmissione delle informazioni propriocettive al cervelletto, l'altra è la via per la propriocezione cosciente, che trasmette le informazioni propriocettive alla corteccia cerebrale somestesica.

### *Propriocezione generale dei nervi spinali*

Per quanto riguarda i nervi spinali, i neuroni afferenti della PG hanno la loro zona dendritica in un muscolo, un tendine o un'articolazione. Gli assoni decorrono in senso prossimale, dal nervo periferico fino al nervo spinale, e passano attraverso il ganglio spinale, che è associato alla radice dorsale del nervo spinale. I corpi cellulari sono situati nel ganglio spinale segmentale (della radice dorsale). Gli assoni si continuano poi nella radice dorsale per entrare nel midollo spinale a livello del solco dorsolaterale.

### *Vie propriocettive generali per l'attività riflessa e la trasmissione cerebellare*

#### *Attività riflessa*

Gli assoni della PG penetrano nella colonna dorsale della sostanza grigia del rispettivo segmento midollare spinale. Alcuni assoni (come quelli delle fibre di tipo 1a dai fusi neuromuscolari) contraggono sinapsi direttamente con i motoneuroni alfa somatici efferenti generali (SEG) nella colonna ventrale della sostanza grigia, per completare l'arco riflesso. Altri assoni (come quelli delle fibre di tipo 1b dagli organi

tendinei del Golgi) influenzano indirettamente i motoneuroni alfa e completano l'arco riflesso attraverso la sinapsi con un interneurone. Alcuni interneuroni influenzano i motoneuroni alfa SAG di altri segmenti spinali, mandando assoni cranialmente e caudalmente nel fascicolo proprio del funicolo laterale.

### *Trasmissione cerebellare*

La trasmissione dal tronco, dagli arti pelvici e da parte degli arti toracici al cervelletto si compie attraverso due vie: il tratto spinocerebellare dorsale e il tratto spinocerebellare ventrale.

La trasmissione dalla restante parte degli arti toracici e dalla regione cervicale al cervelletto, invece, si attua attraverso quattro vie: il tratto cuneocerebellare, il tratto spinocerebellare craniale (o rostrale), la via cervicospinocerebellare e la via cervicospinovestilolare.

Il tratto spinocerebellare ventrale decorre nel funicolo laterale e trasmette informazioni sullo stato dei motoneuroni direttamente al cervelletto, o indirettamente attraverso rami collaterali al nucleo del funicolo laterale (detto anche nucleo reticolare laterale) e al nucleo olivare. Esso origina dai neuroni di proiezione che si trovano lungo il margine laterale del corno ventrale. La maggior parte degli assoni decussa nella commessura bianca, la restante parte decorre in senso ipsilaterale.

Questo tratto prosegue cranialmente lungo il margine laterale della metà ventrale del funicolo laterale e termina a livello del peduncolo cerebellare rostrale. Gli assoni decussano nuovamente nel cervelletto e terminano nelle regioni cerebellari mediale e intermedia.

Anche il tratto spinocerebellare dorsale decorre nel funicolo laterale, e origina dal nucleo toracico ipsilateralmente, ricevendo gli input dai nervi spinali caudali dell'arto toracico.

Gli assoni afferenti originano dai fasci muscolari, dagli organi tendinei, dalle articolazioni (in particolare, dai recettori a lento adattamento), e dalla cute.

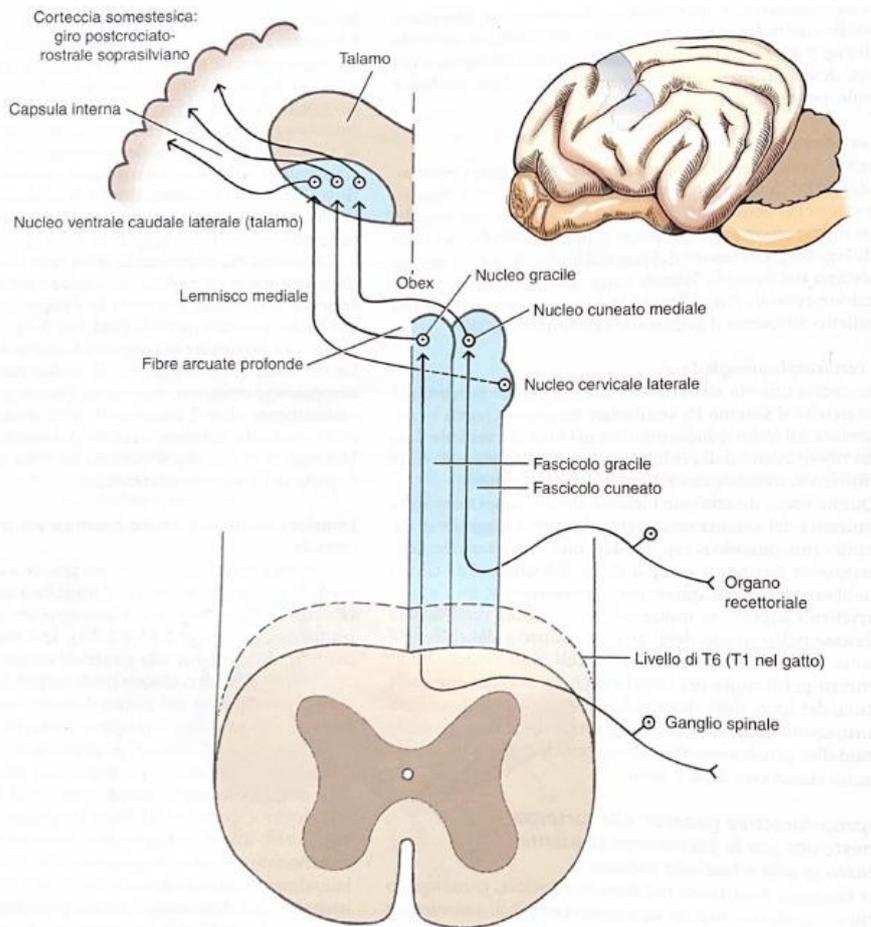
Successivamente, la via prosegue decorrendo lungo il margine laterale della metà dorsale del funicolo laterale, raggiunge il peduncolo cerebellare caudale e termina nelle regioni mediale e intermedia del cervelletto. A questo tratto appartengono anche alcuni assoni collaterali che originano da neuroni disposti all'esterno del nucleo toracico, che terminano poi nel midollo allungato.

Per quanto riguarda le vie spinali incoscienti, si ricorda anche il tratto spinoreticolare, che veicola la sensazione di dolore viscerale e somatico. In questo caso, i neuroni di II ordine sono prevalentemente disposti nelle lamine VII e VIII. Il tratto include anche assoni stimolo-specifici nocicettivi dalla lamina I, assoni multicettoriali dalle lamine V e VI e assoni stimolo-specifici dalla lamina III. Le fibre proiettano cranialmente e bilateralmente nella regione laterale del funicolo ventrale e terminano in numerosi nuclei del ponte e del midollo allungato. Alcuni di questi nuclei processano l'informazione sensitiva per l'allerta e la motivazione. Altri nuclei, come il nucleo del funicolo laterale ed olivare, processano risposte sensitive per l'integrazione nel cervelletto. Infine, alcuni assoni appartenenti al tratto spinoreticolare inviano rami al talamo.

In generale, le vie somatiche spinali esterocettive e propriocettive incoscienti sono responsabili di sensazioni che vengono in genere trasmesse al cervelletto e/o al tronco encefalico, e presentano alcune caratteristiche principali:

- generalmente sono ipsilaterali e non decussano;
- coinvolgono una catena di due soli neuroni: l'afferente primario e il neurone che proietta al cervelletto o al tronco encefalico;
- i loro recettori sono per lo più propriocettori incapsulati che si continuano in assoni mielinizzati di grosso diametro.

*Vie propriocettive generali alla corteccia somestesica per la percezione cosciente (fig. 3)*



*Figura 3. Propriocezione generale, via cosciente dei nervi spinali alla corteccia somestesica. (de Lahunta et al., 2020)*

*Fascicolo gracile e fascicolo cuneato*

Questi due fascicoli, localizzati nel funicolo dorsale, contengono assoni che portano impulsi da recettori sensibili a numerose modalità, alcune delle quali riguardano la PG.

Il fascicolo gracile origina da fibre afferenti A $\beta$  dei mecano-recettori cutanei a rapido adattamento che innervano la metà caudale del corpo. I rami craniali decorrono medialmente nel funicolo dorsale, e terminano sui neuroni del nucleo gracile, che si trova nel midollo allungato (neurone di II ordine). Gli assoni dei neuroni di II ordine decorrono nel tegmento mesencefalico, attraversano il piano mediano incrociandosi con le omologhe fibre controlaterali e formano la *grande decussazione sensitiva*. Formano quindi il lemnisco mediale, che è un fascio di fibre

encefaliche che termina a livello di talamo, nel nucleo ventrale laterale caudale - neurone di III ordine) e da qui proiettano alla corteccia motrice somatica. Circa il 20% degli assoni di questo fascicolo origina dai segmenti lombari.

Il fascicolo cuneato consiste degli assoni dei neuroni sensitivi primari che innervano gli arti toracici ed il collo. Le fibre A $\beta$  fanno sinapsi sui nuclei cuneato mediale o laterale, che si trovano nel midollo allungato.

Gli assoni dei neuroni di II ordine del nucleo mediale decorrono nel tegmento mesencefalico, attraversano il piano mediano incrociandosi con le omologhe fibre controlaterali e decorrono nel lemnisco mediale che termina a livello di talamo (neurone di III ordine) e da qui proiettano alla corteccia motrice somatica. Gli assoni del nucleo laterale proseguono verso il cervelletto.

Il fascicolo cuneato veicola tre principali tipi di informazioni che provengono da:

- meccanocettori cutanei, che proiettano nella porzione dorsale del nucleo cuneato mediale assicurando la discriminazione del tatto;
- propriocettori, che si trovano nei fasci muscolari e nelle articolazioni, che terminano nella porzione ventrale del nucleo cuneato mediale, controllando il movimento dell'arto toracico;
- recettori nei fasci muscolari, negli organi tendinei, nelle articolazioni ed alcuni nella cute che terminano nel nucleo cuneato laterale, che a sua volta proietta alle regioni mediale ed intermedia del cervelletto.

#### *Nucleo gracile e nucleo cuneato mediale*

Gli assoni PG del fascicolo gracile che raggiungono il midollo allungato caudale terminano entrando in sinapsi con i corpi cellulari del nucleo gracile. Questo nucleo si trova in posizione dorsale e inizia a livello della porzione più craniale del fascicolo gracile, appena caudalmente all'obex, a livello della decussazione delle piramidi.

Gli assoni PG responsabili della propriocezione cosciente, che raggiungono il midollo allungato caudale con il fascicolo cuneato, terminano entrando in sinapsi con i corpi cellulari del nucleo cuneato mediale. Questo nucleo si trova in posizione dorsale nel midollo allungato caudale, lateralmente al nucleo gracile.

### *Lemnisco mediale e nucleo talamico ventrale caudale laterale*

Gli assoni provenienti dal nucleo gracile e dal nucleo cuneato mediale decorrono attraverso il midollo allungato ventralmente e trasversalmente verso il lato opposto come fibre arcuate profonde. Qui formano il lemnisco mediale, che decorre in direzione rostrale nel midollo allungato, e termina entrando in sinapsi con il nucleo ventrale laterale caudale del talamo. Questo è uno specifico nucleo di proiezione talamico per il sistema sensoriale, e i suoi assoni si distribuiscono alla corteccia somestesica dell'emisfero cerebrale.

La corteccia somestesica classicamente è descritta come localizzata nel lobo parietale dell'emisfero cerebrale, caudalmente al solco crociato. Nel cane essa si sovrappone alla corteccia motoria. Il lemnisco mediale, il nucleo ventrale laterale caudale talamico e la corteccia somestesica hanno un'organizzazione somatotopica.

Tutti i sistemi sensoriali proiettano a specifiche regioni della corteccia cerebrale, chiamate aree sensoriali primarie.

Cinque di queste aree sono ben definite: uditiva, visiva, olfattiva, gustativa e somestesica. L'organizzazione somatotopica della corteccia somestesica riflette la densità di distribuzione dei recettori nelle varie regioni del corpo. Per esempio, gli organi prensili degli animali (il naso e le labbra nei maiali e nei cavalli, le labbra e la lingua nei cani, gli arti anteriori nei procioni e nei gatti e le mani nei primati) possiedono molti recettori per la loro funzione e una corrispondente ampia area di rappresentazione nella corteccia somestesica.

### *Nucleo laterale cervicale*

Il nucleo laterale cervicale si trova nella regione laterale della colonna grigia dorsale dei primi due segmenti spinali cervicali. Esso riceve principalmente assoni dal tratto spinocervicale, che si trova nel funicolo laterale ipsilaterale.

I neuroni del nucleo laterale cervicale funzionano come terzo neurone all'interno della via spinocervicotalamica.

### *Nucleo Z*

Il nucleo Z è un piccolo nucleo localizzato a livello dell'aspetto dorsale del nucleo gracile nel midollo allungato caudale. Esso riceve assoni dal funicolo laterale e branche dagli assoni del tratto spinocerebellare dorsale.

### *Propriocezione generale dei nervi cranici*

Il sistema PG localizzato nei nervi cranici non ha una particolare rilevanza dal punto di vista clinico. Le vie sensitive somatiche, sia che raccolgano informazioni coscienti che incoscienti dalle regioni della testa, fanno capo al nervo trigemino.

La maggior parte dei recettori si trova nei muscoli masticatori, facciali ed extraoculari e nell'articolazione temporomandibolare. Gli assoni che derivano da tali recettori decorrono verso il tronco encefalico principalmente all'interno delle tre branche del nervo trigemino. Tutti questi assoni che corrono nel nervo oftalmico, nel nervo mascellare e nel nervo mandibolare passano attraverso il ganglio del trigemino, localizzato nella porzione petrosa dell'osso temporale, e raggiungono il ponte con il nervo trigemino. Nel ponte costituiscono il tratto mesencefalico del nervo trigemino, che si porta in direzione rostrale. Sebbene la regola sia che i corpi neuronali delle vie afferenti di norma sono localizzati nei gangli del SNP, questo caso rappresenta un'eccezione, perché si trovano nel SNC. Essi sono localizzati nel nucleo mesencefalico del trigemino, in una sottile banda sul margine laterale della sostanza grigia centrale, lungo tutto il mesencefalo.

Questo vale per la propriocezione generale, ma anche per le altre vie sensitive somatiche, che raccolgono informazioni coscienti ed incoscienti dalle diverse regioni della testa.

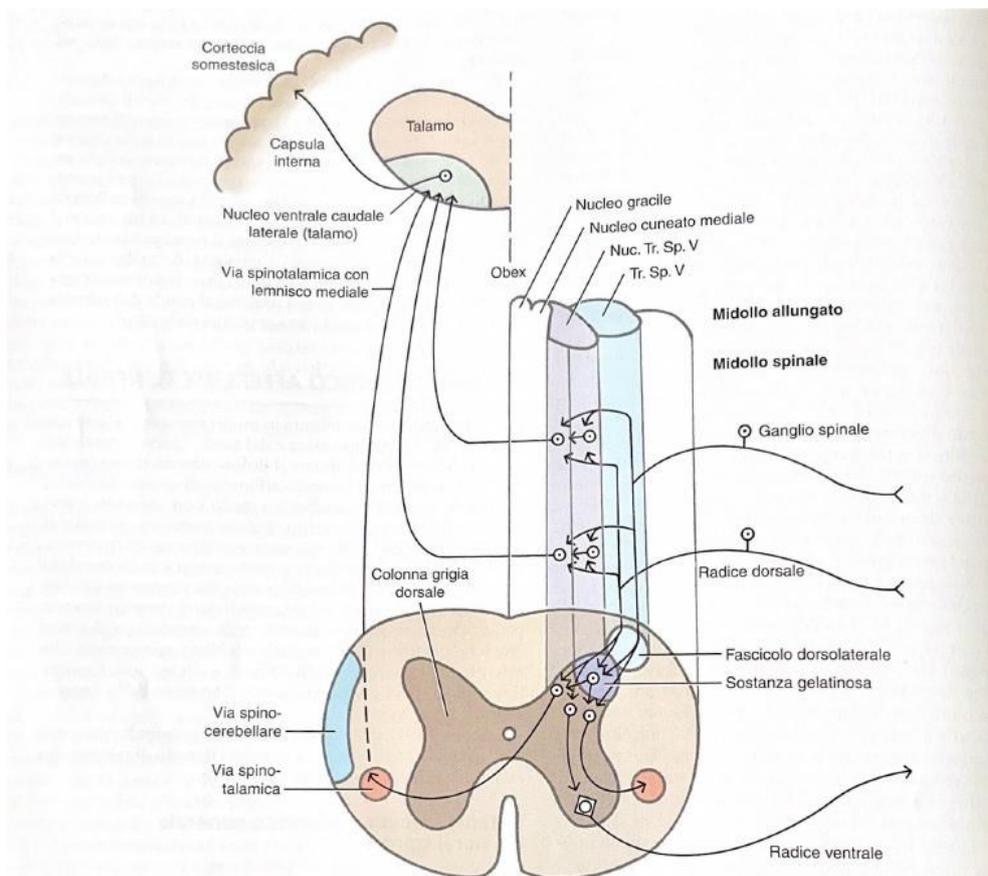
### *Sistema somatico afferente generale (SAG)*

Il sistema SAG è spesso definito come il sistema "del dolore, della temperatura e del tatto" (fig. 4).

I recettori sono classificati come esterocettori, poiché ricevono stimoli dal contatto fisico con l'ambiente esterno. Essi sono ulteriormente suddivisi in meccanocettori, termocettori e nocicettori. Sebbene i neuroni di questo sistema servano per la percezione dei cambiamenti della temperatura, del tatto grossolano e fine e dei diversi stimoli algici, spesso è difficile interpretare la risposta degli animali a tali

stimoli. Quindi, il neurologo si occupa maggiormente della risposta algica, o nocicezione.

Le zone dendritiche di molti neuroni sensibili agli stimoli nocivi hanno terminali liberi sulla superficie corporea. Gli assoni decorrono attraverso i nervi periferici, i nervi spinali e le radici dorsali ed entrano nel midollo spinale a livello del solco dorsolaterale. I loro corpi cellulari si trovano nei gangli spinali segmentali. All'interno del midollo spinale, gli assoni SAG formano dei rami, relativamente brevi, che decorrono cranialmente e caudalmente sulla superficie della colonna grigia dorsale per due o tre segmenti spinali. Il tratto che essi così formano prende il nome di fascicolo dorsolaterale (tratto di Lissauer). Questo decorre nel funicolo laterale, e si trova nella giunzione tra i funicoli dorsale e laterale, profondamente al solco dorsolaterale. È costituito da assoni non mielinizzati o scarsamente mielinizzati di neuroni afferenti primari che rispondono a stimoli nocicettivi, termici e tattili. Il corpo del neurone di II ordine si trova nella sostanza gelatinosa di Rolando o nel nucleo proprio. Il suo assone invece raggiunge, tramite il lemnisco mediale, i nuclei talamici (nei quali si trova il corpo del neurone di III ordine), da cui gli assoni proiettano alla corteccia somatosensitiva.



**Figura 4.**  
**Riflessi spinali e vie SAG della percezione cosciente.**  
Nuc. Tr. Sp. V., nucleo del tratto spinale del nervo trigemino; Tr. Sp. V., tratto spinale del nervo trigemino. (de Lahunta et al., 2020)

### *Via nocicettiva*

Circa metà degli assoni afferenti dei nervi cutanei origina dai nocicettori. Questi recettori ricevono intensi stimoli meccanici, termici e a volte chimici. Gli assoni di questi nocicettori sono di piccolo calibro e poco o non mielinizzati, e sono classificati come assoni di tipo A $\delta$  o C. I loro rami collaterali terminano con una sinapsi su una zona dendritica neuronale o su un corpo cellulare in una delle varie lamine della colonna grigia ventrale. Esistono dieci lamine, di cui le prime sei si trovano nella colonna grigia dorsale. I neuroni che partecipano alla via nocicettiva sono localizzati in tutte queste sei lamine. Tali neuroni forniscono un diverso numero di assoni, che contribuiscono a formare i tratti localizzati nei funicoli del midollo spinale.

Molti assoni decussano nel midollo spinale prima di immettersi in uno dei tre funicoli, per poi raggiungere il talamo. La via nocicettiva più importante nei primati è il tratto spinotalamico laterale. Negli animali domestici esso ha una funzione simile, ma la sua importanza è dubbia. Per quanto riguarda questa via, i corpi neuronali si trovano nella colonna grigia dorsale e gli assoni si portano nel funicolo laterale controlaterale, a formare il tratto spinotalamico. Gli assoni di questo tratto terminano con una sinapsi a livello dei neuroni del nucleo ventrale laterale caudale talamico. Da qui, gli assoni lasciano il talamo per raggiungere la corteccia somestesica del lobo frontoparietale. Il tratto spinotalamico, che decorre nel funicolo laterale, trasmette stimoli nocicettivi, tattili e termici (fibre A $\beta$  e C) da visceri, cute, muscoli e articolazioni attraverso neuroni specifici e polimodali.

Sebbene si ritenga che la nocicezione avvenga a livello della corteccia somestesica, è provato che una parte della percezione si verifica a livello talamico.

La via della percezione cosciente SAG è estremamente complessa. Spesso è chiamata sistema spinotalamico. È importante ricordare che:

- il sistema è diffusamente distribuito in tratti che, anatomicamente o funzionalmente, si trovano in tutti i funicoli del midollo spinale; quindi, è necessaria una grave lesione trasversa che distrugga tutti i funicoli per ottenere un'interruzione della nocicezione e l'analgesia caudalmente a questa lesione;
- dal momento che la maggior parte degli assoni del sistema spinotalamico si trova sul lato opposto rispetto alla loro origine, una lesione del midollo spinale monolaterale può causare una diminuzione della nocicezione-ipoalgesia

riconoscibile sul lato del corpo, caudalmente alla lesione, controlaterale a essa. Una patologia che provochi l'emisezione del midollo spinale, come un infarto midollare toracico causato da un embolo fibrocartilagineo, determina una paralisi spastica dell'arto posteriore ipsilaterale e un'ipoalgesia di quello controlaterale. Si ricordi che il sistema MNS decussa principalmente prima del ponte e del midollo allungato, mentre la via nocicettiva SAG decussa all'altezza della sua origine nel midollo spinale;

- nelle vie nocicettive, la predominanza degli assoni che si portano verso il lato opposto nel midollo spinale subito dopo la loro origine fa sì che una lesione che distrugge la componente prosencefalica di un lato risulti in ipoalgesia del lato controlaterale della testa, del collo, del tronco e degli arti.

## Capitolo 2: Classificazione delle neuropatie sensoriali

I disturbi che colpiscono i nervi periferici possono essere di tipo motorio se colpiscono solo la componente motoria del nervo, sensoriale se colpiscono solo quella sensoriale, o misto, se entrambe le componenti sono interessate. Questi ultimi rappresentano la maggioranza delle neuropatie.

Nei cani sono riportate varie neuropatie periferiche che coprono un ampio spettro clinico. La funzione motoria è influenzata nella maggior parte dei casi, sia da sola come nella malattia denervante distale (Griffiths e Duncan, 1979), sia in combinazione con la disfunzione sensoriale nelle neuropatie miste, per esempio nella neuropatia assonale gigante (Duncan e Griffiths, 1979).

Invece le neuropatie puramente sensoriali sono molto rare. Infatti, fino al report di Cummings, de Lahunta & Winn (1981), non erano state registrate neuropatie che interessassero solo le componenti sensoriali (propriocezione, tatto, temperatura e sensazione di dolore) senza evidenza di debolezza muscolare (la quale indica un coinvolgimento delle fibre motorie).

L'esame clinico di queste componenti sensoriali è molto più difficile negli animali, rispetto all'uomo, per l'impossibilità di avere un riscontro soggettivo. Infatti, tra tutte, solo la propriocezione e la nocicezione possono essere testate in modo affidabile. Quando solo la componente sensoriale del nervo viene colpita, i segni clinici riflettono una mancanza di sensibilità mostrando deficit propriocettivi, nocicettivi ed in alcuni casi autonomici, ma lasciando intatte le capacità motorie, inclusi la forza e il tono muscolare.

La propriocezione e la nocicezione si testano durante l'esame neurologico.

Negli animali, per valutare la propriocezione si osserva innanzitutto l'andatura, per notare un'eventuale atassia propriocettiva (che appare simile all'atassia cerebellare, con la differenza che l'equilibrio è conservato). Successivamente, per approfondire la valutazione si testano le reazioni posturali, attraverso il riposizionamento propriocettivo (nel quale vengono posti gli arti dell'animale in appoggio sul dorso di mano e piede, e questo fisiologicamente dovrebbe riposizionarli correttamente), il saltellamento laterale, il posizionamento tattile e visivo e l'emi-andatura. Questi test permettono di capire se l'animale riceve correttamente dall'organismo le

informazioni riguardanti lo stato e i movimenti del proprio corpo nello spazio, e se è in grado di correggere le eventuali posizioni anormali.

Uno dei metodi stabiliti per valutare la presenza, assenza o riduzione della nocicezione, invece, consiste nell'applicare una pinza emostatica ad una plica di pelle. La risposta normale è la presenza di manifestazioni comportamentali che attestino la percezione dello stimolo doloroso (vocalizzazioni etc.). Se non c'è risposta, dovrebbero essere valutate strutture più profonde, come le dita. Negli animali con perdita (analgesia) o diminuzione (ipoalgesia) generalizzate del dolore, si raccomanda di valutare anche i padiglioni auricolari e la faccia. Comunque, rimane il fatto che in medicina veterinaria la funzione nocicettiva è difficilmente valutabile quantitativamente.

Per valutare la sensazione tattile (e rilevare eventuali anestesia, ipoestesia o iperestesia), infine, si può effettuare un test cutaneo sensoriale, tenendo presente che ad un determinato dermatomero corrispondono specifiche radici nervose e segmenti del midollo spinale. Per quanto riguarda la sensibilità del viso nello specifico, poi, si passa una pinza sulle labbra e, sempre con questa, si stimola l'orifizio delle narici e l'orecchio esterno. In questo modo si valuta la funzione sensoriale del nervo trigemino.

Le neuropatie sensoriali si possono classificare in due grandi gruppi: quelle ereditarie e quelle acquisite.

Le neuropatie sensoriali ereditarie sono state segnalate in un certo numero di razze (Summers et al., 1995; Cork et al., 1983; Chrisman et al., 1984; Hartley et al., 1973; Wessmann et al., 2004; Cummings et al., 1981; Duncan e Griffiths, 1982; Duncan et al., 1982; Vermeersch et al., 2005; Björck et al., 1957; Björck et al., 1962; Griffiths et al., 1980). Esse sono caratterizzate da un'insorgenza precoce: i primi sintomi cominciano a manifestarsi solitamente entro il primo anno di età, perciò le si riscontrano perlopiù nei cuccioli o comunque in animali molto giovani. Inoltre, spesso questi animali appartengono a determinate razze oppure sono meticci discendenti da esse. Il loro decorso, poi, è lentamente progressivo ed è caratterizzato da un deterioramento più o meno importante dei sintomi, con una prognosi quasi sempre infausta. È stato visto, infatti, che la degenerazione delle fibre progredisce lentamente con l'età andando ad includere successivamente, un

po' alla volta, anche i sistemi sensoriali non interessati nella prima vita post-natale (Cummings et al., 1984).

Neuropatie sensoriali ereditarie sono state riportate nei Pointer inglesi (Cummings et al., 1981), nei Pointer tedeschi a pelo corto (Sanda e Pivnik, 1964), negli Springer Spaniel inglesi, negli Spaniel francesi (Paradis et al., 2005) e in un Pinscher nano (Bardagi et al., 2011). In tutti questi casi, il disturbo sensoriale riportato era caratterizzato da auto-mutilazione acrale e assenza o diminuzione della nocicezione. Altre sono state poi riportate nei Bassotti a pelo lungo (Duncan e Griffiths, 1982) e nei Border collie (Wheeler, 1987; Veermeersch et al., 2005), e in questi casi le disfunzioni sensoriali comprendevano deficit propriocettivi, diminuzione o assenza della nocicezione e alterazioni della funzione urinaria.

Nel caso di un Jack Russell Terrier sono stati riportati sia l'auto-mutilazione e l'assenza di percezione cosciente del dolore, che i deficit propriocettivi e la disfunzione urinaria (Franklin et al., 1992).

È stata descritta una sindrome neurologica ereditaria nel Golden retriever che si presenta come una neuropatia atassica sensoriale, con un disturbo dell'andatura con movimenti atassici e dismetrici, deficit propriocettivi, diminuzione dei riflessi spinali e sviluppo di incontinenza urinaria in alcuni casi. Questa patologia è caratterizzata da assonopatia sensoriale e motoria cronica progressiva sia centrale che periferica, nella quale le vie propriocettive sono le più gravemente affette (Hultin Jäderlund et al., 2007).

Inoltre, casi isolati di neuropatie sensoriali acquisite sono stati segnalati in Brittany spaniel, Siberian husky, Welsh corgi (Cummings et al., 1983), Dobermann pinscher, Whippet, Scottish terrier (Wouda et al., 1983), Golden retriever (Steiss, 1987), Bassotto nano (Hamzianpour et al., 2015), un cane di razza mista Maltese (Chrisman et al., 1999), Labrador retriever (Porter et al., 2002).

Sono stati descritti anche un caso di neuropatia sensoriale acquisita del trigemino (Carmichael e Griffiths, 1981) e un caso di neuropatia sensoriale di possibile origine tossica (Jeffery et al., 1995).

Il caso di neuropatia sensoriale acquisita del trigemino riguardava una femmina di Collie a pelo ruvido di due anni con una storia di salivazione eccessiva, tosse e disfagia. La cagna presentava una perdita bilaterale della funzione sensoriale su tutte le aree innervate dal trigemino, mentre la sua funzione motoria era preservata.

Non sono state rilevate altre anomalie neurologiche. Il cane è stato osservato per oltre 18 mesi durante i quali la condizione non è progredita. È stato soppresso a seguito dello sviluppo di una malattia sistemica non correlata ai segni neurologici. Le anomalie patologiche erano limitate ai tre rami principali del nervo trigemino bilateralmente e ai gangli di Gasser. C'era una parziale perdita di fibre nervose mielinizzate in ogni ramo e anche nel tratto spinale del quinto nervo cranico nel tronco encefalico. Si è ritenuto che l'anomalia primaria fosse nel ganglio di Gasser e che la perdita di fibre fosse secondaria alla lesione neuronale nei gangli. Il nucleo motorio del quinto nervo cranico era normale. Non è stata riconosciuta nessuna causa per questa neuropatia sensoriale isolata del nervo trigemino.

Questo insieme di neuropatie sensoriali presenta una grande varietà di caratteristiche cliniche e patologiche, che presumibilmente riflettono una diversità di eziologie. Tuttavia, possiamo individuarne due tipi principali: quelle nocicettive e quelle propriocettive.

Le neuropatie sensoriali che si manifestano con la perdita (analgesia) o riduzione (ipoalgesia) della nocicezione spesso sono accompagnate da auto-mutilazione degli arti, che riguarda soprattutto la parte distale degli arti pelvici, con, nei casi più gravi, perdita di alcune dita e gravi ulcerazioni, le quali sono poi spesso complicate da sovra-infezioni secondarie. L'auto-mutilazione è in questi soggetti dovuta alla presenza di parestesie, ovvero delle sensazioni anomale legate ad un'alterazione della sensibilità, come il formicolio, l'intorpidimento o il prurito, che talvolta insorgono spontaneamente nel caso in cui siano presenti neuropatie. Le parestesie portano quindi gli animali a leccarsi e mordersi. Nel report di Paradis et al. del 2005 in alcuni dei cani con la sindrome da mutilazione acrale e analgesia è stata riportata osteomielite delle falangi di alcune dita e assenza di intere falangi in altre dita (fig. 6), accompagnate da tumefazione e gonfiore dei tessuti molli in alcuni casi (fig. 5). Inoltre, erano presenti delle fratture dei metatarsi, avvenute prima dell'inizio dell'automutilazione, e in alcuni casi sublussazione intertarsale. Queste lesioni costituiscono complicazioni gravi anche nelle neuropatie sensoriali e autonome ereditarie di tipo 1, di tipo 2 e di tipo 4 nell'uomo (HSAN1, HSAN2, HSAN4). Infatti in queste patologie umane, che per alcune caratteristiche sono sovrapponibili a quelle canine, sono comuni le fratture spontanee, l'osteomielite, la necrosi e l'artropatia neuropatica, che possono richiedere addirittura il ricorso

all'amputazione. Una possibile spiegazione per l'insorgenza di queste osteomieliti e tendenze alla frattura è che il disturbo neuropatico si rifletta anche sulla regolazione della funzionalità vascolare e quindi della perfusione ematica dei tessuti di mani e piedi, comprese le ossa, e che questo causi debolezza e fragilità e tendenza allo sviluppo di patologie delle dita (fig. 5).



*Figura 5. Radiografia cranio-caudale (a sinistra) e laterale (a destra) dell'arto pelvico destro di un cane con neuropatia sensoriale. La radiografia mostra fratture tibiale e fibulare e gonfiore dei tessuti molli. (Gutierrez-Quintana et al., 2023)*

Questi soggetti, nonostante le gravi lesioni, non manifestano alcun segno di dolore agli arti (in particolare nelle porzioni più distali) e camminano normalmente sui piedi mutilati, senza mostrare dolore, malessere, disagio, zoppia o atassia (Paradis et al., 2005). Questa tipologia di neuropatia sensoriale è quella descritta nei Pointer (Cummings et al., 1981), nei French spaniel (Paradis et al., 2005) e in un Pinscher nano (Bardagí et al., 2011).



*Figura 6. A sinistra: terzo e quinto dito del piede destro di un cane gravemente mutilati con perdita delle rispettive unghie. A destra: da notare la seconda falange del terzo dito del piede esposta. (Paradis et al., 2005)*

Oltre alle parestesie, possono essere inoltre presenti tutti gli altri tipi di alterazione della sensibilità tattile: ipoestesia, anestesia, iperestesia o disestesia.

L'alterazione della nocicezione, poi, può comprendere un aumento della sensazione di dolore (iperalgia), che si manifesta come dolore neuropatico (NP). Questo è definito come il dolore avviato o causato da lesioni o disfunzioni primarie del sistema nervoso (Costigan e Woolf, 2000). Solitamente si manifesta come dolore cronico, spesso caratterizzato da allodinia, che è una sensazione dolorosa causata da uno stimolo normalmente innocuo, che può essere meccanico (meccanoallodinia) o termico (termoallodinia), da iperestesia e iperalgia, che è una risposta esagerata ad uno stimolo normalmente doloroso, e dolore intermittente spontaneo (disestesia). Il dolore neuropatico solitamente non risponde agli analgesici convenzionali (farmaci anti-infiammatori, oppiacei) (Coderre et al., 2005). Esso è ben conosciuto in medicina umana, ma è difficile da diagnosticare e caratterizzare nei piccoli animali; infatti, ci sono pochi report che lo descrivono specificamente in medicina veterinaria (Wang et al., 2005; Braund, 1994c; Maurer e Reiners, 2001). Inoltre, esso può essere associato a qualsiasi tipo di neuropatia (Htut et al., 2006), ma non necessariamente gli individui colpiti da una neuropatia lo sviluppano. Pertanto, è bene che il medico veterinario riconosca la presenza di dolore neuropatico come entità distinta, seppur correlata, per consentire un trattamento efficace.

Il dolore neuropatico è comunemente associato a disturbi dei nervi periferici e si localizza nelle aree cutanee del nervo coinvolto. Esso può essere visto in cani con una protrusione-estrusione discale lateralizzata che comprime le radici di un nervo spinale. In alcuni casi il dolore neuropatico può essere conseguenza di patologie del SNC come ad esempio nell'idrosiringomielia o in alcune lesioni del talamo.

Cashmore et al., in un articolo del 2009, descrivono tre casi di soggetti con dolore neuropatico derivante da lesioni del sistema nervoso: nel primo cane la lesione era rappresentata da una parziale avulsione delle radici dei nervi spinali ulnare e mediano, nel secondo da una sospetta neuropatia monolaterale della branca mascellare del nervo trigemino, mentre nel terzo non è stata identificata nessuna lesione nota che potesse rappresentare la causa del dolore.

Nel primo caso, il cane aveva una zoppia dell'arto anteriore destro senza appoggio, con atrofia da denervazione dei muscoli dell'arto stesso, assenza di riflesso flessorio e meccanoallodinia che si manifestava nel momento in cui le aree cutanee dell'arto

venivano leggermente accarezzate con una penna: questo causava sempre una marcata agitazione nel cane, evidente con l'allontanamento della gamba, contemporanee vocalizzazioni e tentativi di mordere l'esaminatore.

Nel secondo caso, erano presenti episodi di grattamento intermittente sia spontaneo che inducibile del lato destro del muso, con progressivo aumento nel tempo della durata, della frequenza e dell'intensità di questi episodi, i quali avevano provocato perdita di pelo a chiazze e una lieve escoriazione della pelle sul lato destro della faccia tra il piano nasale e la palpebra inferiore. All'esame clinico, il cane mostrava meccanoallodinia e disestesia nel dermatomero innervato dal ramo infraorbitale (Whalen e Kitchell, 1983) della branca mascellare del nervo trigemino destro, mentre la sensibilità nelle regioni innervate dalle branche mandibolare e oftalmica era considerata normale.

Nel terzo caso, il cane presentava mal di schiena cronico intermittente accompagnato da comportamenti insoliti, tra cui morsi nella parte bassa della schiena (soprattutto durante la deambulazione) e lamenti notturni con continui cambi di posizione durante i periodi di riposo. All'esame clinico è stata rilevata diffusa meccanoallodinia della regione lombare, suscitando costantemente, attraverso il delicato accarezzamento dell'area lombare, un immediato comportamento aggressivo e reazioni di dolore da parte del cane. (Cashmore et al., 2009)

Essendo il dolore neuropatico solitamente secondario ad altre cause, esso può manifestarsi indipendentemente dall'età, dal sesso e dalla razza. In tutti e tre i casi di cui sopra, è presente un'alterata percezione della sensazione di dolore, probabilmente legata a lesioni o disfunzioni a livello di sistema nervoso (che possono essere ereditarie o acquisite), la quale si manifesta con comportamenti di grattamento, automorso e reazioni esagerate a stimoli tattili e dolorifici.

Nel 1984, Cummings et al. hanno valutato la presenza della sostanza P (SP) in due Pointer che presentavano insensibilità agli stimoli dolorosi, più marcata nelle parti distali degli arti, ed auto-mutilazione acrale. Questi segni clinici erano legati ad una neuropatia sensoriale ereditaria.

Essendo la mancata percezione del dolore il deficit saliente in questa neuropatia, gli studi immunoistochimici erano volti ad indagare la presenza della sostanza P, l'undecapeptide imputato a mediare la nocicezione a livello della prima sinapsi interneuronale nel midollo spinale e nel cervello.

La localizzazione e la densità dell'immunoreattività alla sostanza P-like (SPL) sono state studiate in tre cani di controllo e nei due Pointer. Le intumescenze midollari dei cani di controllo contenevano una densa immunoreattività alla SPL nelle fibre del fascicolo dorso-laterale e nelle lamine superficiali del corno dorsale. Invece, nei Pointer nei quali era presente una perdita dei neuroni sensoriali primari riscontrabile a livello dei gangli spinali, con degenerazione delle fibre non mielinizzate e mielinizzate nelle radici nervose spinali dorsali, nei nervi periferici e nel fascicolo dorso-laterale, c'era una notevole riduzione dell'immunoreattività alla SPL a livello di fascicolo dorso-laterale e di lamine superficiali del corno dorsale. Questa diminuzione della presenza del neurotrasmettitore in concomitanza con i deficit nocicettivi legati alla neuropatia sensoriale ha dimostrato il legame fra la sua diminuzione e la patologia. (Cummings et al., 1984)

Le neuropatie sensoriali con alterata propriocezione, invece, sono state descritte nei Bassotti a pelo lungo (Duncan e Griffiths, 1982) e nei Border collie (Wheeler, 1987; Veermeersch et al., 2005). Esse sono caratterizzate da disturbi della propriocezione, che si possono manifestare con l'assenza del riposizionamento propriocettivo e delle reazioni di posizionamento tattile e visivo. Alla valutazione della deambulazione si riscontra atassia, talvolta con instabilità e incrocio degli arti oppure con ipermetria e rigidità degli arti. Questi deficit sono tendenzialmente più marcati negli arti posteriori. Inoltre, questa tipologia di neuropatie è spesso accompagnata da disfunzioni autonome, che vanno dalla perdita di gocce di urina (con il mantenendo della capacità di emettere un normale flusso anche in modo volontario), alla completa incontinenza urinaria e/o fecale (Duncan e Griffiths, 1982; Wheeler, 1987; Veermeersch et al., 2005). Infine, anche in questo caso sono presenti disturbi della nocicezione, che possono manifestarsi come deficit parziali, fino ad una totale assenza di percezione del dolore superficiale e profondo, con mancata percezione del calore e senza reazioni agli stimoli dolorifici, in alcuni casi assenza di sensibilità tattile e assenza del riflesso pannicolare su tutto il corpo (Duncan e Griffiths, 1982). In un caso, inoltre, si è verificata l'automutilazione dei genitali (Duncan e Griffiths, 1982).

In entrambe le tipologie della neuropatia, comunque, le funzioni motorie sono conservate e non è presente atrofia muscolare.

I disturbi che colpiscono selettivamente le vie sensoriali primarie possono essere inoltre suddivisi anatomicamente in neuronopatie sensoriali, in cui i cambiamenti primari si verificano nei corpi delle cellule nervose o nei gangli spinali (Wouda et al., 1983), e neuropatie sensoriali, nelle quali è interessato principalmente l'assone più distale o la sua guaina mielinica (Hamzianpour et al., 2015). Sebbene i cani con neuronopatie sensoriali e neuropatie sensoriali possano avere segni clinici simili, la presentazione clinica dei cani con neuronopatie sensoriali è caratterizzata da un'evidente anomalia dell'andatura, consistente in un'atassia "rimbalzante" generalizzata (Wouda et al., 1983; Chrisman et al., 1999; Cummings et al., 1983; de Lahunta et al., 2020), mentre i cani con neuropatie sensoriali pure spesso si presentano con segni di automutilazione (Cummings et al., 1981; Duncan e Griffiths, 1982; Duncan et al., 1982; Vermeersch et al., 2005; Cummings et al., 1983; Cummings et al., 1984; Franklin et al., 1992).

Le neuronopatie sensoriali si verificano raramente nei cani ma, quando succede, la loro causa più comune è la ganglioradicolite (Wouda et al., 1983; Chrisman et al., 1999; Cummings et al., 1983; de Lahunta et al., 2020; Funamoto et al., 2007; Steiss et al., 1987).

La ganglioradicolite è una rara malattia del cane ad eziologia sconosciuta caratterizzata da infiammazione dei gangli periferici e delle radici dei nervi spinali (Wouda et al., 1983; Chrisman et al., 1999; Cummings et al., 1983; Steiss et al., 1987; Summers et al., 1995). La malattia colpisce i cani adulti senza evidenza di predilezione per sesso o razza. L'età di insorgenza è variabile, ed è comune che veda coinvolti animali anziani. L'insorgenza in età avanzata e il fatto che i cani siano colpiti indipendentemente dalla razza e dal sesso portano a pensare che questa patologia sia acquisita. I segni clinici sono tipicamente bruschi all'inizio e lentamente progressivi, costituiti da atassia sensoriale, ipermetria, depressione o perdita dei riflessi spinali, reazioni posturali ridotte, ipoalgesia facciale, disfagia e talvolta megaesofago (Porter et al., 2002).

## Capitolo 3: Neuropatie sensoriali ereditarie

Le neuropatie ereditarie canine costituiscono un gruppo di malattie degenerative che colpiscono i nervi periferici motori e/o sensoriali e autonomici. Sono state riportate nella letteratura veterinaria alcune neuropatie motorie e sensoriali ereditarie (IMSN), per le quali sono disponibili dati clinici, elettrofisiologici, istopatologici e modalità di ereditarietà. Viene suggerita la loro somiglianza con la malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT) nell'uomo, sebbene il confronto diretto sia difficile a causa del piccolo numero di casi descritti in ciascuna razza e delle scarse conoscenze genetiche nei cani (Granger, 2011). Le malattie di Charcot-Marie-Tooth (CMT), conosciute anche come neuropatie motorie e sensoriali ereditarie umane (HMSN), costituiscono un ampio gruppo di neuropatie ereditarie per le quali è riconosciuta una mutazione genetica in oltre il 70% dei pazienti. Nei cani, finora sono state identificate quattro mutazioni genetiche, ma le conoscenze disponibili per le neuropatie ereditarie umane possono essere utili per identificare altre mutazioni genetiche canine.

Nel cane sono riconosciute numerose malattie del SNC di origine degenerativa, nutrizionale, metabolica, tossica, immunologica, neoplastica o infettiva (Duncan, 1980; Cuddon, 2002; Coates e O'Brien, 2004). Alcune delle neuropatie degenerative si definiscono "ereditarie" perché è stato dimostrato un legame familiare tra i casi affetti, mentre per altri casi si usa il termine "sporadico" perché il processo degenerativo non ha dimostrato alcun legame familiare. Le forme ereditarie e sporadiche possono manifestarsi sia in giovane età che in età avanzata. Le neuropatie ereditarie e sporadiche possono essere "sindromiche" o "non sindromiche". Le neuropatie sindromiche fanno parte dei processi degenerativi generalizzati del SNC e del SNP (Coates e O'Brien, 2004): i cani presentano una serie di segni neurologici (o "sindrome") che non possono essere spiegati da una singola lesione del SNC o da una sola neuropatia periferica. Ad esempio, la leucodistrofia a cellule globoidi, una malattia da accumulo che colpisce West Highland e Cairn terrier, causa segni cerebellari e una neuropatia demielinizzante (Fletcher et al., 1966). Le neuropatie ereditarie non sindromiche invece in genere causano solo segni clinici relativi a una neuropatia periferica.

Si parla di neuropatia motoria e sensoriale ereditaria (IMSN) quando la neuropatia è mista (motoria e sensoriale), di neuropatia sensoriale e autonoma ereditaria (ISAN) quando la neuropatia è solo sensoriale, e può essere associata o meno a disfunzione autonoma, e di neuropatia motoria e sensoriale sporadica (SMSN) quando la neuropatia è sporadica.

Le neuropatie ereditarie canine sono state spesso descritte in base ai segni clinici che producono, come il "complesso di polineuropatia da paralisi laringea" nei Dalmata, nei Rottweiler o nei Bovari dei Pirenei (Braund et al., 1994a; Mahony et al., 1998; Gabriel et al., 2006) o la "sindrome da mutilazione acrale e analgesia" nei Pointer, nei French spaniel e in un Pinscher nano (Cummings et al., 1983; Paradis et al., 2005; Bardagí et al., 2011). Tuttavia, le neuropatie ereditarie possono anche essere separate in gruppi in base al loro fenotipo istopatologico, alla modalità di ereditarietà e alle caratteristiche cliniche motorie o sensoriali. Per quanto riguarda il fenotipo istopatologico, il processo degenerativo dei nervi periferici colpisce prevalentemente o la guaina mielinica (direttamente o secondariamente alla disfunzione delle cellule di Schwann) o l'assone, fornendo così un altro utile criterio per distinguere i diversi tipi di neuropatie.

Inoltre, si può osservare un collegamento, e anche alcune differenze, tra le neuropatie ereditarie canine e le neuropatie motorie e sensoriali ereditarie umane (HMSN). Le HMSN sono state descritte per la prima volta dai Drs. Charcot e Marie a Parigi e il dottor Tooth a Cambridge (Charcot, 1886). Queste ora formano un ampio gruppo di neuropatie degenerative e sono il disturbo neuromuscolare ereditario più comune nell'uomo, colpendo 40 individui su 100.000 (Pareyson e Marchesi, 2009). Si verificano forme familiari e sporadiche (Pareyson e Marchesi, 2009). In letteratura, gli autori si riferiscono a HMSN utilizzando il termine malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT). Ci sono vari sottotipi di malattia di CMT, che sono denominati con l'abbreviazione "CMT", seguita dal numero del sottotipo (ad esempio: CMT1, CMT2, ecc.).

### *Presentazione clinica di IMSN, SMSN e ISAN nei cani*

I segni clinici dipendono dal grado di coinvolgimento delle fibre motorie e/o sensoriali ma non sono specifici del processo patologico sottostante, ad esempio demielinizzazione o perdita assonale. In entrambe le situazioni la malattia porta alla

degenerazione assonale, il più delle volte delle fibre più grandi e lunghe. I segni clinici di solito iniziano nella parte distale delle gambe e delle braccia nell'uomo (con uno schema a guanto e calza) e nella parte distale degli arti pelvici nei cani (Coates e O'Brien, 2004; Pareyson e Marchesi, 2009).

### *Segni motori*

I segni motori classici sono la debolezza, l'ipotonia (che spesso causa un appoggio palmigrado e plantigrado) e l'atrofia muscolare secondaria alla denervazione. Le lesioni ortopediche possono peggiorare i deficit locomotori e sono talvolta considerate lesioni primarie, mentre in realtà sono secondarie alla neuropatia (ad esempio per mancanza di supporto muscolare alle articolazioni). Pertanto, è necessario condurre un esame neurologico per gli animali con deficit dell'andatura atipico, specialmente quando la lesione ortopedica è insolita nella sua insorgenza e presentazione. È importante riconoscere e distinguere i segni motori da quelli sensoriali e/o autonomici per comprendere quale delle due componenti viene maggiormente coinvolta.

### *Segni sensoriali e autonomici*

Nella maggior parte delle neuropatie degenerative, i cani non mostrano segni evidenti di dolore (a meno che non sviluppino dolore neuropatico) e la disestesia è difficile da rilevare clinicamente. Pertanto, la neuropatia può passare inosservata per un certo numero di mesi o anni. I segni sensoriali classici sono l'atassia, i deficit propriocettivi e la diminuzione delle risposte agli stimoli dolorifici. Raramente i deficit sensoriali sono il segno predominante e causano principalmente la perdita della sensazione tattile, termica, del dolore e la presenza di parestesie. Queste ultime portano a ulcerazioni cutanee e automutilazioni nei cani (Gnirs e Prelaud, 2005) e nell'uomo (Axelrod e Gold-von Simson, 2007; Auer-Grumbach, 2008). Le neuropatie sensoriali sono spesso accompagnate da segni autonomici come l'incontinenza urinaria, come osservato nei Border Collie (Wheeler, 1987; Harkin et al., 2005; Vermeersch et al., 2005), nei Bassotti a pelo lungo (Duncan e Griffiths, 1982) e nei Jack Russell terrier (Franklin et al., 1992) e come la disregolazione termica nei Dobermann con la "sindrome del Doberman danzante" (Braund, 2003).

### *Segni focali*

Le malattie neuromuscolari in generale possono causare segni clinici focali, come la paralisi laringea, un'alterazione del tono della voce, tosse, respiro affannoso eccessivo, difficoltà di deglutizione o rigurgito alimentare (indicativo di megaesofago). Questi segni si riscontrano nelle neuropatie degenerative e possono essere le uniche anomalie cliniche all'inizio del decorso della malattia. Gli esseri umani con malattia CMT possono presentare disturbi delle vie aeree superiori o alterazioni della voce (Aboussouan et al., 2007) ed è ora ben riconosciuto che la paralisi laringea e il megaesofago nei cani sono forti indicatori della presenza di una sottostante neuropatia "silente" che può successivamente progredire (Gaber et al., 1985; Braund et al., 1989; Gaynor et al., 1997; Jeffery et al., 2006; Vanhaesebrouck et al., 2008; Stanley et al., 2010). Questo reperto dovrebbe richiedere studi elettrofisiologici e istopatologici di muscoli e nervi al fine di raggiungere una diagnosi eziologica e affinare la prognosi.

### ***Forme assonali di IMSN e SMSN***

#### *Razze colpite*

Forme assonali di IMSN con segni clinici generalizzati e paralisi laringea sono riportate in Dalmata (Braund et al., 1989, 1994a), Alaskan Malamute (Braund et al., 1997), Rottweiler (Mahony et al., 1998), Leonberger (Shelton et al., 2003; Granger et al., 2007), spinoni italiani (Schatzberg e Shelton, 2004), cani da montagna dei Pirenei (Gabriel et al., 2006), un pastore Podhale (Granger, 2011) e due Russian Black terrier imparentati (Granger, 2011). Invece Great Danes (Braund et al., 1980), German Shepherds (Furuoka et al., 1992), Rottweilers (Braund et al., 1994b) e Bouvier des Flandres (da Costa et al., 2005) non mostrano paralisi laringea.

Nelle IMSN assonali primarie il reperto predominante nelle biopsie nervose è la degenerazione assonale. Queste comprendono anche la neuropatia assonale gigante (GAN) nota nel pastore tedesco (Duncan e Griffiths, 1977; Duncan et al., 1981).

### *Forme intermedie di IMSN e SMSN*

Un fenotipo intermedio è stato segnalato in un Alano (Henricks et al., 1987) e in un Alaskan Malamute (Moe et al., 1982; Moe, 1992). L'Alano e l'Alaskan Malamute presentano forme con diversa espressione clinica ed istopatologica, sia assonale che intermedia. Inoltre, è stata descritta una neuropatia intermedia sporadica in due Cocker Spaniel (Granger, 2011).

### *Neuropatie sensoriali e autonome ereditarie (ISAN)*

Questo gruppo di malattie è indicato come neuropatie sensoriali e autonome ereditarie (HSAN) negli esseri umani. La distinzione tra malattia HSAN e CMT è sottile perché i pazienti con HSAN possono presentare gradi variabili di coinvolgimento motorio. Ad esempio, la HSAN di tipo 1C è conosciuta anche come CMT2B, una neuropatia assonale autosomica dominante con grave perdita sensoriale e debolezza.

Le ISAN sono riconosciute nei Pointer tedeschi a pelo corto (Sanda e Pivnik, 1964) e nei Pointer inglesi (Cummings et al., 1981), nei quali le lesioni predominanti sono localizzate nei gangli delle radici dorsali. Il segno distintivo della malattia è l'automutilazione acrale o ulcerazione carpale, come si riscontra nei pazienti con CMT2B (Pareyson e Marchesi, 2009). In questi casi si usa il termine neuronopatia. Invece nel Border Collie (Wheeler, 1987; Harkin et al., 2005; Vermeersch et al., 2005), nel Bassotto a pelo lungo (Duncan e Griffiths, 1982; Duncan et al., 1982) e nel Jack-Russell terrier (Franklin et al., 1992), la neuropatia sensoriale colpisce gli assoni e non i gangli – e in questi casi si usa il termine neuropatia.

Anche nel Dobermann si sospetta una neuropatia sensoriale con caratteristiche insolite. La "sindrome del Dobermann danzante" è stata inizialmente descritta come una malattia che colpisce il muscolo gastrocnemio e gli assoni dei nervi periferici ed è stata ipotizzata essere una neuropatia sensoriale (Chrisman, 1990). Studi più recenti confermano questa teoria perché in diversi cani sono state osservate lesioni assonali diffuse nei nervi periferici misti, sensoriali e simpatici (Braund, 2003). Inoltre, nei cani affetti sono stati riscontrati modelli termografici anormali (Braund, 2003), a conferma del coinvolgimento autonomo. Si suggerisce che vi sia uno squilibrio tra l'attività dei nervi vasocostrittori simpatici che irrorano arterie e vene, portando a cambiamenti miopatici (necrosi/atrofia muscolare) (Blumberg et al.,

1990; Braund, 2003). Simili lesioni miopatiche sono state descritte anche nella CMT2 (Ericson et al., 1998).

### *Neuropatie sindromiche*

Numerose condizioni neurologiche nei cani influenzano sia il SNP che il SNC e formano il gruppo delle neuropatie "sindromiche", per le quali è difficile suggerire un collegamento con la malattia CMT. Un buon esempio di queste malattie è la neuropatia atassica sensoriale descritta nei Golden Retriever (Hultin Jäderlund et al., 2007). Le osservazioni cliniche suggeriscono il coinvolgimento delle vie propriocettive ma anche dell'unità motoria (Hultin Jäderlund et al., 2007). Successivamente è stata identificata una delezione nel gene mitocondriale tRNA<sup>tyr</sup> (Baranowska et al., 2009), spiegando così il coinvolgimento sia del SNP che del SNC. Un altro esempio è l'assonopatia progressiva ereditaria nei cuccioli di Boxer (Griffiths et al., 1980). Sebbene sia interessato il SNP, la malattia è caratterizzata da un esteso coinvolgimento del SNC (nuclei del tronco encefalico, vie ottiche) e del sistema nervoso autonomo e provoca una lieve atrofia neurogena. Al contrario, alcune malattie degenerative causano solo neuropatie focali e risparmiano gli altri nervi periferici, come la paralisi laringea osservata nel Bouvier des Flandres (Venker-van Haagen et al., 1978), che è attribuita alla perdita neuronale nel nucleo ambiguo del tronco encefalico.

### *Origine e basi genetiche delle ISAN canine e delle HSAN*

Le ISAN sono malattie degenerative delle porzioni sensoriale e autonoma dei nervi periferici. Il carattere ereditario di queste neuropatie suggerisce che derivino da mutazioni nei geni che codificano per le proteine coinvolte nella mielina e nella biologia delle cellule di Schwann (ad esempio la compattazione e il mantenimento della mielina), o nella biologia degli assoni (ad esempio la formazione del citoscheletro e il trasporto). L'origine genetica delle forme sporadiche è molto più difficile da dimostrare perché l'insorgenza della malattia può essere ritardata e perché i dati genealogici nei cani sono meno frequentemente studiati che negli esseri umani (Pareyson e Marchesi, 2009). Tuttavia, ci sono alcuni rapporti nella letteratura veterinaria che suggeriscono che alcune razze siano predisposte a

neuropatie degenerative (Gaber et al., 1985; Braund et al., 1989; Jeffery et al., 2006; Stanley et al., 2010).

Le ISAN, come già visto, sono state segnalate in diverse razze canine e ad oggi sono state identificate quattro varianti geniche causali.

La prima è stata individuata all'interno del gene FAM134B e causa modificazioni nella struttura dell'apparato del Golgi, inducendo in questo modo apoptosi dei neuroni all'interno dei gangli associati alle radici dorsali dei nervi spinali (Kurth et al. 2009), nei Border Collie e negli incroci di Border Collie (Forman et al., 2016; Amengual-Batle et al., 2018).

La seconda causa un'inversione che interrompe il gene RETREG1 (Regolatore della Reticolofagia 1), che codifica sempre per una proteina del Golgi. Questa variante è stata individuata in cinque cani meticci imparentati (Gutierrez-Quintana et al., 2021). È stata segnalata anche nell'uomo una mutazione nel gene RETREG1 che causa neuropatia sensoriale (Choi e Chan, 2015; Kurth et al., 2009).

La terza è una variante puntiforme in un lincRNA a monte del gene GDNF, il quale codifica per un fattore neurotrofico gliale di origine cellulare, e la cui alterata espressione causa insensibilità congenita al dolore (CIP) nel Pointer, nello Springer Spaniel inglese e nello Spaniel francese (Plassais et al., 2016).

La quarta, infine, è una variante missenso omozigote nel gene SCN9A, il quale codifica per la subunità alfa del canale voltaggio-dipendente del sodio; anche in questo caso l'alterata espressione del gene provoca l'incapacità di percepire il dolore. Anche nell'uomo, quando questo gene è mutato, i fenotipi clinici sono l'insensibilità congenita al dolore e la neuropatia autonoma sensoriale ereditaria di tipo IID (Rotthier et al., 2012; Lischka et al., 2022; Xue et al., 2021; Baker e Nassar, 2020; Cox et al., 2006).

Nell'uomo, invece, sono state descritte 8 forme di HSAN in base al fenotipo e sono state segnalate varianti genetiche in più di 20 geni (Rotthier et al., 2012; Correard et al., 2019). Questi sono coinvolti nella formazione del citoscheletro, nella regolazione trascrizionale, nel trasporto intracellulare, nella funzione del reticolo endoplasmatico, nella biosintesi degli sfingolipidi e nell'interazione con l'ambiente extracellulare (Rotthier et al., 2012; Weis et al., 2017). La fisiopatologia di questi disturbi rimane comunque poco conosciuta (Rotthier et al., 2012; Weis et al., 2017; Sapio et al., 2016; Correard et al., 2019).

Può essere utile fare riferimento ai dati già disponibili in medicina umana nella ricerca ed identificazione di ulteriori mutazioni responsabili delle ISAN nel cane.

## Capitolo 4: Neuropatie sensoriali acquisite

La ganglioradicolite, detta anche neuronopatia sensoriale (SN), ganglionite e poliganglioradicoloneurite sensoriale, è una rara malattia acquisita idiopatica nella quale si riscontra un'inflammatione non suppurativa delle radici dorsali e dei gangli sensoriali dei nervi cranici e spinali: le lesioni sono limitate all'interno dei tratti nervosi sensoriali. Essa è sporadica e di solito colpisce cani adulti senza predilezione di razza né di genere (Chrisman et al., 1999; Cummings et al., 1983; Porter et al., 2002; Summers et al., 1995), anche se sono riconosciute alcune forme familiari (Wouda et al., 1983; Cummings et al., 1984). Dal punto di vista istopatologico, è caratterizzata da vari gradi di infiammazione mononucleare all'interno dei gangli sensitivi cranio-spinali, dei gangli autonomici e delle radici nervose dorsali in fase acuta, e da proliferazioni reattive di cellule satellite, cellule di Schwann e/o fibroblasti in fase cronica, con degenerazione secondaria simil-walleriana del funicolo dorsale spinale.

Questa infiammazione mononucleare porta alla progressiva distruzione dei neuroni sensoriali, quindi ad una profonda perdita funzionale di questi nervi. Attraverso l'immunoistochimica è stato dimostrato che le cellule infiltranti sono principalmente linfociti T e che spesso le immunoglobuline non sono presenti sulle membrane cellulari dei neuroni colpiti (Porter et al., 2002; Funamoto et al., 2007). La patogenesi della ganglioradicolite rimane poco chiara, ma le evidenze indicano un meccanismo immunitario cellulo-mediato.

Ad oggi in letteratura sono stati segnalati tredici casi di cani con sospetta poliganglioradicolite (Cummings et al., 1983; Wouda et al., 1983; Steiss, 1987; Chrisman et al., 1999; Porter et al., 2002; Funamoto et al., 2007; Hamzianpour et al., 2015).

I segni clinici insorgono in modo acuto, e poi sono lentamente progressivi; sono rappresentati da un'insolita atassia "rimbalzante" che assomiglia molto all'atassia cerebellare ma senza alcuna evidente perdita di equilibrio, ipermetria, deficit propriocettivi generalizzati con posizione ampia della base, incapacità di mantenere la stazione quadrupedale e reazioni posturali ridotte, ipoalgesia facciale e periferica, depressione o perdita dei riflessi spinali, disfagia con difficoltà a percepire il cibo e con possibile conseguente polmonite ab ingestis (Chrisman et al., 1999; Cummings et al., 1983; Porter et al., 2002; Summers et al., 1995; de Lahunta et al., 2020). Nei

soggetti con ganglioradicolite sono stati riportati anche atrofia dei muscoli masticatori, megaesofago, tosse, vomito, perdita della vista e dell'udito, assenza di riflesso corneale e auto-mutilazione degli arti (Wouda et al., 1983; Chrisman et al., 1999; Cummings et al., 1983; Funamoto et al., 2007; Steiss et al., 1987).

Comunque, sebbene i cani possano presentare segni clinici caratteristici, raggiungere una diagnosi definitiva di neuropatia sensoriale richiede una valutazione post-mortem (Wouda et al., 1983; Chrisman et al., 1999; Cummings et al., 1983; Funamoto et al., 2007; Steiss et al., 1987).

Inoltre, nel 2007 Funamoto et al. hanno indagato e quantificato la presenza della SP in due cani affetti mediante immunocistochimica, rivelando una marcata riduzione dei granuli SP-immunopositivi nella sostanza gelatinosa spinale dei due soggetti, e confermando i risultati precedentemente ottenuti da Cummings et al. nei cani Pointer con neuropatia sensoriale ereditaria.

## Capitolo 5: Diagnosi

La diagnosi si basa sui dati del segnalamento e anamnestici, sul riconoscimento dei sintomi e sull'esame neurologico in primis. Grazie all'interpretazione delle informazioni così ottenute può essere incluso il sospetto di neuropatia sensoriale tra le diagnosi differenziali. Successivamente, per ottenere una diagnosi intra-vitam ci si avvale di esami collaterali quali l'elettrodiagnostica e le biopsie di nervo misto o sensitivo e/o di ganglio spinale e le biopsie cutanee, con il successivo esame istopatologico. Nel caso in cui, poi, si sospetti una neuropatia sensoriale su base ereditaria, si può effettuare un test genetico. In alcuni casi, inoltre, può essere utile l'esecuzione di una risonanza magnetica e di un esame del liquor per escludere altri tipi di patologie neurologiche. Si possono fare un esame citologico e un esame colturale per indagare le ferite cutanee e determinare la presenza o meno di infezioni secondarie.

Attraverso l'esame post-mortem, infine, la diagnosi è definitiva. Inoltre, per approfondire le indagini e conoscere meglio la patogenesi, si può effettuare, su campioni biotici o su tessuti prelevati post-mortem, esami immunoistochimici specifici.

### *Segnalamento*

Il primo passo per formulare una diagnosi è il segnalamento.

Nel caso delle neuropatie sensoriali ereditarie, ad esempio, ci si basa sull'età di insorgenza nel soggetto, che ci si aspetta essere giovane, e sul riconoscimento di cani appartenenti a determinate razze, o di meticci discendenti da esse.

Invece, nel caso di una neuronopatia sensoriale acquisita, l'appartenenza ad una determinata razza passa in secondo piano, ma ci si aspetta un'età di insorgenza maggiore, quindi soggetti adulti o anziani.

### *Esame neurologico*

L'esame neurologico è fondamentale nel riconoscimento delle patologie neurologiche in generale e quindi anche per sospettare la presenza di neuropatie sensoriali. Con questo tipo di esame clinico è possibile individuare in modo obiettivo la presenza di deficit neurologici, di discriminare quindi se si tratti o meno di un

problema neurologico e, eventualmente, quali parti del sistema nervoso siano coinvolte, potendo distinguere anche tra componenti motorie e sensoriali.

La valutazione del sistema sensoriale negli animali si fonda sull'esame della propriocezione conscia e della nocicezione. È estremamente difficile infatti valutare oggettivamente la sensibilità dell'animale al tatto, alla pressione e alla temperatura. Vengono inoltre valutate le funzioni autonome.

Si parla di anestesia in riferimento alla perdita completa di qualsiasi forma di sensibilità, di ipoestesia in caso di diminuzione della sensibilità e di iperestesia nel caso di un aumento della sensibilità a uno stimolo normale.

### *Propriocezione*

Nella valutazione della propriocezione conscia sono importanti l'esame della postura, dell'andatura, e delle reazioni posturali. La postura può rilevare infatti posizioni anomale degli arti, in particolar modo di quelli pelvici, che sono solitamente i più colpiti e i primi ad essere interessati dal disturbo. Essi possono essere infatti tenuti flessi o estesi anche quando l'animale è seduto. Durante la stazione quadrupedale, invece, l'animale può poggiare gli arti sul dorso della mano e del piede, oppure avere una base d'appoggio larga, che può essere accompagnata da un lieve ondeggiamento o barcollamento, ed eventualmente cadute (Funamoto et al., 2007). Questo avviene per la difficoltà a percepire la posizione degli arti nello spazio e conseguente incapacità di mantenere la stazione in assenza di atrofia dei muscoli o di mancanza di tono muscolare. In caso di iperestesie e dolore neuropatico, invece, l'animale può assumere posizioni antalgiche, come la flessione di un arto, evitandone costantemente l'appoggio a terra (Cashmore et al., 2009). Nella valutazione dell'andatura si può, di nuovo, riscontrare la presenza di barcollamenti e cadute, ma soprattutto è caratteristica la cosiddetta atassia "propriocezionale", ovvero un'andatura incoordinata che somiglia molto all'atassia cerebellare, con la differenza che l'equilibrio è conservato, legata all'incapacità di percepire la posizione delle parti del corpo che sono colpite. In particolare, l'atassia di solito è più evidente negli arti pelvici proprio perché normalmente questi sono i primi e i maggiormente interessati. Per quanto riguarda le reazioni posturali, queste possono essere diminuite, ritardate o assenti, e comprendono il riposizionamento

proprioceettivo (knuckling), il saltellamento laterale, l'emi-andatura e il posizionamento visivo e tattile.

I circuiti nervosi di queste risposte sono complessi, ma generalmente coinvolgono, nell'arco afferente: un recettore proprioceettivo, un nervo sensitivo periferico, vie ascendenti spinothalamiche e area somatosensitiva controlaterale della corteccia cerebrale (centro di integrazione). Accanto a queste vie ve ne sono altre che, attraverso le vie ascendenti spinocerebellari, arrivano alla corteccia cerebellare per lo più ipsilaterale, la quale fornisce una regolazione subconscia dell'andatura. Nell'arco efferente: corteccia motoria controlaterale, vie motorie discendenti del tronco encefalico e del midollo spinale (MNS), nervi motori periferici (MNI) e muscoli scheletrici effettori.

Affinché si verifichi una reazione posturale è necessaria la funzionalità dell'intero sistema nervoso. La valutazione di queste reazioni è uno strumento molto importante per identificare sottili disfunzioni e asimmetrie e per confermare la presenza di una malattia neurologica. Una lesione che coinvolge una qualsiasi delle componenti anatomiche sensitive e motorie sopra citate può determinare l'alterazione di una reazione posturale. Benché queste reazioni indichino una disfunzione neurologica, non forniscono informazioni specifiche sulla localizzazione della lesione.

Generalmente, le reazioni posturali rimangono normali nelle malattie delle giunzioni neuromuscolari e muscolari postsinaptiche, finché l'animale ha forza sufficiente per sostenere il proprio peso.

Il riposizionamento proprioceettivo valuta la percezione conscia della posizione di un arto e dei suoi movimenti nello spazio. È l'esame di reazione posturale più utilizzato nel cane. La propriocezione conscia si valuta facendo assumere alla zampa una posizione anomala (ruotandola in modo che la superficie dorsale venga a contatto con il pavimento) e determinando la velocità con cui l'animale corregge tale posizione. Durante questo esame, il soggetto è posto in stazione sui quattro arti ed è fondamentale sostenere la maggior parte del suo peso corporeo al fine di migliorare la sensibilità dell'indagine. Altrimenti, può avvenire la flessione dell'arto, che determina la stimolazione dei numerosi proprioettori contenuti nelle articolazioni flesse. Il sostegno del peso è utile inoltre nei soggetti riluttanti ad appoggiare l'arto a causa di una condizione algica (come avviene in alcune malattie ortopediche). Questo esame dovrebbe essere ripetuto fino a quando il clinico ritiene

chiaro il risultato. I deficit della propriocezione conscia (fig. 7) si osservano in molte malattie neurologiche e sono indicatori sensibili ma non specifici di una malattia del sistema nervoso. Una variante di questo esame si effettua ponendo un foglio di carta sotto la zampa che sostiene il peso dell'animale e facendolo slittare lentamente di lato. Un soggetto normale solleverà l'arto per riportarlo nella posizione corretta. Questo tipo di esame valuta soprattutto la propriocezione conscia della porzione prossimale dell'arto.



*Figura 7. Due cani con neuropatia sensoriale ereditaria. In entrambi è presente appoggio degli arti posteriori sul dorso del piede durante la stazione. (Gutierrez-Quintana, 2021)*

Il saltellamento laterale può essere difficile da effettuare in cani di grossa taglia. Il saltellamento si valuta sostenendo il paziente in modo che la maggior parte del suo peso sia caricata su un unico arto, mentre lo si induce a muoversi lateralmente. Il soggetto normale effettuerà piccoli salti sull'arto esaminato per modificare la posizione del corpo durante lo spostamento laterale del proprio centro di gravità. Si dovrebbe osservare un'identica risposta su entrambi i lati. La prova permette di evidenziare un modico grado di atassia o di debolezza dell'arto.

Il posizionamento visivo e quello tattile sono esami posturali molto più complessi. Si effettuano generalmente quando il posizionamento propriocettivo o il saltellamento non confermano la presenza di un problema. Il posizionamento visivo può essere inoltre utile per valutare la funzione visiva in un soggetto in cui è difficile interpretare

la risposta al gesto di minaccia o il percorso a ostacoli. Il posizionamento tattile si effettua con l'animale a occhi coperti. Si solleva l'animale e si porta la porzione distale dell'arto anteriore a contatto con il bordo di un tavolo. Quando la superficie dorsale della zampa viene in contatto con il bordo del tavolo, il soggetto normale porta immediatamente la zampa sulla superficie del tavolo. Il posizionamento visivo si valuta consentendo all'animale di vedere la superficie del tavolo: un soggetto normale raggiungerà la superficie prima che la zampa tocchi il bordo.

Anche l'emi-andatura e la carriola sono esami posturali complessi. La carriola si effettua per valutare gli arti anteriori: si solleva il treno posteriore dell'animale sostenendolo sotto l'addome e lo si induce a camminare in avanti. Questo esame permette di evidenziare una modica atassia o debolezza degli arti. Estendendo la testa e il collo del soggetto durante l'esame è possibile identificare lievi disfunzioni vestibolari. L'emi-andatura esamina la capacità dell'animale di camminare con gli arti di un lato mentre si sostengono gli arti controlaterali. Si spinge l'animale verso il lato degli arti che appoggiano e si valuta la velocità e la coordinazione dei movimenti. Questo esame deve essere effettuato su una superficie non scivolosa.

### *Sensibilità tattile*

La sensibilità tattile negli animali non è valutabile in tutti i suoi aspetti, ma se questa è alterata ci si può aspettare indifferenza a stimoli che normalmente scatenerebbero una reazione (come la sollecitazione delle narici o dell'orecchio esterno con una pinza, che dovrebbero in condizioni di normalità provocare l'allontanamento o lo scuotimento della testa) nel caso di anestesia e ipoestesia, oppure reazioni esagerate a stimoli che normalmente causerebbero una scarsa o nulla reazione, come lo sfioramento della guancia o di altre parti del corpo con una pinza, nel caso di iperestesia. Queste reazioni esagerate possono comprendere grattamento, allontanamento o manifestazioni di dolore (Cashmore et al., 2009).

### *Nocicezione*

All'esame della nocicezione ci si può aspettare una scarsa o nulla risposta agli stimoli dolorifici nel caso di ipoalgesia o analgesia, e una risposta esagerata, sia a stimoli dolorifici che non, nel caso di iperalgesia e iperestesia. I termini analgesia, ipoalgesia e iperalgesia indicano rispettivamente perdita, riduzione e aumento della

sensibilità dolorifica. Lo scopo della valutazione della percezione dolorifica sono l'identificazione e la localizzazione di un'area di perdita di sensibilità. La determinazione della sensazione dolorifica richiede l'applicazione di uno stimolo nocivo e la valutazione della risposta dell'animale.

La sensibilità cutanea si valuta tenendo conto dei dermatomeri. L'identificazione di una zona di ridotta o assente sensibilità dolorifica cutanea può favorire l'identificazione di specifici nervi periferici, radici nervose e segmenti midollari coinvolti nel processo patologico. La sensibilità cutanea si valuta pizzicando la cute con una pinza emostatica. La risposta che viene evocata può essere una reazione comportamentale oppure un riflesso di retrazione. La presenza di una di queste due risposte indica l'integrità funzionale dello specifico nervo sensitivo esaminato. La percezione conscia dello stimolo (risposta comportamentale, per esempio rotazione della testa o vocalizzazione) indica che il nervo cutaneo esaminato, le vie nocicettive afferenti midollari e cerebrali e le rispettive aree di corteccia cerebrale sono funzionali. Il riflesso di retrazione invece indica che il nervo cutaneo esaminato, i segmenti midollari e il neurone motore efferente del riflesso sono funzionali. Quando si riconosce un'area con ridotta o assente sensibilità dolorifica, se ne devono demarcare i confini per determinare se ha distribuzione segmentale o periferica oppure se è assente oltre una determinata regione del tronco.

Il riflesso del muscolo cutaneo del tronco si evoca pizzicando la cute dorsale del tronco tra le vertebre T2 e L4-L5 e osservando la contrazione bilaterale del suddetto muscolo, che produce un arricciamento della cute sovrastante. Questo riflesso è presente nella regione toracolombare, mentre è assente nelle regioni cervicale e sacrale. Dal dermatomero esaminato, il nervo sensitivo cutaneo entra nel midollo spinale all'altezza dei segmenti midollari che corrispondono a circa 2 vertebre craniali alla zona esaminata. La via sensitiva afferente risale il midollo spinale e contrae sinapsi bilateralmente, all'altezza dei segmenti midollari C8-T1, con i motoneuroni del nervo toracico laterale, che attraversa il plesso brachiale e innerva il muscolo cutaneo del tronco. Il riflesso cutaneo del tronco può apparire ridotto o assente caudalmente a una lesione a qualsiasi livello di questo circuito.

L'esame inizia nella regione delle ali dell'ileo: se il riflesso è presente a questo livello l'intero circuito nervoso è intatto e non è necessario proseguire con l'esame. Nelle lesioni midollari, il riflesso è assente caudalmente al segmento midollare colpito e indica la presenza di una mielopatia trasversa. Il pizzicamento della cute

cranialmente alla lesione evoca un riflesso normale, mentre la stimolazione cutanea caudalmente a essa non evoca alcun riflesso.

Affinché il dolore possa essere percepito coscientemente, devono essere intatti e funzionali la componente sensitiva dei nervi periferici e i rispettivi segmenti midollari, il midollo spinale, il tronco encefalico e il sistema talamocorticale correlato. Il dolore può essere evocato applicando una forte pressione alle falangi di un arto anteriore o posteriore con una pinza emostatica, anche quando la sensibilità dolorifica cutanea è diminuita o assente. Si parla in questo caso di sensibilità dolorifica profonda. Le vie nervose che trasmettono la sensibilità dolorifica profonda sono localizzate in profondità nella sostanza bianca del midollo spinale e si proiettano a entrambi i lati del midollo, formando una rete multisinaptica bilaterale. Quindi, solo una grave lesione midollare bilaterale riduce la sensibilità dolorifica profonda. Per questo motivo, la valutazione della sensibilità dolorifica profonda (Fig. 1.43) è un utile indicatore prognostico in caso di mielopatia. Quando indicato, la percezione dolorifica conscia deve essere valutata in tutti gli arti, nella coda e nella regione perineale. La reazione evocata è costituita da una risposta comportamentale come la rotazione della testa, il tentativo di mordere o la vocalizzazione (Fig. 1.43). Il soggetto viene posto sul fianco, possibilmente con una seconda persona che gli parla o lo accarezza per distrarlo. Inizialmente, si schiacciano delicatamente le dita per evocare il riflesso di retrazione. Se il soggetto non manifesta alcuna risposta comportamentale a seguito della pressione lieve, si applica una pressione più forte. La retrazione dell'arto è imputabile unicamente al riflesso flessorio e non dovrebbe essere considerata quale prova della presenza di sensibilità dolorifica.

Se sono presenti deficit nocicettivi, nel momento in cui viene testato il riflesso flessorio possono mancare reazioni comportamentali quali vocalizzazioni, rotazioni della testa o tentativi di mordere l'esaminatore, che dimostrano la presenza di percezione conscia del dolore. La presenza o meno della retrazione dell'arto potrebbe invece essere legata a deficit motori a causa dei quali l'animale non ha la forza per flettere l'arto, ma nonostante questo la percezione cosciente del dolore potrebbe rimanere conservata.

Infine, in alcune neuropatie sensoriali, come nelle ganglioradicoliti, si possono osservare alterazioni dei riflessi miotatici spinali, ad esempio la diminuzione del riflesso patellare.

### *Sistema nervoso autonomo (SNA)*

All'esame della funzionalità del sistema nervoso autonomo (SNA) possono essere valutati diversi aspetti, tra i quali la deglutizione, il riflesso pupillare, la funzione urinaria e fecale. Sintomi indicativi di un disturbo del SNA possono essere depressione, pupille dilatate o di media ampiezza, mancanza di riflesso pupillare alla luce, disuria, secchezza delle mucose, sintomi a carico dell'apparato gastroenterico (disfagia, rigurgito o vomito), terza palpebra procidente bilateralmente e ridotto riflesso anale.

Il riflesso faringeo o della deglutizione valuta la funzionalità dei nervi glossofaringeo (IX) e vago (X). Si evoca applicando una pressione esterna a livello di ossa ioidee per stimolare la deglutizione, oppure stimolando la faringe dall'interno del cavo orale con un dito. Può essere inoltre valutato osservando l'animale mentre mangia o beve oppure aprendogli completamente la bocca; generalmente il soggetto reagisce chiudendo la bocca, deglutendo e leccandosi il naso, consentendo la simultanea valutazione della funzionalità della lingua. Se presenti, la disfagia e l'assenza del riflesso di deglutizione possono indicare una compromissione dei nervi cranici IX e/o X. I soggetti colpiti spesso tossiscono dopo aver bevuto e deglutiscono ripetutamente a causa di un accumulo di saliva nel faringe. Nel caso di danno al nervo cranico X, poi, può essere presente rigurgito dovuto a megaesofago.

È stato segnalato un caso di disfagia legata ad una difficoltà nella prensione del cibo, che sembrava essere dovuta però ad una mancanza di sensazione tattile e propriocezione delle labbra e della lingua più che a un disturbo del SNA, in presenza di poliganglioradiculoneurite. Inoltre, spesso la lingua sporgeva oltre le labbra. Le funzioni autonome, l'olfatto e il gusto sembravano appropriati, poiché il cane riusciva a trovare il cibo e mangiava correttamente una volta che gli veniva messo in bocca (Chrisman et al., 1999).

Nella valutazione del sistema nervoso autonomo, poi, si testa il riflesso pupillare che, in condizioni di normalità, consiste nella contrazione della pupilla (miosi) nel momento in cui questa o la controlaterale vengono sottoposte ad uno stimolo luminoso. In presenza di un danno delle fibre autonome, le pupille possono essere dilatate e non responsive (monolateralmente oppure bilateralmente).

Per quanto riguarda l'esame delle funzioni urinaria e fecale, si valuta la funzionalità del nervo pudendo in diversi modi. Il tono dello sfintere anale è valutato tramite

ispezione rettale digitale. Il riflesso bulbocavernoso è una brusca contrazione dello sfintere anale e della coda in risposta a una compressione del bulbo del pene o del clitoride. Il riflesso perineale è una risposta di contrazione dello sfintere anale e di flessione della coda a un pizzicotto alla regione perineale, che permette di valutare anche la sensibilità. Il tono dello sfintere uretrale è valutato durante lo svuotamento manuale della vescica.

Nelle neuropatie sensoriali è stata segnalata incontinenza urinaria (più o meno grave), e talvolta anche fecale. L'esame clinico potrebbe rilevare residui evidenti di urina o feci attorno ai genitali o all'ano, o nella regione caudale della coscia. Una pozza di urina può essere evidente nei luoghi in cui l'animale si distende o dorme. La palpazione dell'addome permette di valutare la dimensione della vescica e lo spessore della parete. Questa potrebbe presentarsi più o meno grande, flaccida e facile da spremere.

### *Sensibilità della faccia*

Il nervo trigemino (NC V) fornisce l'innervazione sensitiva della faccia (elementi cutanei della faccia, cornea, mucosa del setto nasale e mucosa della cavità orale) e l'innervazione motoria dei muscoli masticatori. Il corpo cellulare della porzione sensoriale di NC V risiede nel ganglio trigeminale. I suoi nuclei sensoriali formano una lunga colonna continua che si estende lungo il tronco encefalico. I nuclei motori sono localizzati nel ponte. NC V origina da tre rami: oftalmico, mascellare e mandibolare. Ciascun ramo fornisce la sensibilità ad aree specifiche della faccia:

- oftalmico → cornea, canto mediale dell'occhio, mucosa nasale settale e cute del dorso del naso;
- mascellare → canto laterale dell'occhio, cute della guancia, superficie laterale del naso, muso, palato, mucosa del nasofaringe, denti e gengive mascellari;
- mandibolare → porzione mandibolare della faccia e cavità orale.

I rami oftalmico e mascellare decorrono in stretta prossimità del seno cavernoso, prima di abbandonare il cranio rispettivamente attraverso la fessura orbitale e il forame rotondo. Questi due rami hanno esclusivamente funzione sensitiva. Il ramo mandibolare fuoriesce dal cranio attraverso il forame ovale e possiede funzione sia motoria sia sensitiva.

La funzione motoria di NC V si determina valutando le dimensioni e la simmetria dei muscoli masticatori ed esaminando la resistenza mandibolare e mascellare all'apertura forzata della bocca.

La funzione sensitiva (sensibilità della faccia) può essere valutata individualmente esaminando i seguenti riflessi:

- riflesso corneale (ramo oftalmico);
- riflesso palpebrale (ramo oftalmico o mascellare, toccando rispettivamente il canto mediale o laterale dell'occhio);
- risposta alla stimolazione della mucosa nasale (ramo oftalmico);
- pizzicamento della cute della faccia con pinze emostatiche e osservazione dell'ammiccamento o contrazione della faccia ipsilaterale.

La risposta riflessa si distingue dalla risposta conscia mediante stimolazione della mucosa nasale: il soggetto normale ritrae la testa, mentre il soggetto con una malattia localizzata nel cervello anteriore può ammiccare o contrarre la faccia ma non manifesta una reazione conscia.

La riduzione e la perdita completa della sensibilità facciale si definiscono rispettivamente ipoestesia e anestesia facciale. Il coinvolgimento del ramo oftalmico di NC V può inoltre produrre una riduzione della secrezione lacrimale e una cheratite neurotrofica secondaria alla perdita di stimolazione afferente del riflesso lacrimale.

### *Diagnosi differenziali*

Una volta eseguito l'esame neurologico, è possibile stilare un elenco delle diagnosi differenziali (DD).

Per quanto riguarda le forme di neuropatie sensoriali che colpiscono le vie nocicettive, visto che queste causano parestesie che poi provocano l'automutilazione degli animali nella parte distale degli arti, le diagnosi differenziali comprendono le malattie dermatologiche, come le dermatiti batteriche, fungine o da parassiti o come la dermatite atopica. Su piedi e mani dell'animale colpito infatti sono spesso presenti ferite e ulcere che provocano dermatiti e croste emorragiche, arrivando in alcuni casi alla perdita di uno o più dita. A questi animali quindi spesso viene fatta anche una visita dermatologica, che è destinata ad escludere disordini dermatologici primari o dovuti ad altre cause diverse da quelle neurologiche. Inoltre,

va considerato come possibile anche un problema comportamentale di tipo ossessivo-compulsivo.

Le forme che colpiscono le vie propriocettive dando atassia, invece, vanno differenziate dalle patologie che interessano il midollo spinale. Infatti, animali che presentano atassia e deficit propriocettivi spesso vengono indirizzati all'esecuzione di una risonanza magnetica del midollo spinale per il sospetto di patologie spinali come ernie del disco, tumori, mieliti o altri disordini infiammatori, disturbi neurodegenerativi del midollo spinale. Vanno poi considerate tra le patologie degenerative anche alcune malattie d'accumulo lisosomiale (ad es. la malattia di Niemann-Pick di tipo A, NPA).

In caso di ganglioradicolite, che è una patologia infiammatoria su base autoimmune, possono essere considerate tra le diagnosi differenziali le patologie infiammatorie su base infettiva, come le meningo-mieliti ad eziologia virale, batterica o parassitaria.

Per quanto riguarda il dolore neuropatico, le diagnosi differenziali comprendono le neuropatie infiammatorie, come le neuriti da cause settiche, oppure le forme traumatiche, come per esempio l'avulsione delle radici spinali del plesso brachiale o le neuropatie traumatiche dello sciatico da morso di cinghiale (Cashmore et al., 2009). Vanno inoltre considerate le neuropatie da compressione o infiltrazione neoplastica, come ad esempio quelle legate alle neoplasie delle guaine dei nervi periferici (PNST).

### *Elettrodiagnostica*

I test elettrodiagnostici costituiscono un'estensione non invasiva dell'esame neurologico e confermano la natura periferica della malattia, ma richiedono anestesia generale e competenza tecnica. Fanno parte dei test elettrodiagnostici una serie di esami che permettono di caratterizzare più precisamente le patologie neuromuscolari. Quelli più importanti sono l'elettromiografia (EMG), gli studi di conduzione nervosa motoria e sensitiva, la stimolazione nervosa ripetitiva, le Onde F e il potenziale Cord dorsum. Di questi esami, gli studi di conduzione nervosa sensitiva e il potenziale Cord dorsum servono ad indagare la funzionalità delle fibre sensitive del SNP.

Le vie afferenti somatiche (sensitive) possono essere studiate mediante stimolazione dei nervi periferici. La valutazione del sistema afferente periferico si effettua mediante studio della conduzione nervosa sensitiva dei nervi sensitivi e misti, ottenendo le informazioni direttamente dai nervi (SNCS), e attraverso la rilevazione del Cord dorsum. Se la componente efferente (motoria) è normale, per valutare le fibre afferenti periferiche e in particolare le radici si può anche utilizzare il test della risposta riflessa dell'onda H (riflesso H).

Qualora dai risultati dell'esame neurologico ci sia il sospetto di un'alterazione delle vie sensitive periferiche, è indicato effettuare questi test per confermarne il sospetto e fare diagnosi di neuropatia sensoriale.

Lo studio di conduzione nervosa sensitiva (SNCS) permette una valutazione funzionale delle fibre sensitive nei nervi sensitivi (radiale superficiale laterale, peroneo superficiale, safeno) e misti (tibiale e ulnare) e per riconoscere il tipo di lesione (mielinica o assonale) e la sua localizzazione (pre- o post-gagliare).

L'esame si esegue applicando uno stimolo elettrico alla cute o alla branca di un nervo sensitivo e registrando i potenziali d'azione sensitivi (SNAP) in sede prossimale dallo stesso nervo. La stimolazione può avere intensità sopramassimale se l'animale è curarizzato, o altrimenti la massima possibile che non causi artefatti muscolari evidenti. La frequenza di stimolazione è di 3-10 Hz e la durata dello stimolo è di 0,2 ms. È inoltre necessario fare la media di 20-100 registrazioni consecutive (*averaging* del segnale) per distinguerlo dal disturbo elettrico casuale. La velocità di conduzione si ottiene calcolando il rapporto tra la distanza fra lo stimolo e la registrazione (in mm) e la latenza del SNAP (in ms), oppure il rapporto tra la distanza tra le registrazioni (in mm) e la differenza tra la latenza prossimale e la latenza distale (in ms).

In condizioni di normalità, ci si aspetta di rilevare una velocità di conduzione sensitiva maggiore rispetto a quella motoria. Inoltre, essa dovrebbe essere maggiore nei tratti prossimali e progressivamente minore nelle porzioni medio-distali. Nel cane, i valori medi normali sono di 75-85 m/s nella porzione prossimale e di 55-65 m/s nella porzione distale. La durata del potenziale d'azione nervoso sensitivo (SNAP) è proporzionale alla lunghezza del nervo (dispersione temporale fisiologica). L'ampiezza e l'area del SNAP invece possono avere grande variabilità. Il Cord dorsum è un evento puramente sensitivo registrato a livello midollare, nelle intumescenze lombosacrale e cervicotoracica. Il suo rilevamento è utilizzato

soprattutto per valutare le radici dorsali, le corna dorsali del midollo spinale e le porzioni prossimali delle fibre sensitive. Quindi, come gli SNCS, valuta la componente sensitiva dei nervi periferici (ulnare, radiale, tibiale, peroneo). Anche in questo caso si effettua su pazienti in anestesia generale, utilizzando una frequenza di stimolazione di 4 Hz e stimoli elettrici della durata di 0.2 ms. L'intensità di stimolazione è pari a 2-3 volte lo stimolo soglia per la comparsa di una flessione visibile del piede o della mano. Si fa l'averaging di 500-2000 registrazioni.

Il valore normale della latenza d'insorgenza (che è il tempo che intercorre tra lo stimolo e l'inizio del Cord dorsum) dipende dal nervo considerato e dalla lunghezza dell'arto dell'animale. La differenza tra latenza d'insorgenza e picco, invece, è normalmente di circa 3 ms nel cane, mentre il valore normale dell'ampiezza è molto variabile ed è inversamente proporzionale alla mole dell'animale.

Lo SNCS e l'esame del Cord dorsum permettono di distinguere tra danno mielinico e assonale. Nel caso di un danno mielinico, i risultati dello SNCS consistono in una riduzione della velocità di conduzione sensitiva, di SNAPs polifasici e di durata prolungata, mentre il Cord dorsum avrà una latenza d'insorgenza maggiore di quella attesa e una differenza di latenza tra insorgenza e picco prolungata. Nel caso di un danno assonale, invece, lo SNCS evidenzierà un SNAP di ampiezza diminuita, anche se questo è difficile da oggettivare perché i valori normali sono molto variabili. Inoltre, spesso i SNAP non sono distinguibili in presenza di un danno assonale. Anche il Cord dorsum avrà ampiezza ridotta, ma anche in questo caso i valori normali sono molto variabili. Quindi è più complicato dimostrare la presenza di un danno assonale.

Questi test sono utili anche per distinguere tra lesioni pregangliari e postgangliari. In presenza di una lesione postgangliare sia lo SNCS che il Cord dorsum saranno alterati, mentre in una pregangliare lo SNCS sarà normale e il Cord dorsum sarà alterato.

In presenza di una neuropatia sensoriale, l'esame elettromiografico (EMG) può mostrare la presenza di attività spontanea patologica lieve. Le alterazioni più significative riguardano lo SNCS e il Cord dorsum. Ci si può aspettare infatti una riduzione della velocità di conduzione sensitiva (Granger, 2011; Hamzianpour et al., 2015) e/o la riduzione di ampiezza o l'assenza del SNAP (Duncan e Griffiths, 1982; Vermeersch et al., 2005; Gutierrez-Quintana et al., 2021). La valutazione del Cord dorsum è utile e importante perché talvolta lo si riesce a registrare anche quando

gli SNCS non sono registrabili. Le alterazioni del Cord dorsum che si riscontrano sono, anche in questo caso, la riduzione della sua ampiezza e un aumento della latenza (quindi un rallentamento della velocità di conduzione).

Le neuropatie sensoriali riguardano principalmente le vie sensitive, però quelle puramente sensoriali sono molto rare. Nella pratica clinica infatti in molti casi anche le vie motorie sono in parte colpite, quindi le alterazioni elettrodiagnostiche possono riguardare anche la conduzione nervosa motoria. In particolare, la velocità di conduzione nervosa motoria può mostrarsi ridotta, possono esserci alterazioni di area e ampiezza del CMAP, oppure quest'ultimo può essere caratterizzato da polifasia e dispersione temporale (la quale si mostra con la desincronizzazione delle fibre nervose) in caso di danno mielinico. Inoltre, possono mostrarsi alterate le onde F e, in particolare, la latenza minima può risultare aumentata, la F ratio aumentata o ridotta a seconda che il danno sia maggiore a livello di radici spinali o porzione prossimale del nervo, o che sia maggiore a livello di porzione distale del nervo; inoltre, la persistenza delle onde F può mostrarsi ridotta e la velocità di conduzione delle onde F può risultare ridotta.

Un aspetto importante da considerare è poi che lo studio della conduzione nervosa sensitiva valuta soprattutto le fibre propriocettive (di grande diametro, mielinizzate, di tipo  $A\alpha$  e  $A\beta$ ), e molto meno quelle nocicettive (di piccolo diametro, amieliniche, di tipo  $A\delta$  e C). Quindi, quando è presente una neuropatia sensoriale che colpisce le vie della propriocezione (e l'animale solitamente presenta atassia e deficit propriocettivi), spesso la conduzione nervosa sensitiva appare molto alterata, con ampiezze ridotte fino ad essere nulle o quasi. Quando invece il disturbo è a carico delle vie della nocicezione (nel caso ad esempio della sindrome da mutilazione acrale e analgesia, senza quindi particolari deficit propriocettivi) la conduzione nervosa sensitiva può mostrarsi quasi normale e con alterazioni limitate. In questi casi spesso il Cord dorsum è ritardato (quindi è rilevato un rallentamento della conduzione nervosa) e l'ampiezza del SNAP può essere leggermente diminuita, ma in misura minore rispetto a quando sono coinvolte le vie propriocettive.

### *Biopsie*

Prelevare campioni di tessuto per definire una diagnosi è una valida metodica diagnostica. Tuttavia, occorre anche ricordare che il primo dovere del clinico è di

nuocere il meno possibile al paziente, durante il processo di valutazione diagnostica. Per questo è importante che il clinico conosca quali sono le parti del sistema nervoso e muscolare che possono essere sottoposte a esame bioptico con sicurezza. La biopsia, se non fornisce una diagnosi definitiva, può tuttavia indicare la natura del processo patologico in atto.

L'identificazione di quest'ultimo può non specificarne l'eziologia, ma comprendere la natura della malattia può essere d'aiuto nella scelta della terapia e nell'emissione della prognosi. È importante che qualsiasi alterazione osservata dal patologo sia interpretata alla luce di tutte le altre informazioni concernenti il paziente, al fine di raffinare la diagnosi.

Dal momento che le indagini elettrodiagnostiche richiedono l'anestesia generale dell'animale, spesso queste vengono combinate con le biopsie per svolgere il tutto in un'unica seduta, e la qualità dei tessuti da prelevare viene scelta anche in base ai risultati dell'elettrodiagnostica. In particolare, ciò che può essere bioptato al fine di diagnosticare una neuropatia sensoriale sono nervi (e rispettivi muscoli), gangli (spinali o autonomi) e cute.

Nel caso dei nervi, la scelta del nervo da bioptare deve tenere in considerazione dell'agevolezza dell'accesso chirurgico, dell'assenza di disfunzioni successive alla biopsia, della conoscenza delle caratteristiche normali del nervo considerato e del muscolo associato se si effettua una biopsia nervosa/muscolare combinata, che sono la base per l'interpretazione.

Il nervo peroneo comune, ad esempio, è un nervo periferico i cui aspetti morfologici ed elettrofisiologici sono definiti, ed è accompagnato da un muscolo ben caratterizzato, cioè il muscolo tibiale craniale. Esso ha il vantaggio di essere facilmente identificabile e accessibile. Tuttavia, come la maggior parte dei nervi periferici, è un nervo misto. La disponibilità di nervi principalmente sensitivi è limitata; tra questi, solitamente si prelevano il nervo cutaneo caudale dell'avambraccio per l'arto anteriore e il nervo cutaneo caudale della sura per l'arto posteriore. Solitamente, si evita di effettuare la biopsia di strutture nervose esposte a un elevato rischio di disfunzione successiva (per esempio, nervi cranici). La biopsia del tessuto nervoso periferico prossimale, delle radici nervose dorsali e dei gangli spinali è possibile ma richiede un'importante dissezione chirurgica e l'esperienza nell'identificazione del tessuto di rilevanza istopatologica. Il tessuto nervoso può inoltre essere reperito nelle biopsie di tessuto muscolare e può essere

utile nella valutazione dei rami nervosi distali e delle conseguenze secondarie sulla morfologia muscolare.

I nervi periferici devono essere visualizzati mediante un approccio a cielo aperto. Nella maggior parte dei casi, la biopsia nervosa si effettua incidendo il nervo per circa un terzo della sua larghezza e asportando fascicoli nervosi della lunghezza di circa 1 centimetro, facendo attenzione a non recidere il nervo completamente. Il campione deve essere maneggiato con cautela, manipolandone soltanto le estremità, al fine di preservare una zona priva di possibili artefatti; ciò si può ottenere applicando dei sottili fili di sutura a ciascuna estremità. Le branche terminali dei nervi sensitivi, invece, possono essere rimosse completamente.

I campioni inclusi in paraffina vengono esaminati utilizzando le colorazioni convenzionali per evidenziare le strutture tissutali e le componenti cellulari. L'esame istopatologico tradizionale può stabilire la densità assonale e le condizioni della mielina. I campioni inclusi in resina sono più adeguati per l'esame della struttura della mielina, mediante microscopia sia ottica sia elettronica.

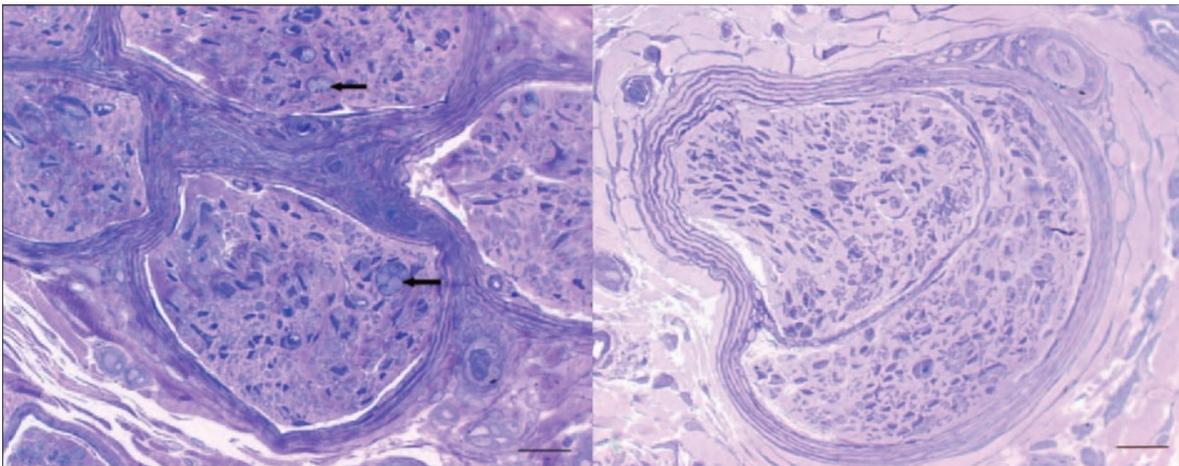
### *Esame istopatologico*

I principali aspetti di interesse nella valutazione di un nervo periferico sono: numero delle fibre, struttura e densità dell'assone, spessore e integrità della guaina mielinica, popolazione delle cellule di Schwann (condizioni e numero), tessuti di sostegno (vasi ematici e guaine fibrose), evidenza di infiltrati (con distribuzione e natura delle cellule), popolazione neuronale (che è rilevante solo nelle biopsie dei gangli).

In caso di neuropatia sensoriale, l'esame istopatologico del nervo oppure della radice dorsale spinale mostrerà probabilmente degenerazione di una o più delle componenti delle fibre nervose sensitive e contemporanea normalità delle fibre motorie. Questa degenerazione può essere di vario grado e può riguardare in modo diverso le fibre mielinizzate e quelle non mielinizzate, interessando selettivamente le une o le altre o entrambe. Allo stesso modo, può interessare le fibre sulla base del loro calibro. Inoltre, può coinvolgere l'assone o la mielina o entrambi.

Nelle sezioni trasversali del nervo si può, in generale, riscontrare la diminuzione del numero di fibre (mielinizzate o non, o entrambe) (figg. 8, 9). Questa può essere accompagnata da gruppi di fibre rigeneranti.

Le alterazioni rilevabili nell'assone variano dalla presenza di atrofia, passando per la degenerazione, fino alla perdita completa. Segni di degenerazione sono la presenza negli assoni di accumuli di organelli, come i mitocondri e il reticolo assoplasmatico o altri raggruppamenti di membrane, e di glicogeno. In questo caso si nota una maggiore densità dell'assoplasma. Gli assoni possono essere di dimensioni normali con una maggiore densità di assoplasma, oppure anche grossolanamente rigonfi con accumuli di organelli. Infatti, la distrofia assonale può essere caratterizzata da una tumefazione dell'assone (rigonfiamento) definita "formazione sferoide", con perdita secondaria della mielina nella zona di rigonfiamento. Gli sferoidi contengono accumuli di componenti cellulari la cui natura può essere confermata dall'esame ultrastrutturale. La disfunzione assonale può anche essere accompagnata dalla formazione di grossi ovoidi o sfere di mielina (fig. 8) con segni di ri-mielinizzazione se l'assone sopravvive. Si può osservare l'accumulo di lipidi nei macrofagi locali.



*Figura 8. A sinistra: sezione di nervo radiale superficiale laterale di una femmina di Border Collie di 5 mesi con neuropatia sensori-motoria. Si noti che i fasci nervosi hanno una marcata perdita di fibre nervose. Gli ovoidi mielinici (freccette) sono indicativi di una precedente degenerazione assonale. Colorazione con blu di toluidina. A destra: sezione di nervo peroneo dello stesso cane. Analogamente ai risultati nel campione di nervo sensoriale, vi è una marcata perdita di fibre nervose. È presente fibrosi endoneurale e rimangono solo cellule di Schwann sparse e fibroblasti. Colorazione con blu di toluidina. (Harkin et al., 2005)*

Nelle radici dorsali la perdita neuronale può essere associata a vacuolizzazione del tessuto nervoso (spongiosi) e a proliferazione delle cellule della glia (gliosi) (Chrisman et al., 1999).

Quando un assone subisce un danno, la porzione distale va incontro a una sequenza di eventi degenerativi cellulari con scomparsa dell'assone e della mielina. Questo processo è chiamato degenerazione walleriana. Spesso infatti la perdita di fibre è riscontrata in modo predominante distalmente, specialmente nei nervi sensoriali degli arti posteriori.

Per quanto riguarda le alterazioni della mielina, questa può essere più sottile o più spessa del normale, mostrare segni di rigenerazione oppure essere assente. Se danneggiata, può presentarsi frammentata e disgregata. Un segno di rigenerazione è il rilevamento dei cosiddetti "bulbi di cipolla", indicativi di precedente demielinizzazione e rimielinizzazione. All'interno dei fasci nervosi possono poi essere notate le bande di Büngner, che rivelano una proliferazione più o meno marcata di cellule di Schwann tra i neuroni. Si possono inoltre riscontrare guaine mieliniche vacuolate (ellissoidi mielinici). Un segno di demielinizzazione è la presenza di detriti di mielina nel citoplasma delle cellule di Schwann.

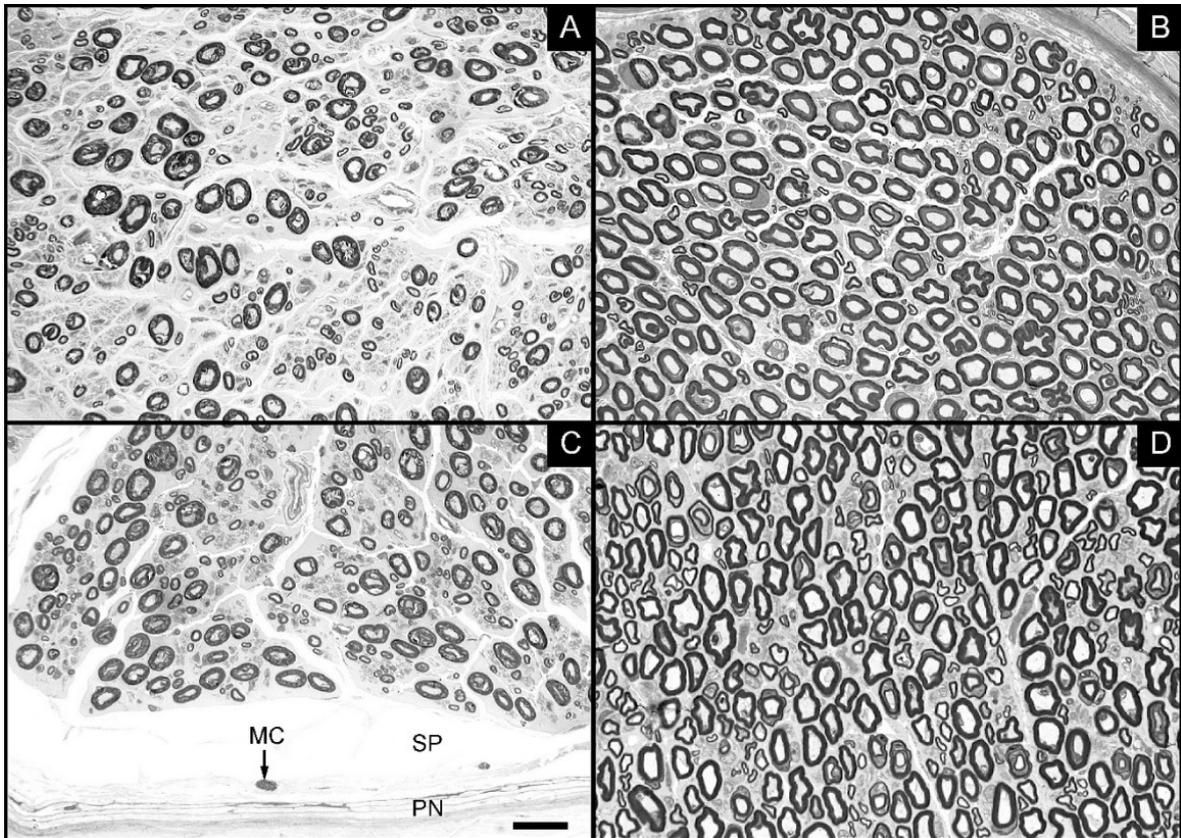
La demielinizzazione primaria, comunque, lascia l'assone intatto. La degenerazione assonale, invece, può dare demielinizzazione secondaria.

Anche i tessuti di sostegno dei nervi (meningi delle radici nervose prossimali, collagene peri/epi/endoneurale, vasi ematici) possono riflettere una condizione patologica. L'alterazione più frequente è l'ipertrofia di queste strutture. L'ipertrofia può riflettere la durata del processo oppure essere secondaria a un infiltrato.

Infine, l'osservazione della presenza, distribuzione e natura di un infiltrato è un dato importante nella comprensione del processo patologico in atto.

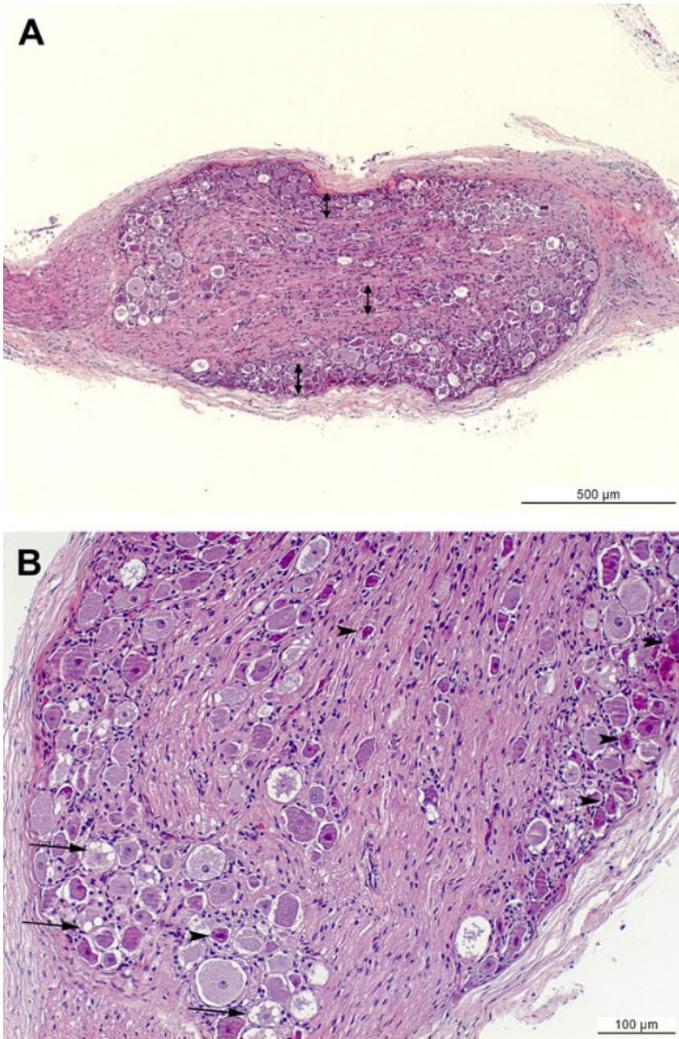
L'esame istopatologico del ganglio spinale, invece, può evidenziare una diminuzione del numero di corpi neuronali. Anche questi ultimi possono essere più o meno interessati in base alle loro dimensioni: a volte sono diminuiti i grandi neuroni (Chrisman et al., 1999), altre volte quelli più piccoli, che sono quelli classicamente associati alla nocicezione. Sono stati poi descritti dei casi di soggetti con deficit nocicettivi nei quali si è riscontrato un aumento numerico dei piccoli corpi cellulari in gangli con popolazioni neuronali totali ridotte (Cummings et al., 1983). Si è pensato

che questo aumento paradossale di piccoli corpi cellulari potesse riflettere un'atrofia neuronale più generalizzata o un difetto nella crescita dei neuroni sensoriali.



*Figura 9. Sezioni semisottili del nervo peroneo comune (A) e del nervo radiale superficiale (C) in un cane con neuropatia atassica sensoriale rispetto al tessuto di controllo (B: nervo peroneo comune; D: nervo radiale superficiale). Il nervo peroneo comune mostra una moderata riduzione (25-50%) della densità delle fibre nervose mielinizzate accompagnata da una lieve proliferazione del tessuto connettivo endoneurale (A). Anche la densità delle fibre nervose nel nervo radiale superficiale è leggermente (-25%) ridotta (C). Inoltre, lo spazio sottoperineurale (SP) appare ingrandito ed è riempito da un fluido mucoide. In entrambi i campioni di nervi la frequenza dei mastociti perineurali, subperineurali ed endoneurali (MC) è lievemente aumentata. Si noti l'assenza di caratteristiche demielinizzanti. Colorazione: azur II - blu di metilene - safranina. (Hultin Jäderlund et al., 2007)*

Segno di degenerazione neuronale è inoltre la presenza di corpi cellulari cromatolitici o vacuolati oppure dei noduli di Nageotte, esito di una proliferazione delle cellule satelliti dovuta ad una precedente perdita di cellule neuronali. I corpi cellulari in degenerazione possono mostrarsi rimpiccioliti, eosinofili e con nuclei picnotici. (Chrisman et al., 1999)



*Figura 10. Sopra: ganglio spinale lombosacrale con forma ellissoidale e numero ridotto di neuroni disposti in mantelli più sottili (freccie a due punte). EE. Sotto: Particolare dell'immagine soprastante che mostra numerosi neuroni sensoriali con citoplasma eosinofilo rimpicciolito e nuclei picnotici (punte di freccia). Altri neuroni mostrano microvacuolizzazione del pericaryon (freccie). EE. (Bardagí et al., 2011)*

In caso di ganglioradicolite, le alterazioni sono rilevabili a livello di gangli spinali (sensoriali), di radici dorsali e di nervi periferici sensoriali e misti e includono infiammazione non suppurativa e degenerazione e perdita di neuroni. Gli infiltrati interstiziali perivascolari e perineuronali sono diffusi o focali, prevalentemente fatti di linfociti, macrofagi e plasmacellule (mononucleari), presenti in proporzione diversa a seconda dei casi. Nei casi riportati in letteratura, però, l'infiltrato infiammatorio è quasi sempre dominato dai linfociti, che sono in stretta associazione con i neuroni degenerati. L'infiltrazione può essere anche intramielinica. A volte l'infiammazione si mostra

più grave nella periferia del ganglio (Porter et al., 2002). In qualche caso, sono state riportate perdite di mielina e proliferazione di piccole cellule fusate nei gangli e nelle radici dorsali (Funamoto et al., 2007).

Anche in caso di ganglioradicolite sono comuni la degenerazione e la perdita dei neuroni nei gangli e degli assoni sensoriali primari (fig. 10).

Le cellule satellite attorno ai corpi cellulari degenerati e necrotici possono mostrarsi invase e spostate da linfociti e macrofagi, oppure essere proliferate.

In presenza di disturbi sensoriali primari, l'istomorfologia delle radici spinali ventrali e delle componenti motorie del nervo è normale. Allo stesso modo, il muscolo innervato dal nervo interessato dal disturbo è istologicamente normale.

Hamzianpour et al. nel 2015 descrivono un caso di ganglioradicolite in un cane i cui risultati istopatologici differivano da quelli precedentemente riportati in letteratura, sebbene la presentazione clinica fosse simile e coerente con questa diagnosi. Infatti, l'infiammazione mononucleare dei gangli craniospinali e delle radici nervose dorsali, considerata un segno distintivo istopatologico nei cani con ganglioradicolite, non era presente nel cane in questione, nonostante fosse comunque evidente la diminuzione delle cellule neuronali nei gangli. Per spiegare questa differenza, sono state ipotizzate due possibilità: la prima parte dalla considerazione che, rispetto alla maggior parte dei casi riportati, questo cane aveva avuto una durata eccezionalmente lunga dei segni clinici prima dell'esecuzione degli esami ultrastrutturali. Quindi, l'infiammazione potrebbe essere presente solo negli stadi più acuti della patologia, che successivamente regredisce nei suoi stadi cronici. Questo può comportare una diminuzione del numero di corpi cellulari neuronali senza un infiltrato infiammatorio. È riportato un altro caso di neuropatia sensoriale in un cane con una durata relativamente lunga dei segni clinici prima dell'esecuzione degli esami istologici, e anche in questo caso l'infiltrazione mononucleare dei gangli spinali e delle radici nervose dorsali era quasi inesistente (Wouda et al., 1983). La seconda possibilità si basa sul fatto che la perdita di cellule neuronali senza infiammazione è un segno distintivo delle condizioni neurodegenerative. Pertanto, questo caso potrebbe rappresentare una nuova condizione neurodegenerativa che colpisce selettivamente alcune parti del sistema nervoso sensoriale.

### *Biopsia cutanea*

Le biopsie cutanee possono essere utilizzate per esaminare la struttura delle fibre nervose intraepidermiche (sia mielinizzate che non mielinizzate). L'uso di biopsie cutanee per diagnosticare, classificare e studiare le neuropatie è un approccio promettente per i pazienti veterinari grazie al suo carattere non invasivo (de Medeiros et al., 2009). Negli esseri umani, le biopsie cutanee sono state utilizzate dal 1989 per diagnosticare le neuropatie (Levy et al., 1989). Recentemente sono

stati descritti cambiamenti patologici negli esseri umani con malattia CMT demielinizzante (Saporta et al., 2009) e sono disponibili dati normali da 10 Beagle sani, convalidando così la tecnica anche per i cani (de Medeiros et al., 2009).

Le biopsie cutanee sono state poi eseguite sui piedi mutilati di alcuni cani e l'esame istopatologico ha rivelato dermatite ulcerosa cronica coerente con l'automutilazione (Paradis et al., 2005).

### *Test genetico*

Nel caso di sospetto di una neuropatia sensoriale su base ereditaria, può essere utile effettuare il test genetico. Come visto, ad oggi nel cane sono state individuate quattro mutazioni causa di neuropatia sensoriale: a livello dei geni FAM134B, RETREG1, GDNF e SCN9A.

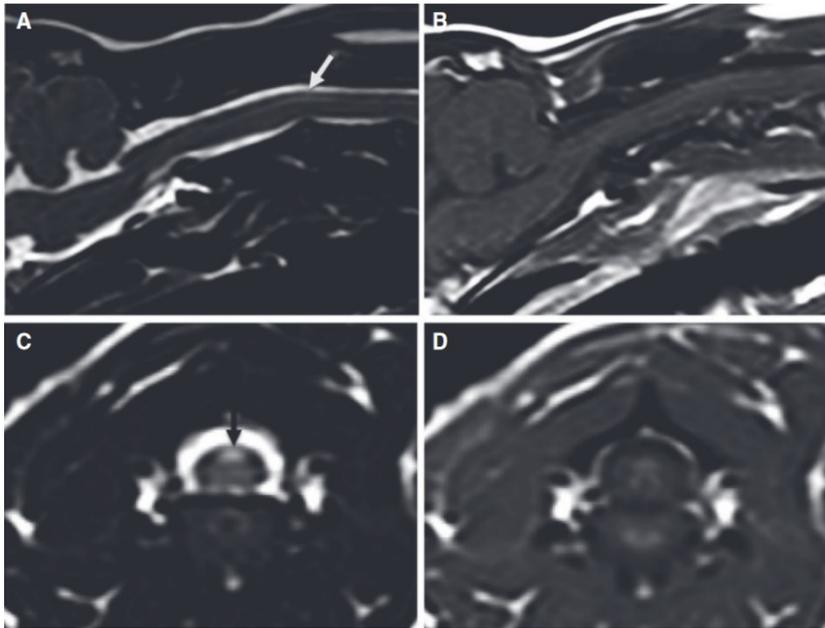
### *Risonanza magnetica*

Le principali e più comunemente usate procedure di diagnostica per immagini che indagano il tessuto nervoso sono la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM). In particolare, quest'ultima permette di osservare con più precisione e nitidezza le strutture del sistema nervoso.

Per quanto riguarda la diagnosi delle neuropatie sensoriali nel cane, in letteratura è presente un solo studio che riporta i risultati della risonanza magnetica utilizzata per le indagini diagnostiche in un soggetto con ganglioradicolite (Hamzianpour et al., 2015).

In tale studio la risonanza magnetica del midollo spinale cervicale evidenziava, nelle immagini pesate in T2, un segnale intraparenchimale lineare iperintenso in corrispondenza del funicolo dorsale (fig. 11). In una successiva indagine eseguita a distanza di quindici mesi, il risultato precedente era confermato, ed è stata poi rilevata un'iperintensità, sempre nelle immagini pesate in T2, che delineava bilateralmente i peduncoli cerebellari caudali e la sostanza bianca cerebellare. Era inoltre evidente l'atrofia corticale cerebrale. Questi risultati erano compatibili con la progressione della presunta neuropatia sensoriale precedentemente diagnosticata.

La progressione delle lesioni con il coinvolgimento dei peduncoli cerebellari caudali può essere spiegata considerando l'anatomia specifica delle vie propriocettive



*Figura 11. RM alla presentazione clinica iniziale. A: L'immagine medio-sagittale pesata in T2 del midollo spinale cervicale craniale rivela un'iperintensità lineare nel funicolo dorsale (freccia bianca). C: L'immagine pesata in T2 trasversale a livello di C2-C3 rivela l'iperintensità del funicolo dorsale (freccia nera). B e D: Immagini medio-sagittali (B) e trasversali (D) pesate in T1 eseguite allo stesso livello di (A) e (C), rispettivamente. (Hamzianpour et al., 2015)*

generali e il concetto di degenerazione transsinaptica (de Lahunta et al., 2020). I neuroni formano reti interconnesse, per cui i terminali degli assoni di un neurone creano sinapsi con altri neuroni. Quando un neurone degenera, degenerano anche i contatti sinaptici afferenti ed efferenti.

Questo processo è comunemente indicato come degenerazione transsinaptica (Vandeveldt et al., 2012). Considerando questo concetto neuropatologico e l'anatomia dei sistemi sensoriali, l'iperintensità nei peduncoli cerebellari caudali può rappresentare una degenerazione transsinaptica causata dalla progressione del processo patologico.

La risonanza magnetica è stata utilizzata nelle persone con neuropatie sensoriali per la diagnosi e la valutazione della gravità clinica (Mori et al., 2001). Analogamente al caso descritto da Hamzianpour et al., anche i risultati della risonanza magnetica nelle persone con neuropatie sensoriali sono caratterizzati da un'iperintensità intraparenchimale lineare nelle immagini pesate in T2 che delinea il funicolo dorsale del midollo spinale cervicale (Lauria et al., 2000; Mori et al., 2001). Queste anomalie delle colonne dorsali del midollo spinale erano associate a una lesione primaria situata nei gangli spinali e nelle radici nervose dorsali in un caso descritto da Mori et al.. La distribuzione dei risultati della risonanza magnetica nel caso riportato del cane corrispondeva ai risultati istopatologici nel cane e nei casi

precedentemente riportati di cani con neuropatie sensoriali (Wouda et al., 1983; Chrisman et al., 1999; Cummings et al., 1983; Funamoto et al., 2007; Steiss et al., 1987). Un reperto anatomo-patologico coerente nei cani con neuropatie sensoriali è una decolorazione a forma di V a livello di funicolo dorsale del midollo spinale cervicale.

La risonanza magnetica può inoltre essere utile per indagare le cause del dolore neuropatico.

### *Esame del liquor*

Il liquido cefalorachidiano, o liquor (CSF), è un ultrafiltrato del plasma prodotto principalmente dai plessi coroidei del sistema ventricolare. La sua analisi è un'indagine diagnostica ausiliaria indicata nei pazienti con segni neurologici riferibili al sistema nervoso centrale, e può essere utilizzato per escludere altre patologie di ordine infiammatorio come le meningiti, neoplasie, malattie demielinizzanti o autoimmuni, malattie neurodegenerative.

### *Esame citologico ed esame colturale*

L'esame citologico e l'esame colturale vengono utilizzati per la rilevazione di infezioni batteriche o fungine, o eventualmente neoplasie, a livello delle lesioni da auto-mutilazione. Spesso, infatti, sono presenti sovra-infezioni secondarie alle ferite e ulcere presenti nella parte distale degli arti dell'animale. (Paradis et al., 2005)

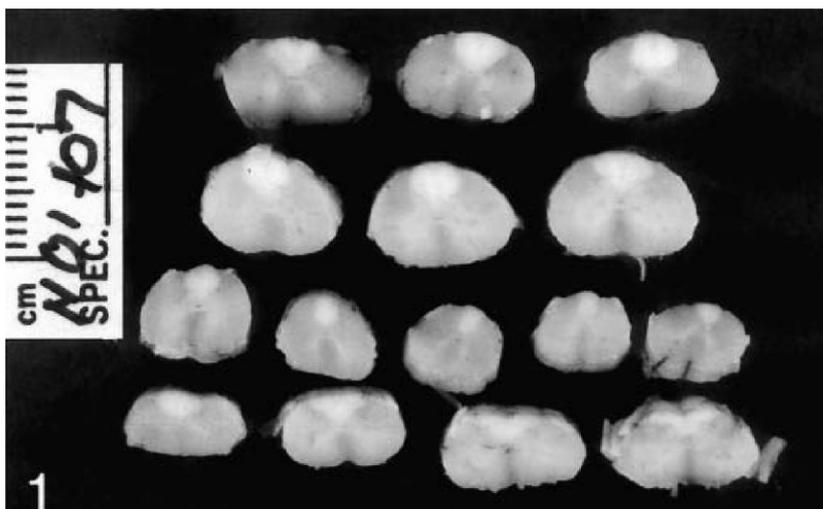
### *Necropsia*

La diagnosi delle neuropatie sensoriali è possibile durante la vita dell'animale, ma un'ulteriore conferma si ha con l'esame post-mortem, che in passato è stato fondamentale per lo studio e la conoscenza di queste patologie.

Gran parte dei tessuti nervosi di interesse in queste malattie possono essere esaminati anche intra-vitam con l'esecuzione di biopsie e analisi istopatologiche.

Ulteriori informazioni possono essere raccolte attraverso l'esame dell'encefalo, del midollo spinale, dei gangli spinali e autonomi (compresi il ganglio del trigemino, il ganglio cervicotoracico, il ganglio cervicale craniale, i gangli del nervo vago, i gangli sottomucosi e mienterici), presi e considerati nella loro interezza, e di tutti i nervi.

L'esame del tronco encefalico può rivelare alterazioni a livello di nucleo cuneato laterale, nucleo gracile e nucleo cuneato mediale, come ad esempio una perdita di mielina. L'esame del cervello invece solitamente è normale. Solo in un caso di ganglioradicolite è stata segnalata atrofia cerebrocorticale con lieve ingrossamento dei ventricoli laterali (Hamzianpour et al., 2015). L'esame del cervelletto può mostrare alterazioni a livello di sostanza bianca e perdita di cellule neuronali nei nuclei cerebellari (Hamzianpour et al., 2015).



*Figura 12. Midollo spinale di cane. La degenerazione walleriana è presente nei funicoli dorsali per tutta la lunghezza del midollo spinale, determinando una zona biancastra ben delimitata e visibile in sezione. (Porter et al., 2002)*

L'esame del midollo spinale può rivelare alterazioni macroscopiche e microscopiche. Quelle macroscopiche consistono in una colorazione bianca a forma di "V", visibile nelle sezioni trasversali del

midollo spinale e corrispondente ai funicoli dorsali (fig. 12), che può essere più evidente a livello lombare e cervicale (Chrisman et al., 1999). Le lesioni microscopiche invece includono, sempre a livello di fascicolo dorsale o dorsolaterale - e in particolar modo del fascicolo gracile e cuneato – ridotta densità delle fibre e degenerazione assonale con possibile formazione sferoide nel suo decorso (Hultin Jäderlund et al., 2007; Cummings et al., 1983; Funamoto et al., 2007; Duncan e Griffiths, 1982) e diffusa perdita di assoni anche grave e loro frammentazione, diffusa perdita di mielina, con guaine mieliniche contratte e atrofia assonale (Hamzianpour et al., 2015) e con ellissoidi mielinici (Porter et al., 2002), vacuolizzazione diffusa, caratteristica della degenerazione walleriana, con demielinizzazione (Paradis et al., 2005).

L'esame dei gangli spinali nella loro interezza permette di valutare le loro dimensioni che in caso di ganglioradicolite solitamente sono ridotte, ed essi possono avere

forma ellittica (Paradis et al., 2005). In un caso di ganglioradicolite in un cane alcuni gangli spinali si presentavano leggermente aumentati di dimensioni (Porter et al., 2002). Per quanto riguarda i gangli autonomi, spesso presentano alterazioni simili a quelle già descritte. È stata osservata ganglionite mienterica esofagea e gastrica (Cummings et al., 1983; Porter et al., 2002). All'esame istopatologico, il numero dei corpi cellulari può essere ridotto e può essere presente infiltrazione mononucleare. L'esame dei nervi può poi evidenziare, oltre alle alterazioni dei gangli autonomi, una perdita dei neuroni afferenti primari autonomi in presenza solitamente di segni clinici di disfunzioni autonome (Cummings et al., 1983).

All'esame necroscopico si possono osservare infine le ferite e ulcere da automutilazione e l'eventuale mancanza di uno o più dita. Comunque, nelle neuropatie sensoriali, a parte la dermatite ulcerosa, le lesioni sono tipicamente limitate al tessuto nervoso.

### *Immunoistochimica*

In letteratura sono presenti studi immunoistochimici per la valutazione dell'infiltrato infiammatorio in caso di ganglioradicolite e lo studio della patogenesi delle neuropatie sensoriali.

Porter et al. nel 2002 hanno dimostrato che in un cane con ganglioradicolite le cellule infiltranti erano principalmente linfociti T e che le immunoglobuline non erano presenti sulle membrane cellulari dei neuroni colpiti. La maggior parte delle cellule infiammatorie all'interno dei gangli colpiti erano fortemente positive per CD3 tramite immunoistochimica e sono state interpretate come linfociti T. Le cellule BLA36 e CD18 positive sparse all'interno dei gangli sono state interpretate come cellule dendritiche. Rare cellule mononucleate nei gangli si sono colorate positivamente con CD79 e CD45RA, coerenti con i linfociti B. Alcuni leucociti intralesionali, presumibilmente plasmacellule, erano fortemente fluorescenti con IgG, IgM e IgA. La colorazione immunoistochimica per IgG, IgM, IgA e C3 era negativa, supportando l'idea che il meccanismo autoimmune fosse indipendente dall'anticorpo. La patogenesi della ganglioradicolite nel cane rimane incerta, ma i risultati in questo caso supportano un meccanismo cellulo-mediato.

Anche Funamoto et al. nel 2007 hanno rilevato la presenza di cellule CD3-positive nelle radici dorsali di un cane e di molte cellule positive per CD3 e per MHC di classe II nei gangli spinali di un altro cane.

Hamzianpour et al. invece nel 2015 hanno osservato, in un cane con ganglioradicolite, che l'immunoistochimica per CD3 e CD79A dei gangli spinali era in gran parte negativa, indicando che la popolazione di cellule rotonde che era stata osservata all'esame microscopico era rappresentata più probabilmente da cellule satellite perineurali con solo rari linfociti T (cellule CD3-positive).

## Capitolo 6: Terapia

Le neuropatie sensoriali sono patologie per le quali non esiste una cura risolutiva e che impedisca la progressione delle lesioni e dei sintomi.

### *Forme ereditarie*

Per quanto riguarda le forme ereditarie che colpiscono le vie nocicettive, il trattamento si basa sulla prevenzione di lesioni e automutilazioni attraverso l'uso di bendaggi, medicazioni e tutori che coprano mani e piedi dell'animale e del collare di Elisabetta (Paradis et al., 2005; Coates e O'Brien, 2004). Le medicazioni giornaliere delle ferite possono essere costituite da bende con sulfadiazina d'argento topica (Paradis et al., 2005) o con iodio-povidone (Leonard et al., 2022). Leonard et al. nel 2022 hanno riportato un caso in cui per le medicazioni è stata usata una crema contenente lidocaina e prilocaina associata a pregabalin per via sistemica, che però non hanno avuto alcun effetto sulla prevenzione della formazione di nuove lesioni. Nel caso in cui siano presenti sovrainfezioni secondarie delle ferite vanno somministrati antibiotici per via sistemica come cefalexina, sulfametossazolo-trimetoprim, enrofloxacin (Paradis et al., 2005).

Nel caso dei tredici French spaniel riportati da Paradis et al., quando la prevenzione dell'ulteriore mutilazione avveniva correttamente, le lesioni richiedevano due-quattro mesi per guarire. Alcuni cani sviluppavano diverse nuove ulcere autotraumatiche quando lasciati incustoditi. Sembrava che queste fossero legate ad altri fattori potenzialmente scatenanti come stress e nervosismo, la presenza di superfici dure (ad esempio il cemento) o la tendenza a scavare attraverso la porta del kennel con le mani insensibili al dolore. In ogni caso comunque, nonostante la stretta sorveglianza, l'uso quasi costante di contenzione meccanica e gli sforzi per limitare i traumi ai piedi (superficie morbida, esercizio limitato), i cani hanno quasi sempre avuto recidive. Nella migliore delle ipotesi passavano solo pochi mesi senza nuove lesioni. La gestione dei cani affetti era difficile, dispendiosa in termini di tempo, costosa e frustrante, e alla fine sette dei tredici cani sono stati soppressi su richiesta del proprietario. I restanti, sopravvissuti fino all'età adulta, in genere hanno continuato a tentare di mutilare i loro piedi ogni volta che i dispositivi di contenzione

venivano rimossi. Solo in due cani la tendenza alla mutilazione si è attenuata nel tempo fino a quasi scomparire.

Anche Bardagí et al. descrivono il caso di un pinscher nano in cui ad un anno dalla diagnosi è stata richiesta l'eutanasia per l'impossibilità di mantenere l'animale senza bendaggi e collare elisabettiano. I tentativi di trattamento che erano stati fatti comprendevano diversi cicli di antibiotici e corticosteroidi e un ciclo di clomipramina, che è un antidepressivo triciclico. Questi trattamenti non avevano impedito la mutilazione degli arti posteriori e non hanno migliorato in alcun modo le condizioni cliniche.

In questi soggetti quindi spesso la prognosi è infausta a causa della cattiva qualità della vita del cane.

Nel caso descritto da Leonard et al. nel 2022, oclacitinib (Apoquel®, Zoetis), che normalmente viene usato per il trattamento del prurito (Gonzales et al., 2014), è stato utilizzato per il trattamento sintomatico dell'automutilazione in un Border collie con neuropatia sensoriale e autonoma per una mutazione nel gene FAM134B. Grazie all'utilizzo del farmaco è stato rapidamente osservato un buon controllo dell'automutilazione con un miglioramento della qualità della vita per cinque mesi: il cane era a suo agio e non si leccava né si mordeva le estremità (fig. 13). È stata



*Figura 13. A sinistra: gravi deficit propriocettivi con knuckling e iperestensione dell'articolazione tarsale in un Border collie. A destra: assenza di automutilazione e miglioramento delle lesioni delle dita con somministrazione di oclacitinib. (Leonard et al., 2022)*

però osservata la progressione dei segni neurologici con gravi deficit propriocettivi, atassia, atrofia muscolare e incontinenza urinaria/fecale, che hanno portato comunque a scegliere per l'eutanasia. A causa della mancanza di effetto di oclacitinib

sulla progressione della malattia, che colpisce la propriocezione, la nocicezione e i sistemi autonomi, l'uso di oclacitinib è quindi limitato al miglioramento della qualità della vita.

Poiché non esiste una cura per la sindrome da mutilazione acrale e analgesia, gli sforzi di allevatori, veterinari e ricercatori devono essere diretti verso la prevenzione. In assenza del test genetico dell'animale portatore, la raccomandazione per prevenire il ripetersi di una malattia recessiva è quella di rimuovere gli animali affetti e i loro genitori dal programma di allevamento. Anche l'allevamento dei fratelli dovrebbe essere scoraggiato.

Nelle forme genetiche che colpiscono le vie propriocettive, invece, può essere utile la fisioterapia. È molto raro infatti che i soggetti colpiti abbiano disturbi puramente sensoriali, spesso i deficit sono sensori-motori e in questo caso la fisioterapia può aiutare a migliorare la capacità di movimento.

### *Dolore neuropatico*

Per il trattamento del dolore neuropatico possono essere usati il farmaco antiepilettico gabapentin o l'antidepressivo tricyclico amitriptilina. Questi due farmaci sono il cardine del trattamento del dolore neuropatico negli esseri umani (Woolf e Mannion, 1999).

Cashmore et al. nel 2009 hanno riportato i risultati dell'impiego di uno o dell'altro farmaco in tre cani con dolore neuropatico, e in tutti e tre si è ottenuto un notevole miglioramento o la completa risoluzione dei segni clinici. Nel primo caso è stato provato un trattamento con carprofen (farmaco anti-infiammatorio non steroideo) che non ha dato alcun miglioramento. È stata fatta una prova anche con amitriptilina, ma anche in questo caso non vi è stato miglioramento dei segni clinici, e il cane ha sviluppato un'alterazione mentale. L'amitriptilina è stata interrotta ed è stata cominciata una terapia con gabapentin per un mese. Nel corso del mese i segni clinici sono diminuiti fino alla risoluzione della mecanoallodinia, e dopo un ulteriore ciclo di 3 mesi di gabapentin i segni clinici sono scomparsi del tutto. Successivamente l'assunzione del farmaco è stata mantenuta.

Nel secondo caso, sono stati fatti trattamenti con desametasone e con carprofen ma nessuno era efficace nell'alleviare i segni clinici. È stata fatta anche una prova

con gabapentin, anche in questo caso senza miglioramento. È stato avviato allora un trattamento di un mese con amitriptilina, e a questo punto c'è stato un immediato e notevole miglioramento dei segni clinici del cane, senza effetti collaterali. Nel momento in cui questo è stato interrotto i segni clinici, che si erano risolti, sono tornati entro tre giorni dall'interruzione. Il trattamento è stato allora ripreso e da quel momento il disturbo non si è più presentato.

Nel terzo caso, il cane ha ricevuto un trattamento totale di 3 mesi con meloxicam (FANS) e 2 mesi di codeina fosfato (oppiaceo), entrambi i quali non sono riusciti a migliorare i sintomi. È stato allora provato un trattamento di un mese con amitriptilina, che ha provocato un netto miglioramento dei segni clinici del cane entro la prima settimana. Anche in questo caso, una volta interrotto il trattamento, i segni clinici si sono ripresentati, perciò poi questo è stato mantenuto, e il dolore neuropatico si è completamente risolto.

Tipicamente, i pazienti umani che soffrono di NP non rispondono ai farmaci antinfiammatori e sono spesso insensibili agli oppiacei (Woolf e Mannion, 1999). Tutti e tre i cani avevano una lunga storia di terapia prolungata con farmaci antinfiammatori e agonisti degli oppiacei senza evidenza di miglioramento clinico. Si ritiene che la mancanza di risposta a questi farmaci rifletta la fisiopatologia del dolore neuropatico e le sue differenze rispetto alla normale nocicezione. Attualmente si considera il dolore come non omogeneo, e si riconoscono invece tre categorie principali: dolore fisiologico, infiammatorio e neuropatico (Woolf e Salter, 2000). A differenza degli altri due, il dolore neuropatico non offre alcun vantaggio biologico al paziente e persiste a lungo dopo che l'evento scatenante si è risolto. Pertanto, è un'espressione di patologia del sistema nervoso, piuttosto che una reazione alla patologia (Woolf e Mannion, 1999).

La carbamazepina è considerata il trattamento medico più efficace nei pazienti umani affetti da *tic douloureux* (o nevralgia del trigemino) (Selby, 1984), ed è efficace nei cavalli trattati per malattia da scuotimento della testa (Newton et al., 2000). Tuttavia, in uno dei casi di dolore neuropatico considerati da Cashmore et al., in cui la causa del disturbo era probabilmente una neurite trigeminale, questo farmaco non è stato usato perché, nonostante sia stato considerato una potenziale opzione terapeutica, ha una brevissima emivita sierica (Holland, 1988) e ci sono segnalazioni contrastanti sulla sua efficacia nel cane (Frey e Losche, 1980).

## *Forme acquisite*

Per quanto riguarda le neuropatie sensoriali acquisite, invece, trattandosi di patologie autoimmuni, potrebbe avere un'indicazione una terapia anti-infiammatoria e immuno-soppressiva, anche se in letteratura sono presenti pochi studi per avere una visione chiara sull'efficacia reale di questi trattamenti.

Nel caso di poliganglioradiculoneurite descritto da Chrisman et al. nel 1999, essendo l'eziologia presumibilmente autoimmune, è stata effettuata una terapia con prednisone, alla quale è seguito un miglioramento minimo. È stato allora aggiunto un altro farmaco immunosoppressore, la procarbazina, con la quale non è stato però osservato alcun miglioramento e, nonostante il prednisone sia stato continuato, nei quattro mesi successivi i deficit neurologici sono progrediti fino alla scelta di fare l'eutanasia.

È riportato poi da Porter et al. nel 2002 un caso di ganglioradicolite in un cane nel quale è stato fatto un tentativo di trattamento con ciclosporina per un mese, ma anche in questo caso non ci sono stati miglioramenti, anzi c'è stata la progressione dei sintomi e il peggioramento delle condizioni dell'animale.

Ad entrambi i cani con ganglioradicolite del report di Funamoto et al. del 2007 sono stati somministrati corticosteroidi (prednisolone), successivamente aumentandone il dosaggio, ma nonostante questo i segni clinici sono progrediti fino alla morte degli animali. Inoltre, all'esame istopatologico delle radici dorsali e dei gangli spinali sono state trovate molte cellule CD3-positive infiltrate nonostante il trattamento immunosoppressivo a lungo termine. La presenza di cellule infiammatorie in queste sedi, indipendentemente dallo stato cronico della malattia e dal trattamento con corticosteroidi, indica che le reazioni infiammatorie potrebbero essere in questi casi secondarie alla progressione della neuropatia sensoriale canina, e non la sua causa.

Con la prescrizione di dosi comuni o aumentate di corticosteroidi, quindi, sembra difficile ottenere una remissione completa della malattia. Sarebbe perciò necessario sperimentare l'utilizzo di altri farmaci che possano rivelarsi più adeguati.

## Capitolo 7: Casi clinici

Negli ultimi quindici anni sono stati valutati presso l'Ospedale Veterinario Universitario Didattico (OVUD) di Parma nove cani con neuropatia sensoriale.

Di questi, sei avevano una forma presunta ereditaria che colpiva prevalentemente le vie nocicettive, due una forma che interessava principalmente le vie propriocettive, sempre presunta ereditaria, e uno aveva sintomi riferibili ad entrambe le forme, presumibilmente acquisita.

Di questi nove cani, sei erano maschi e tre femmine. L'età era compresa tra i 7 e i 32 mesi (media: 15,4 mesi). Cinque erano di razza Pinscher nano o incroci di Pinscher nano, uno era un incrocio di Border collie, uno era un Bovaro del Bernese, uno era un Cane da montagna dei Pirenei e uno era un meticcio.

### *Casi 1, 2, 3, 4, 5*

Cinque cani di razza Pinscher nano o incroci di Pinscher nano, di cui tre maschi e due femmine, sono stati riferiti all'Ospedale Veterinario dell'Università di Parma tra gennaio 2008 e giugno 2010 per un consulto elettrodiagnostico. La loro età era compresa tra i 7 e i 32 mesi (media: 17,4 mesi).

In anamnesi sono stati riportati i primi segni di leccamento e auto-mordicchiamento degli arti posteriori tra i 3,5 mesi e gli 8 mesi d'età con progressivo peggioramento fino a fenomeni di autotraumatismo e automutilazione. Sono stati effettuati vari cicli di terapie antibiotiche e antinfiammatorie, che non hanno dato alcuna risposta. I soggetti venivano mantenuti con il collare elisabettiano e/o la museruola e l'applicazione di bendaggi protettivi. Il cane n. 5, inoltre, presentava incontinenza urinaria. L'esame obiettivo generale era nella norma. Tutti i cani camminavano e correvano appoggiando completamente il peso sugli arti lesionati e non manifestavano alcun dolore o fastidio alla loro manipolazione.

Per quanto riguarda l'esame dermatologico, i risultati sono riportati nella tabella 1.

Caso	Segnalamento al momento della visita	Età inizio sintomi	Esame dermatologico: descrizione delle lesioni
1	Pinscher nano F, 13 m	8 m	ZP dx: tumefazione del III dito con ulcerazione e assenza della falange distale. ZP sx: ulcera dorsale tra II e III dito.
2	Pinscher nano F, 32 m	8 m	ZP dx: tumefazione del III dito e assenza della falange distale.
3	Pinscher nano M, 9 m	4 m	ZP dx e sx: ulcerazioni e croste a carico del II e III dito.
4	Incrocio di Pinscher M, 6 m	3,5 m	AP dx: alopecia e ulcera sulla faccia laterale dell'estremità distale. Tumefazione e assenza della falange distale del IV dito.
5	Incrocio di Pinscher, M, 26 m	4,5 m	Esiti cicatriziali delle lesioni osservate a 11 mesi: ZP dx: tumefazione con ulcere sulla faccia dorsale, mediale e sul cuscinetto metatarsale. Parziale asportazione delle unghie di IV e V dito. ZP sx: alopecia dorsale

*Tabella 1. Legenda: AP: arto posteriore; ZP: zampa posteriore; dx: destra/o; sx: sinistra.*

Nelle foto sottostanti si può osservare la dermatite ulcerativa autoindotta a carico degli arti posteriori associata ad automutilazione nei cani n. 1, 4 e 5.



*Figura 14. Lesioni cutanee acrali e perdita dell'unghia del terzo dito del caso 1.*



*Figura 15. Lesioni cutanee acrali nel caso 4.*



*Figura 16. Lesioni cutanee acrali nel caso 5.*

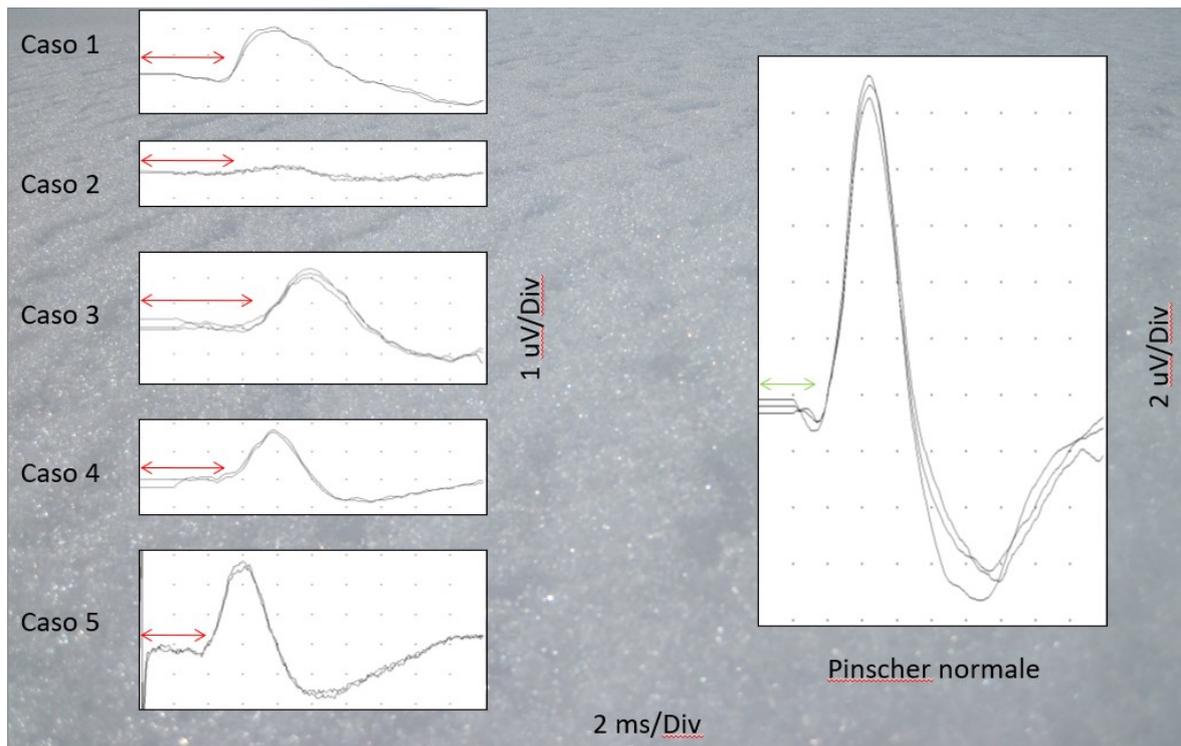
A questo punto, le diagnosi differenziali comprendevano una patologia del sistema nervoso periferico coinvolgente le vie sensitive, oppure un problema comportamentale ossessivo-compulsivo. In entrambi i casi poteva esserci o meno associazione di un'infezione batterica secondaria delle lesioni cutanee.

È stato fatto allora l'esame citologico, che ha rivelato la presenza di neutrofili, cocchi intracellulari, eritrociti e rari macrofagi, e quindi di un'infezione batterica secondaria. L'esame neurologico ha evidenziato analgesia o ipoalgesia delle dita degli arti posteriori e ipoalgesia di quelle degli arti anteriori in tutti i cani. Nel caso 4 e 5 le reazioni posturali degli arti pelvici erano ridotte, e nel caso 5 c'era una riduzione bilaterale del riflesso patellare, con tono e trofismo muscolare normali e normale capacità di supportare il peso.

La localizzazione neuroanatomica del disturbo allora è stata individuata nelle fibre sensitive, e in particolare in quelle nocicettive, dei nervi periferici.

A questo punto le possibili diagnosi differenziali erano due: una patologia degenerativa (neuropatia sensoriale ereditaria), considerata più probabile, o una patologia infiammatoria (ganglioradicolite sensoriale).

Allo studio elettrodiagnostico, l'elettromiografia (EMG) ad ago ha rivelato attività spontanea patologica lieve (cani 1,2,4 e 5) o moderata (cane 3) nei muscoli appendicolari. Lo studio della conduzione nervosa motoria ha mostrato riduzione di ampiezza dei potenziali muscolari (CMAP) nel caso 3 e velocità normale in tutti i cani. All'esame della conduzione nervosa sensitiva, è stata evidenziata riduzione della velocità e/o riduzione di ampiezza dei potenziali nervosi (SNAP) in tutti i cani. Il potenziale Cord Dorsum, infine, aveva una latenza moderatamente o marcatamente aumentata e ampiezza marcatamente ridotta in tutti i cani (fig. 17).



*Figura 17. A sinistra: potenziale Cord dorsum con latenza aumentata e ampiezza ridotta nei casi 1, 2, 3, 4, 5. A destra: potenziale Cord dorsum in un cane Pinscher nano normale.*

Lo studio elettrodiagnostico ha permesso di fare una diagnosi di neuropatia sensorimotoria caratterizzata dall'interessamento prevalente delle radici dorsali e del ganglio spinale.

È stata poi eseguita nel cane n.1 una biopsia neuro-muscolare e anch'essa confermava la diagnosi di neuropatia sensorimotoria. In particolare, si trattava di sindrome da mutilazione acrale (AMS), neuropatia sensoriale ereditaria con prevalente interessamento delle fibre nocicettive già segnalata nel Pinscher nano in un report di Bardagi et al. del 2011. Il caso descritto nel report era simile per età di presentazione e sintomatologia. L'esame post-mortem in questo Pinscher aveva evidenziato ipoplasia dei gangli spinali lombo-sacrali, perdita di neuroni pseudounipolari e diminuzione delle fibre nervose delle radici dorsali. Inoltre, erano state riscontrate perdita neuronale, spongiosi diffusa e gliosi nelle corna dorsali del midollo lombo-sacrale.

La terapia nei cinque casi osservati si è basata sul controllo delle infezioni batteriche secondarie con antibiotici topici e antisettici locali. È stato fatto un tentativo di

trattamento con i farmaci indicati per il dolore neuropatico (gabapentin, amitriptilina), ai quali non c'è stata nessuna risposta.

Per quanto riguarda l'outcome, i casi 1, 3 e 4 sono stati sottoposti ad eutanasia nei mesi successivi. Il caso 5 veniva gestito con collare elisabettiano e terapia omeopatica. Il caso 2 è stato perso al follow up.

Nonostante la mancanza dell'esame necroscopico e di informazioni su eventuali relazioni di parentela tra i cani, è stato determinato che i cinque cani presi in esame erano affetti da sindrome da mutilazione acrale (AMS). In particolare, la si trattava di una neuropatia sensori-motoria con prevalente interessamento delle fibre nocicettive su sospetta base ereditaria. In un caso si sospettava l'interessamento anche delle fibre del Sistema Nervoso Autonomo.

Sarà necessario, in futuro, effettuare studi per identificare la mutazione o le mutazioni responsabili del problema in questa razza.

### *Caso 6*

Il caso 6 è un incrocio di Border collie femmina di 8 mesi, nata da una cucciolata in un maneggio. Alla nascita non aveva problemi, verso i 3 mesi circa ha iniziato ad avere difficoltà motorie sui posteriori. Successivamente ha sviluppato difficoltà anche sugli anteriori e sembrava non sentire le dita degli arti anteriori e posteriori. Sono stati eseguiti esami ematobiochimici e radiografie del rachide, che non hanno evidenziato alterazioni, ed esami per *Toxoplasma gondii* e *Neospora caninum*, che sono risultati negativi.

Alla visita clinica sono state osservate lesioni ulcerose su entrambi i piedi, che erano state coperte da tutori per evitare che l'animale si mordesse e mutilasse ulteriormente.

All'esame neurologico, l'animale teneva i piedi in appoggio sul dorso. L'andatura mostrava un'atassia propriocettiva con appoggio sul dorso del piede e occasionalmente sul dorso della mano, bilateralmente. Era presente una lieve tetraparesi, più grave sui posteriori. Le reazioni posturali erano ridotte o assenti sui posteriori e ridotte sugli anteriori. Il riflesso flessorio era ridotto sui quattro arti eseguendo una stimolazione prossimale al garretto e al carpo, mentre la nocicezione era assente distalmente al garretto e al carpo sui quattro arti. Il tono e il trofismo muscolare erano ridotti in modo generalizzato.

Le diagnosi differenziali comprendevano allora un disturbo neurodegenerativo (neuropatia sensori(motoria) ereditaria, malattia d'accumulo lisosomiale (NPC tipo A)) oppure una patologia infiammatoria/infettiva (ganglioradicolite immunomediata). È stato allora eseguito uno studio elettrodiagnostico neuromuscolare. L'EMG ad ago mostrava la presenza di attività spontanea patologica da lieve a moderata e solo nei muscoli appendicolari distali. La conduzione nervosa motoria (VCM) dello sciatico-tibiale e dell'ulnare erano caratterizzate da una marcata riduzione della velocità di conduzione e da una grave riduzione dell'ampiezza e area dei CMAP in assenza di segni di dispersione temporale. La latenza residua del tibiale era marcatamente aumentata. Le onde F non erano registrabili. La conduzione nervosa sensitiva (VCS) non era registrabile. I potenziali Cord dorsum non erano registrabili. Questo quadro elettrodiagnostico è compatibile con una polineuropatia caratterizzata da danno funzionale più grave a carico delle fibre sensitive e delle fibre motorie più lunghe. Il danno appare essere di natura mista prevalentemente demielinizzante.

Sono inoltre state effettuate le biopsie del nervo peroneo, del nervo cutaneo caudale della sura e del muscolo tibiale craniale. All'esame neuropatologico le sezioni nervose erano quasi del tutto prive di fibre intatte.

Sono descritti diversi casi di neuropatia sensoriale o sensori-motoria ereditaria in cuccioli di Border collie (Wheeler, 1987; Vermeersch et al., 2005; Harkin et al., 2005; Forman et al., 2016; Leonard et al., 2022), il cui quadro clinico in alcuni casi è sovrapponibile a quello del nostro caso. In altri di questi casi era presente anche un coinvolgimento del SNA, e in particolare della funzione urinaria.

La diagnosi più probabile nel caso 6, considerando anche l'età d'insorgenza e la linea genetica, era di neuropatia sensori-motoria ereditaria, con prevalente coinvolgimento delle fibre propriocettive. Al momento della valutazione clinica non sembrava essere presente un coinvolgimento autonomo.

È stato effettuato un test genetico volto alla ricerca della mutazione del gene FAM134B, riconosciuta come responsabile della patologia nel Border Collie (Forman et al., 2016; Leonard et al., 2022), che ha rivelato positività in omozigosi alla mutazione. È stato così possibile formulare la diagnosi di certezza di neuropatia sensoriale ereditaria.

Il cane dal punto di vista clinico è stazionario. Essendo la ISAN un disturbo progressivo, che solitamente coinvolge anche il SNA e in particolare la funzione

urinaria, è possibile che in futuro ci sia un'ingravescenza dei sintomi e il cane sviluppi incontinenza urinaria.

Per il controllo dell'automutilazione, potrebbe essere consigliata la somministrazione del farmaco Oclacitinib, che in uno dei report che descrivono questa patologia nel Border collie è stato impiegato dando la risoluzione dell'automutilazione (Leonard et al., 2022). La fisioterapia potrebbe aiutare a migliorare la capacità di movimento. Per quanto riguarda la progressione della neuropatia, invece, non sono state individuate cure che possano fermarla o risolverla.

### *Caso 7*

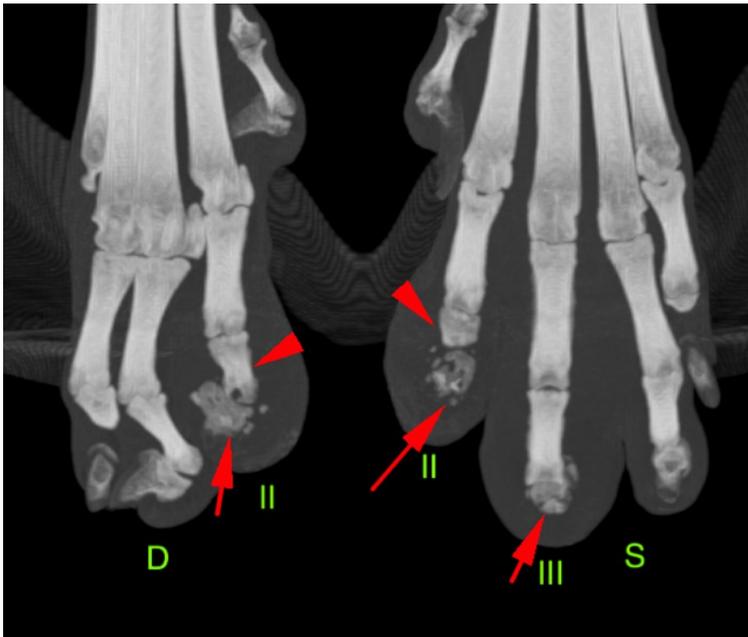
Il caso 7 è un Bovaro del Bernese maschio di un anno di età, portato alla visita clinica per rigidità progressiva degli arti posteriori.

Il cane da sempre cammina e corre con andatura a coniglio, con atassia e con poca fluidità nei movimenti. È diventato sempre più rigido negli arti posteriori, sembra non piegare l'articolazione del ginocchio. Gli sono stati somministrati Amoxicillina e Acido clavulanico per dieci giorni e Meloxicam, senza miglioramento.

Alla visita clinica erano presenti lesioni ulcerative, ferite ai piedi e tumefazione di alcune dita.

Alla valutazione neurologica, il cane presentava una rigidità dei quattro arti, con base di appoggio allargata nei posteriori e ristretta negli anteriori. All'andatura presentava tetraparesi dei quattro arti caratterizzata da mancata flessione dei garretti nella fase di levata del passo, con tendenza all'intrarotazione dei carpi e all'extrarotazione dei tarsi. Le reazioni posturali apparivano lievemente ridotte sui quattro arti. Il riflesso flessorio era ridotto sui 4 arti. La nocicezione era ridotta/assente distalmente al ginocchio e al gomito. Era presente atrofia muscolare simmetrica nei posteriori.

Sono state eseguite una TC e una RM, i cui risultati non hanno mostrato una evidente causa per la sintomatologia. Sono state però evidenziate alterazioni osteolitiche a carico di alcune falangi compatibili con un processo infiammatorio/infettivo (es.: osteomielite batterica) associata a tumefazione dei



*Figura 18. Osteolisi delle falangi medie (punte di freccia) e distali (frecce) del secondo dito del piede destro e del secondo e terzo dito del piede sinistro del caso 7.*

tessuti molli, più grave a sinistra (fig. 18), e aree di raccolta fluida compatibili con ascessi. Inoltre è stata riscontrata linfadenomegalia poplitea e iliaca mediale marcata a sinistra, moderata a destra.

È stato eseguito l'esame citologico del terzo dito del piede sinistro che presentava

tumefazione, dei linfonodi popliteo e iliaco mediale sinistro. Il dito presentava alterazioni compatibili con una grave flogosi purulenta, mentre i linfonodi erano caratterizzati da moderata/marcata linfadenopatia reattiva aspecifica e lieve linfadenite neutrofilica.

È stato poi eseguito uno studio elettrodiagnostico. L'EMG ad ago ha mostrato la presenza di attività spontanea patologica lieve a carico di alcuni muscoli appendicolari, per lo più distali. La VCM dello sciatico-tibiale era caratterizzata da CMAP lievemente ridotti come ampiezza e area e dispersi temporalmente. La stimolazione nervosa ripetitiva (REP) a bassa frequenza era caratterizzata da decrementi di ampiezza/area del CMAP appena superiori alla norma per il nervo tibiale. Le onde F erano marcatamente ridotte come frequenza di comparsa ed ampiezza. La VCS era caratterizzata da SNAP non registrabili, a parte quello del nervo sciatico/tibiale, che si presentava di ampiezza ridotta. Anche la velocità di conduzione sensitiva di questo nervo si presentava diminuita. Il potenziale Cord dorsum non era registrabile. Il quadro elettrodiagnostico era compatibile con una polineuropatia caratterizzata da un danno funzionale prevalentemente a carico delle fibre nervose sensitive (polineuropatia sensoriale). Le alterazioni funzionali riscontrate a carico delle fibre motorie si presentavano lievi.

Sono state poi eseguite biopsie del muscolo tibiale craniale, del nervo peroneo e del nervo cutaneo caudale della sura. I risultati neuropatologici evidenziavano un modello di perdita di fibre e demielinizzazione che era piuttosto indicativo delle lesioni post-infiammatorie osservate nella neuropatia infiammatoria demielinizzante acuta remittente/attenuante (AIDP). Questa è una neuropatia immuno-mediata di innesco non chiaro, anche se le ipersensibilità concomitanti verso componenti alimentari e altre allergie, nonché precedenti infezioni, vaccinazioni e altre esposizioni entro un periodo di 6-12 settimane potrebbero avere un ruolo.

Si è ipotizzata quindi una neuropatia sensoriale su base immuno-mediata oppure, vista l'età di insorgenza, neurodegenerativa su base ereditaria. Era inoltre presente osteomielite di alcune falangi, probabilmente secondaria alla neuropatia.

È stata allora fatta fisioterapia, che ha dato miglioramento della deambulazione. L'osteomielite si è risolta nell'arto sinistro, ma è peggiorata nell'arto controlaterale, nonostante la gestione delle ferite attraverso l'utilizzo di bendaggi che coprono le ferite e del collare di Elisabetta e nonostante la terapia antibiotica e l'attenzione dei proprietari nel prevenire l'automutilazione.

Al momento della scrittura è in corso la terapia antibiotica, la cui durata va stabilita sulla base dell'evoluzione clinica e dei riscontri laboratoristici e di diagnostica per immagini. È bene inoltre continuare a gestire con bendaggi e collare di Elisabetta le lesioni sugli arti posteriori.

## *Caso 8*

Il caso 8 era un Cane da montagna dei Pirenei maschio di due anni.

All'età di un anno e mezzo ha iniziato ad avere difficoltà motorie sul posteriore sinistro. La sintomatologia è lentamente ma progressivamente peggiorata con la comparsa di movimenti involontari di flessione alternata dei posteriori. Questi movimenti erano più evidenti quando Oro stava fermo in stazione e sembravano risolversi quando si muoveva. Nell'arco degli ultimi mesi la sintomatologia si era estesa anche agli anteriori con la comparsa di frequente flessione alternata anche di questi arti. Aveva notevole difficoltà nel sedersi e nel raggiungere la stazione dal decubito. Erano stati fatti esami ematobiochimici e test sierologici per malattie trasmesse da artropodi e per *Toxoplasma* e *Neospora* che sono risultati negativi o positivi a basso titolo (1:80 *Toxoplasma gondii*). Era stata fatta una TC totalbody,

che non ha evidenziato alterazioni significative. Ha fatto una terapia con Gabapentin con apparente miglioramento clinico.

Alla visita clinica non mostrava alterazioni ad eccezione di quelle riscontrate all'esame neurologico.

Alla valutazione neurologica, l'esame della postura ha rilevato frequente flessione involontaria alternata dei quattro arti, mentre l'andatura era normale. Le reazioni posturali erano lievemente ridotte sui posteriori. I riflessi flessori erano lievemente ridotti. Alla luce dei risultati dell'esame neurologico, è stato ipotizzato un danno neuromuscolare generalizzato.

Per confermare il sospetto è stato eseguito uno studio elettrodiagnostico. L'EMG ad ago si presentava normale. Le uniche alterazioni della funzione motoria erano una latenza minima delle onde F lievemente maggiore di quella attesa e un F ratio leggermente aumentato. La VCS del nervo tibiale, invece, mostra SNAP di ampiezza ridotta e una velocità di conduzione lievemente diminuita. La VCS del nervo safeno non è registrabile. Il potenziale cord dorsum ha una latenza d'insorgenza maggiore di quella attesa e un'ampiezza fortemente diminuita. Il quadro elettrodiagnostico era compatibile con una neuropatia sensoriale caratterizzata da un danno funzionale prevalentemente assonale.

In questo caso l'esame elettrodiagnostico è stato determinante per riconoscere la presenza della neuropatia sensoriale, che non si è mostrata nella sua presentazione clinica classica.

Sono state eseguite biopsie del muscolo tibiale craniale, del nervo peroneo comune e del nervo cutaneo caudale della sura. All'esame neuropatologico, le alterazioni dei nervi erano coerenti con una malattia nervosa primaria cronica con la perdita selettiva delle grandi fibre mielinizzate (fibre propriocettive). Il processo degenerativo sembrava coinvolgere principalmente gli assoni, ma erano presenti anche alterazioni delle cellule di Schwann. Erano presenti alterazioni infiammatorie che sembravano essere secondarie alla degenerazione.

È stata descritta una "degenerazione neuronale del Cane da montagna dei Pirenei", che è ereditaria, poco descritta dal punto di vista istopatologico, e con anomalie dell'andatura simili a quelle presentate da questo paziente. I reperti istologici e il decorso lentamente progressivo della malattia potrebbero essere compatibili con una malattia nervosa degenerativa ereditaria.

È stato effettuato il test genetico per il gene SACS, responsabile di questa degenerazione neuronale ereditaria, ma non è stata individuata alcuna mutazione.

### *Caso 9*

Il caso 9 era un cane meticcio maschio di otto mesi.

Circa all'età di tre-quattro mesi aveva iniziato a leccarsi e mordersi gli arti posteriori. Successivamente, in seguito allo sviluppo di una lussazione intertarsica di destra, ha subito un intervento di artrodesi. È stato però necessario rimuovere immediatamente la placca per la comparsa di complicanze. Dopo circa due mesi ha sviluppato inoltre lussazione coxofemorale di destra. È stato quindi inviato all'OVUD per l'esecuzione di una valutazione neuroelettrodiagnostica.

Alla valutazione neurologica, l'esame dell'andatura mostrava tetraparesi lieve con zoppia del posteriore destro. Le reazioni posturali e i riflessi spinali erano ridotti sui quattro arti. La nocicezione era ridotta o assente nelle dita dei quattro arti e più grave nei posteriori.

Per quanto riguarda l'esame elettrodiagnostico, invece, l'EMG ad ago ha mostrato la presenza di attività spontanea patologica lieve in alcuni dei muscoli testati. La VCM era caratterizzata da CMAP di ampiezza ridotta, polifasici e dispersi. Queste modificazioni erano più evidenti nel nervo sciatico-tibiale rispetto all'ulnare. Le onde F non erano registrabili. La VCS e il Cord dorsum non erano registrabili.

Il quadro elettrodiagnostico era quindi compatibile con una patologia a carico prevalentemente delle fibre nervose sensitive dei nervi periferici. Il danno funzionale delle fibre motorie era meno grave e di tipo misto (assonale e demielinizzante). Il sospetto diagnostico principale era di neuropatia sensoriale ereditaria (ISAN).

## Conclusioni

Le neuropatie sensoriali ereditarie sono disturbi rari, ma nella pratica clinica può capitare di riscontrarle nel cane, soprattutto in soggetti appartenenti a determinate razze. Nel momento in cui si presentano, la loro gestione è difficile e non c'è un modo per impedirne la progressione. In alcuni casi però la sintomatologia sembra, con il tempo, stabilizzarsi. La terapia deve avere come obiettivo di alleviare i sintomi mediante interventi farmacologici per il controllo del dolore neuropatico, fisioterapia e prevenzione/gestione delle ferite conseguenti alle mutilazioni acrali.

Per quanto riguarda la gestione delle automutilazioni, in letteratura è stato di recente segnalato un caso in cui si sono ottenuti buoni risultati con la somministrazione del farmaco oclacitinib, che ha dato un rapido miglioramento del sintomo (Leonard et al., 2022). Essendo questo il primo studio in cui è riportato l'impiego di oclacitinib per il trattamento dell'automutilazione, e anche il primo in cui è riportato un effettivo e notevole miglioramento di questo sintomo a seguito di un trattamento senza l'utilizzo di altri sistemi meccanici di contenzione come il collare di Elisabetta, vale la pena di tenere questa terapia in considerazione in futuro per la gestione dell'automutilazione acrale.

Dal momento che non esiste una vera cura per le neuropatie sensoriali ereditarie, il lavoro dei veterinari, degli allevatori e dei ricercatori deve essere volto alla prevenzione. Dovrebbe essere quindi evitata la riproduzione dei soggetti affetti e degli animali che hanno relazioni di parentela con i soggetti affetti. Per poter fare questo, quindi, è importante innanzitutto fare una diagnosi precisa e specifica di queste malattie, così da riconoscere i soggetti portatori.

Al veterinario che valuta un cane di una delle razze colpite con segni di neuropatia sensoriale spetterebbe il compito di ottenere il pedigree dell'animale e informare gli allevatori della possibile natura ereditaria di questa malattia. Inoltre potrebbe consigliare ai proprietari l'esecuzione di indagini genetiche.

La ricerca dovrebbe essere volta verso l'individuazione di nuove mutazioni, che si presume possano essere diverse nelle varie razze. In questo modo sarebbero più semplici anche la caratterizzazione e lo studio delle diverse forme della patologia. Inoltre, per la formulazione della diagnosi il veterinario si dovrebbe servire dei test genetici nel momento in cui sospetta una neuropatia sensoriale su base ereditaria.

Anche l'esecuzione dello screening delle mutazioni nelle razze colpite può essere uno strumento efficace per ridurre la frequenza o eliminare completamente queste condizioni debilitanti dalle popolazioni canine.

Le neuropatie sensoriali acquisite sono forme molto rare, nelle quali l'iter per arrivare ad una diagnosi di certezza è complesso e richiede il passaggio attraverso una valutazione specialistica e degli esami collaterali specifici come l'elettrodiagnostica, fino ad arrivare in alcuni casi alla biopsia di ganglio sensitivo. In letteratura sono riportati pochi dati riguardanti l'efficacia delle terapie immunosoppressive per la cura delle ganglioradicoliti, ma i pochi report presenti indicano che i comuni immuno-soppressori sembrano non avere alcun effetto, nonostante la natura autoimmune della patologia. Per avere a disposizione più dati, veterinari e ricercatori dovrebbero, nel momento in cui valutano soggetti con segni riferibili alla ganglioradicolite, riportare i risultati ottenuti con le terapie sperimentate, che siano immunosoppressive o meno. Lo studio di queste forme inoltre dovrebbe essere indirizzato alla conoscenza sempre maggiore della loro eziologia, dell'individuazione delle cause scatenanti e in particolar modo della patogenesi, attraverso l'esame post-mortem, l'istopatologia e l'immunoistochimica. Le maggiori conoscenze della patogenesi potrebbero facilitare la ricerca e l'individuazione di nuovi farmaci da sperimentare per la loro cura.

Il veterinario che si occupa di Medicina Interna quindi deve tenere presente che queste patologie esistono e che la loro presentazione potrebbe non essere quella classica riferibile alle neuropatie, così da poter indirizzare il paziente verso le visite specialistiche e gli esami collaterali adeguati.

## Bibliografia

1. Aboussouan LS, Lewis RA, Shy ME, 2007. Disorders of pulmonary function, sleep, and the upper airway in Charcot–Marie–Tooth disease. *Lung* 185, 1–7.
2. Amengual-Batle P, Rusbridge C, José López R, et al., 2018. Two mixed breed dogs with sensory neuropathy are homozygous for an inversion disrupting FAM134B previously identified in Border Collies. *J Vet Intern Med.* 32:2082-2087.
3. Auer-Grumbach M, 2008. Hereditary sensory neuropathy type I. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 3, 7.
4. Axelrod FB, Gold-von Simson G, 2007. Hereditary sensory and autonomic neuropathies: types II, III, and IV. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2, 39.
5. Baker MD, Nassar MA, 2020. Painful and painless mutations of SCN9A and SCN11A voltage-gated sodium channels. *Pflugers Arch.*;472: 865-880.
6. Baranowska I, Hultin Jäderlund K, Nennesmo I, Holmqvist E, Heidrich N, Larsson NG, Andersson G, Wagne, EG, Hedhammar A, Wibom R, Andersson L, 2009. Sensory ataxic neuropathy in Golden Retriever dogs is caused by a deletion in the mitochondrial tRNATyr gene. *PLoS Genetics* 5, e1000499.
7. Bardagí M, Montoliu P, Ferrer L, Fondevila D, Pumarola M, 2011. Acral mutilation syndrome in a miniature pinscher. *J Comp Pathol*;144(2-3):235-8. doi: 10.1016/j.jcpa.2010.08.014. Epub 2010 Oct 18. PMID: 20961556.
8. Björck G, Dyrendahl S, Olsson SE, 1957. Hereditary ataxia in smooth haired Fox Terriers. *Vet Rec*; 69:871–876.
9. Björck G, Mair W, Olsson SE, et al., 1962. Hereditary ataxia in Fox Terriers. *Acta Neuropathol (Berlin)*; 1(suppl):45–48.
10. Blumberg H, Griesser HJ, Hornyak M, 1990. New viewpoints on the clinical picture, diagnosis and pathophysiology of reflex sympathetic dystrophy (Sudeck's disease). *Unfallchirurgie* 16, 95–106.
11. Braund KG, 1994c. Traumatic neuropathies. In: Braund KG, editor. *Clinical syndromes in veterinary neurology*. 2nd edn. Mosby, London, 1994c:277–279.
12. Braund KG, 2003. Neuropathic disorders. In: Vite, C.H. (Ed.), *Braund's Clinical Neurology in Small Animals: Localization, Diagnosis and Treatment*. Ithaca: International Veterinary Information Service ([www.ivis.org](http://www.ivis.org)), Document No. A3222.0203, [http://www.ivis.org/advances/Vite/braund20b/chapter\\_frm.asp?LA=1](http://www.ivis.org/advances/Vite/braund20b/chapter_frm.asp?LA=1)
13. Braund KG, Luttggen PJ, Redding RW, Rumph PF, 1980. Distal symmetrical polyneuropathy in a dog. *Veterinary Pathology* 17, 422–435.

14. Braund KG, Shores A, Cochrane S, Forrester D, Kwiecien JM, Steiss JE, 1994a. Laryngeal paralysis–polyneuropathy complex in young Dalmatians. *American Journal of Veterinary Research* 55, 534–542.
15. Braund KG, Shores A, Lowrie CT, Steinberg HS, Moore, MP, Bagley RS, Steiss, JE, 1997. Idiopathic polyneuropathy in Alaskan malamutes. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 11, 243–249
16. Braund KG, Steinberg HS, Shores A, Steiss JE, Mehta JR, Toivio Kinnucan M, Amling KA, 1989. Laryngeal paralysis in immature and mature dogs as one sign of a more diffuse polyneuropathy. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 194, 1735–1740.
17. Braund KG, Toivio-Kinnucan M, Vallat JM, Mehta JR, Levesque DC, 1994b. Distal sensorimotor polyneuropathy in mature Rottweiler dogs. *Veterinary Pathology* 31, 316–326.
18. Bridges D, Thompson SWN, Rice ASC, 2001. Mechanisms of neuropathic pain. *Br J Anaesth*; 87:12–26.
19. Carmichael S, Griffiths IR, 1981. Case of isolated sensory trigeminal neuropathy in a dog. *Veterinary Record* 109, 280–282.
20. Cashmore RG, Harcourt-Brown TR, Freeman PM, Jeffery ND, Granger N, 2009. Clinical diagnosis and treatment of suspected neuropathic pain in three dogs. *Aust Vet J.* 2009 Jan-Feb;87(1):45-50.
21. Charcot JM, 1886. Sur une forme particulière d’atrophie musculaire progressive, souvent familiale, débutant par les pieds et les jambes et atteignant plus tard les mains. *Revue médicale* 6, 97–138.
22. Choi Y, Chan AP, 2015. PROVEAN web server: a toll to predict the functional effect of aminoacid substitutions and indels. *Bioinformatics*; 31:2745-2747.
23. Chrisman CL, Cork LC, Gamble DA, 1984. Neuroaxonal dystrophy of Rottweiler dogs. *J Am Vet Med Assoc*; 184:464–467.
24. Chrisman CL, Platt SR, Chandra AM, et al., 1999. Sensory polyganglioradiculoneuritis in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc*; 35:232–235.
25. Chrisman CL, 1990. Dancing Doberman disease: clinical findings and prognosis. *Progress in Veterinary Neurology* 1, 83–87.
26. Coates JR, O’Brien DP, 2004. Inherited peripheral neuropathies in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 34, 1361–1401.
27. Coderre TJ, Kumar N, Lefebvre CD, Yu JS, 2005. Evidence that gabapentin reduces neuropathic pain by inhibiting the spinal release of glutamate. *J Neurochem*; 94:1131–1139.
28. Cork LC, Troncoso JC, Price DL, et al, 1983. Canine neuroaxonal dystrophy. *J Neuropathol Exp Neurol*; 42:286–296.
29. Correard S, Plassais J, Lagoutte L, et al, 2019. Canine neuropathies: powerful spontaneous models for human hereditary sensory neuropathies. *Hum Genet*; 138:455-466.

30. Costigan M, Woolf CJ, 2000. Pain: molecular mechanisms. *J Pain*; 1:35–44.
31. Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, et al, 2006. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature*; 444(7121):894-898.
32. Cuddon PA, 2002. Acquired canine peripheral neuropathies. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 32, 207–249.
33. Cummings JF, de Lahunta A, Braund KG, et al, 1983. Hereditary sensory neuropathy. Nociceptive loss and acral mutilation in pointer dogs: Canine hereditary sensory neuropathy. *Am J Pathol*; 112:136–138.
34. Cummings JF, de Lahunta A, Mitchell WJ Jr, 1983. Ganglioradiculitis in the dog. A clinical, light- and electron-microscopic study. *Acta Neuropathol*; 60:29–39.
35. Cummings JF, de Lahunta A, Simpson ST, et al, 1984. Reduced substance P-like immunoreactivity in hereditary sensory neuropathy of pointer dogs. *Acta Neuropathol*; 63:33–40.
36. Cummings JF, deLahunta A, Winn SS, 1981. Acral mutilation and nociceptive loss in English pointer dogs: A canine sensory neuropathy. *Acta Neuropathol*; 53:119–127.
37. Cummings JF, Haas DC, 1967. Coonhound paralysis. An acute idiopathic polyradiculoneuritis in dogs resembling Landry-Guillain-Barre syndrome. *J. Neurol. Sci.* 4, 51.
38. da Costa RC, Parent J, Poma R, Foster R, Basrur P, Shelton GD, 2005. Adult-onset distal sensorimotor polyneuropathy in Bouvier des Flandres dogs. In: *Proceedings of the 23rd Annual ACVIM Forum, Baltimore, USA*, p. 459.
39. de Lahunta A, Glass EN, 2009. General sensory systems: General proprioception and general somatic afferent. In: De Lahunta A, ed. *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology*, 3rd ed. St Louis, MO: Saunders Elsevier;221–242.
40. de Lahunta A, Glass E, Kent M, 2020. General Sensory Systems: General Proprioception and General Somatic Afferent. In: *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology*, 5th ed., pp. 246-266.
41. de Medeiros MA, Startin CM, Jeffery ND, 2009. Innervation of canine skin: an immunohistochemical study. *Veterinary Record* 165, 314–318.
42. Duncan ID, Griffiths IR, Munz M, 1982. The pathology of a sensory neuropathy affecting Long-Haired Dachshund dogs. *Acta Neuropathol*; 58:141–151.
43. Duncan ID, Griffiths IR, 1982. A sensory neuropathy affecting long-haired Dachshund dogs. *J Small Anim Pract*; 23:381– 390.
44. Duncan ID, 1980. Peripheral nerve disease in the dog and cat. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 10, 177–211.
45. Duncan ID, Griffiths IR, 1977. Canine giant axonal neuropathy. *Veterinary Record* 101, 438–441.

46. Duncan ID, Griffiths IR, Carmichael S, Henderson S, 1981. Inherited canine giant axonal neuropathy. *Muscle and Nerve* 4, 223–227
47. Duncan ID, Griffiths IR, 1979. Canine giant axonal neuropathy. *Veterinary Record* 101, 438–441
48. Ericson U, Ansved T, Borg K, 1998. Charcot–Marie–Tooth disease – muscle biopsy findings in relation to neurophysiology. *Neuromuscular Disorders* 8, 175–181.
49. Fletcher TF, Kurtz HJ, Low DG, 1966. Globoid cell leukodystrophy (Krabbe type) in the dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 149, 165–172.
50. Forman OP, Hitti RJ, Pettitt L, et al, 2016. An inversion disrupting *FAM134B* is associated with sensory neuropathy in the Border Collie dog breed. *G3 (Bethesda)*; 6:2687–2692.
51. Franklin JR, Olby NJ, Targett MP, Houlton JEF, 1992. Sensory neuropathy in a Jack Russell terrier. *Journal of Small Animal Practice* 33, 402–404.
52. Frey HH, Loscher W, 1980. Pharmacokinetics of carbamazepine in the dog. *Arch Int Pharmacodyn Ther*;243:180–191.
53. Funamoto M, Nibe K, Morozumi M, et al, 2007. Pathological features of ganglioradiculitis (sensory neuropathy) in two dogs. *J Vet Med Sci*; 69:1247–1253.
54. Furuoka H, Amanai H, Taniyama H, Matsui T, 1992. Peripheral neuropathy in German shepherd dogs. *Journal of Comparative Pathology* 107, 169–177.
55. Gaber CE, Amis TC, LeCouteur RA, 1985. Laryngeal paralysis in dogs: a review of 23 cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 186, 377–380.
56. Gabriel A, Poncelet L, Van Ham L, Clercx C, Braund KG, Bhatti S, Detilleux J, Peeters D, 2006. Laryngeal paralysis–polyneuropathy complex in young related Pyrenean mountain dogs. *Journal of Small Animal Practice* 47, 144–149.
57. Gaynor AR, Shofer FS, Washabau RJ, 1997. Risk factors for acquired megaesophagus in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 211, 1406–1412.
58. Gnirs K, Prelaud P, 2005. Cutaneous manifestations of neurological diseases: review of neuro-pathophysiology and diseases causing pruritus. *Veterinary Dermatology* 16, 137–146.
59. Granger N, 2011. Canine inherited motor and sensory neuropathies: An updated classification in 22 breeds and comparison to Charcot–Marie–Tooth disease. *Vet. J.*, 188, 274–285
60. Granger N, Escriou C, Thibaud JL, Riche C, Talbot K, Jeffery ND, Blot S, 2007. Polyneuropathy in Leonberger dogs: an emerging pan-European polyneuropathy. In: *Proceedings BSAVA Congress, Birmingham, UK*, pp. 488–489.

61. Griffiths IR, Duncan ID, Barker JA, 1980. A progressive axonopathy of Boxer dogs affecting the central and peripheral nervous systems. *J Small Anim Pract*; 21:29–43.
62. Griffiths IR, Duncan ID, Barker J, 1980. A progressive axonopathy of Boxer dogs affecting the central and peripheral nervous systems. *Journal of Small Animal Practice* 21, 29–43.
63. Griffiths IR, Duncan ID, 1979. Distal denervating disease. A degenerative neuropathy of the distal motor axon in dogs. *J. small Anim. Pract.* 20,579.
64. Gutierrez-Quintana R, Christen M, Faller KME, Guevar J, Jagannathan V, Leeb T, 2023. SCN9A variant in a family of mixed breed dogs with congenital insensitivity to pain. *J Vet Intern Med.* 2023 Jan;37(1):230-235. doi: 10.1111/jvim.16610. Epub 2023 Jan 11. PMID: 36630088; PMCID: PMC9889608.
65. Gutierrez-Quintana R, Mellersh C, Wessmann A, et al, 2021. Hereditary sensory and autonomic neuropathy in a family of mixed breed dogs associated with a novel RETREG1 variant. *J Vet Intern Med.*;35: 2306-2314.
66. Hamzianpour N, Eley TS, Kenny PJ, Sanchez RF, Volk HA, De Decker S, 2015. Magnetic Resonance Imaging Findings in a Dog with Sensory Neuronopathy. *J Vet Intern Med.* 2015 Sep-Oct;29(5):1381-6. doi: 10.1111/jvim.13582. Epub 2015 Jul 14. PMID: 26174717; PMCID: PMC4858049.
67. Harkin KR, Cash WC, Shelton GD, 2005. Sensory and motor neuropathy in a Border Collie. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 227, 1263–1265, 1250.
68. Hartley WJ, Palmer AC, 1973. Ataxia in Jack Russell Terriers. *Acta Neuropathol (Berlin)*; 26:71–74.
69. Henricks PM, Steiss J, Petterson JD, 1987. Distal peripheral polyneuropathy in a Great Dane. *Canadian Veterinary Journal* 28, 165–167.
70. Holland CT, 1988. Successful long term treatment of a dog with psychomotor seizures using carbamazepine. *Aust Vet J* 1988; 65:389–392.
71. Htut M, Misra P, Anand P, Birch R, Carlstedt T, 2006. Pain phenomena and sensory recovery following brachial plexus avulsion injury and surgical repairs. *J Hand Surg*;31B:596–605.
72. Hultin Jäderlund K, Orvind E, Johnsson E, Matiasek K, Hahn CN, Malm S, Hedhammar A, 2007. A neurologic syndrome in Golden Retrievers presenting as a sensory ataxic neuropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, 1307–1315
73. Jeffery ND, Smith KC, Franklin RJM, Mayhew IG, 1995. Sensory neuropathy of possible toxic etiology in a dog. *Progress in Veterinary Neurology* 4, 145-148.
74. Jeffery ND, Talbot CE, Smith PM, Bacon NJ, 2006. Acquired idiopathic laryngeal paralysis as a prominent feature of generalised neuromuscular disease in 39 dogs. *Veterinary Record* 158, 17.

75. Kurth I, Pamminger T, Hennings JC, et al, 2009. Mutation variants in *FAM134B*, encoding a newly identified Golgi protein, cause severe sensory and autonomic neuropathy. *Nat Genet*; 41:1179-1181.
76. Lauria G, Pareyson D, Grisoli M, et al, 2000. Clinical and magnetic resonance imaging findings in chronic sensory ganglionopathies. *Ann Neurol*;47:104–109.
77. Leonard C, Van Soens I, Fontaine J, 2022. Inherited Sensory and Autonomic Neuropathy in a Border Collie, Interest of Oclacitinib for the Control of Self-Mutilation. *Vet Sci*. 2022 Mar 10;9(3):127. doi: 10.3390/vetsci9030127. PMID: 35324855; PMCID: PMC8955948.
78. Levy DM, Karanth SS, Springall DR, Polak JM, 1989. Depletion of cutaneous nerves and neuropeptides in diabetes mellitus: an immunocytochemical study. *Diabetologia* 32, 427–433.
79. Lischka A, Lassuthova P, Çakar A, et al, 2022. Genetic pain loss disorders. *Nat Rev Dis Primers*; 8:41.
80. Mahony OM, Knowles KE, Braund KG, Averill Jr. DR, Frimberger AE, 1998. Laryngeal paralysis–polyneuropathy complex in young Rottweilers. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 12, 330–337.
81. Maurer M, Reiners K, 2001. Mononeuropathies. *Pain Periph Nerve Dis*; 13:37–52.
82. Moe L, 1992. Hereditary polyneuropathy of Alaskan Malamutes. In: Saunders, W. (Ed.), *Kirk's Current Veterinary Therapy*. Philadelphia, pp. 1038–1039.
83. Moe L, Bjerkes L, Nostvold SO, Offedal SI, 1982. Hereditary neuropathy in Alaskan Malamutes. In: *Proceedings 14th Nordic Veterinary Congress*, p. 172.
84. Mori K, Koike H, Misu K, et al, 2001. Spinal cord magnetic resonance imaging demonstrates sensory neuronal involvement and clinical severity in neuronopathy associated with Sjogren's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;71:488–492
85. Newton SA, Knottenbelt DC, Eldridge PR, 2000. Headshaking in horses: possible aetiopathogenesis suggested by the results of diagnostic tests and several treatment regimes used in 20 cases. *Equine Vet J*;32:208–216.
86. O'Hagan BJ, 2006. Neuropathic pain in a cat post-amputation. *Aust Vet J*; 84:83–86.
87. Paradis M, De Jaham C, Page N, et al, 2005. Acral mutilation and analgesia in 13 French spaniels. *Vet Dermatol*;16:87–93.
88. Pareyson D, Marchesi C, 2009. Diagnosis, natural history, and management of Charcot–Marie–Tooth disease. *Lancet Neurology* 8, 654–667.
89. Plassais J, Lagoutte L, Correard S, et al, 2016. A point mutation in a lincRNA upstream of *GDNF* is associated to a canine insensitivity to pain: a

- spontaneous model for human sensory neuropathies. *PLoS Genet.*; 29:e1006482.
90. Platt SR, Olby NJ, 2004. *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology*, 3<sup>rd</sup> ed., pp. 9-12, 14-17, 21-22, 326-327, 331-332.
  91. Porter B, Schatzberg S, McDonough S, Mertens D, de Lahunta A, 2002. *Ganglioradiculitis (sensory neuropathy) in a dog: clinical, morphologic and immunohistochemical findings. Veterinary Pathology*, 39, 598-602.
  92. Rotthier A, Baets J, Timmerman V, 2012. Mechanisms of disease in hereditary sensory and autonomic neuropathies. *Nat Rev Neurol.*; 8:73-85.
  93. Rusbridge C, Jeffery ND, 2008. Pathophysiology and treatment of neuropathic pain associated with syringomyelia. *Vet J*; 175:164–172.
  94. Sanda A, Pivnik L, 1964. Die Zehennekrose bei kurzhaarigen Vorstehhunden. *Kleintierpraxis* 9, 76–83.
  95. Sapio MR, Goswami SC, Gross JR, et al, 2016. Transcriptomic analyses of genes and tissues in inherited sensory neuropathies. *Exp Neurol*; 238:375-395.
  96. Saporta MA, Katona I, Lewis RA, Masse S, Shy ME, Li J, 2009. Shortened internodal length of dermal myelinated nerve fibres in Charcot–Marie–Tooth disease type 1A. *Brain* 132, 3263–3273.
  97. Schatzberg SJ, Shelton GD, 2004. Newly identified neuromuscular disorders. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 34, 1497–1524.
  98. Selby G, 1984. Diseases of the fifth cranial nerve. In: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R, editors. *Peripheral neuropathy*. Vol 2. 2nd edn. WB Saunders, Philadelphia; 1224–1265.
  99. Shelton GD, Podell M, Poncelet L, Schatzberg S, Patterson E, Powell HC, Mizisin AP, 2003. Inherited polyneuropathy in Leonberger dogs: a mixed or intermediate form of Charcot–Marie–Tooth disease? *Muscle and Nerve* 27, 471–477.
  100. Stanley BJ, Hauptman JG, Fritz MC, Rosenstein DS, Kinns J, 2010. Esophageal dysfunction in dogs with idiopathic laryngeal paralysis: a controlled cohort study. *Veterinary Surgery* 39, 139–149.
  101. Steiss JE, Pook HA, Clark EG, et al, 1987. Sensory neuronopathy in a dog. *J Am Vet Med Assoc*; 190:205–208.
  102. Steiss JE, 1987. Sensory neuronopathy in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 190,205-208.
  103. Summers BA, Cummings JF, de Lahunta A, 1995. *Veterinary Neuropathology*, pp. 428–431. Mosby-Year Book, St. Louis, MO.
  104. Summers BA, Cummings JF, de Lahunta A, 1995. Heredity, familial and idiopathic degenerative diseases. In: Summers BA, Cummings JF, deLahunta A, eds. *Veterinary Neuropathology*. St Louis, MO; 281–350.
  105. Summers BA, Cummings JF, de Lahunta A, 1995. *Veterinary Neuropathology*. St Louis, MO; 321–323.

106. Summers BA, Cummings JF, de Lahunta, A, 1995. Diseases of the peripheral nervous system. In: *Veterinary Neuropathology*. St. Louis, MO; 402–501.
107. Vandeveld M, Higgins RJ, Oevermann A, 2012. General neuropathology. Basic tissue reaction patterns. In: *Veterinary Neuropathology: Essentials of Theory and Practice*. In: Vandeveld M, Higgins RJ, Oevermann A. ed. Chichester, UK: Wiley Blackwell, 2012:14–28.
108. Vanhaesebrouck AE, Couturier J, Cauzinille L, Mizisin AP, Shelton GD, Granger N, 2008. Demyelinating polyneuropathy with focally folded myelin sheaths in a family of Miniature Schnauzer dogs. *Journal of the Neurological Science* 275, 100–105.
109. Venker-van Haagen AJ, Hartman W, Goedegebuure SA, 1978. Spontaneous laryngeal paralysis in young Bouviers. *Journal of the American Animal Hospital Association* 14, 714–720.
110. Vermeersch K, Van Ham L, Braund KG, et al, 2005. Sensory neuropathy in two Border collie puppies. *J Small Anim Pract*; 46:295–299.
111. Vermeersch K, Van Ham L, Braund KG, Bhatti S, Tshamala M, Chiers K, Schrauwen E, 2005. Sensory neuropathy in two Border Collie puppies. *Journal of Small Animal Practice* 46, 295–299.
112. Wang GK, Russell C, Wang SY, 2005. State-dependent block of voltage-gated Na<sup>+</sup> channels by amitriptyline via the local anaesthetic receptor and its implication for neuropathic pain. *Pain*; 110:166–174.
113. Weis J, Claeys KG, Roos A, et al, 2017. Towards a functional pathology of hereditary neuropathies. *Acta Neuropathol*; 133:493-515.
114. Wessmann A, Goedde T, Fischer A, et al, 2004. Hereditary ataxia in the Jack Russell Terrier—clinical and genetic investigations. *J Vet Intern Med*; 18:515–521.
115. Whalen LR, Kitchell RL, 1983. Electrophysiologic studies of the cutaneous nerves of the head of the dog. *Am J Vet Res*; 44:615–627.
116. Wheeler SJ, 1987. Sensory neuropathy in a Border Collie puppy. *Journal of Small Animal Practice* 28, 281–289.
117. Woolf CJ, Mannion RJ, 1999. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet*; 353:1959–1964.
118. Woolf CJ, Salter MW, 2000. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*; 288:1765–1768.
119. Wouda W, Vandeveld M, Oettli P, et al, 1983. Sensory neuronopathy in dogs: A study of four cases. *J Comp Pathol*;93: 437–450.
120. Xue Y, Chidiac C, Herault Y, Gaveriaux-Ruff C, 2021. Pain behavior in SCN9A (Nav1.7) and SCN10A (Nav1.8) mutant rodent models. *Neurosci Lett.*; 753:135844.