







UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA  
Dipartimento di Medicina Animale, Produzioni e Salute

Corso di laurea magistrale a ciclo unico in  
MEDICINA VETERINARIA

Epilessia idiopatica e strutturale nelle diverse razze di cane:  
studio epidemiologico su una popolazione di 1050 soggetti  
riferiti per crisi epilettiche

Relatore

Prof. Marco Bernardini

Laureanda

Cecilia Lonardoni

Matricola n. 1178479

ANNO ACCADEMICO

2021 - 2022



Al mio Lupi,  
oggetto primo del mio percorso,  
metronomo della mia formazione,  
per continuare a crescere insieme.



## RIASSUNTO

**Introduzione:** L'epilessia è un disordine cerebrale caratterizzato dalla predisposizione a generare due o più crisi, a distanza di almeno 24 ore tra loro. Possiamo distinguere, in base all'eziologia, un'epilessia strutturale, se alla base delle crisi c'è un'alterazione dell'anatomia intracranica, riscontrabile con uno studio di risonanza magnetica, e un'epilessia non strutturale, se la causa primaria dell'epilessia non è rilevabile con strumenti di imaging avanzati. Le crisi reattive sono manifestazioni cliniche apparentemente sovrapponibili alle crisi epilettiche, ma conseguenti a una normale risposta dell'organismo sano ad un insulto tossico, per cui non associabili all'epilessia e indagabili con esame ematobiochimico. Tra le cause di epilessia strutturale ci sono disordini vascolari, infiammatori, traumi, anomalie congenite, neoplasie e degenerazioni; con l'espressione 'epilessia non strutturale' ci si riferisce all'epilessia idiopatica, per la quale nessuna causa primaria di crisi epilettica viene rilevata con indagine diagnostica. Per l'epilessia idiopatica è stata ipotizzata una predisposizione in alcune razze e linee di cani, il che fa supporre una base genetica. Per alcune razze il gene è stato scoperto, per altre solo supposto. Altre razze sembrerebbero essere più soggette a lesioni strutturali.

**Obiettivo dello studio:** Indagare se vi sia una predisposizione di razza, sesso, età, taglia a sviluppare epilessia strutturale o non strutturale e, nelle razze più numerose, evidenziare quale diagnosi è la più rappresentata, segnalando eventuali scostamenti dalla letteratura presente.

**Materiali e metodi:** Studio retrospettivo di 1050 cani riferiti per crisi all'ospedale veterinario 'I Portoni Rossi' tra il 2007 e il 2021, corredati da esame neurologico e risonanza magnetica dell'encefalo. I casi di soggetti con sospetta eziologia infiammatoria sono generalmente completi di analisi del liquido cefalorachidiano (test di Pandy, conta dei globuli bianchi e valutazione della concentrazione di albumina).

**Risultati:** Dei 1050 casi 26 sono stati considerati reattivi, per cui esclusi dallo studio. Dei rimanenti 1024, 514 presentavano epilessia su base strutturale, 510 soggetti erano idiopatici. L'epilessia su base strutturale è risultata più frequente nei soggetti sopra i 72 mesi (n=360), seguiti dai soggetti di età compresa tra 7 e 72 mesi (n=131), meno frequente nei soggetti di età inferiore a 6 mesi (n=23). L'epilessia idiopatica è risultata più frequente nei cani tra 7 e 72 mesi d'età (n=365), seguiti dai soggetti sopra i 72 mesi (n=112), meno frequente nei soggetti sotto i 6 mesi (n=33). I cani con epilessia strutturale erano 269 maschi e 245 femmine, mentre quelli con epilessia idiopatica erano 324 maschi e 186 femmine. Risulta inoltre un'alta prevalenza di soggetti di razza Boxer con epilessia su base strutturale neoplastica (n=57).

**Conclusioni:** L'età è significativamente associata con la presenza di epilessia strutturale e con la conseguente diagnosi, l'epilessia strutturale è più frequente nei soggetti anziani, con diagnosi di neoplasia; l'epilessia idiopatica è più frequente nei soggetti compresi tra 7 e 72 mesi. Il sesso è significativamente associato con l'epilessia idiopatica, più frequente nei maschi rispetto alle femmine. La razza Boxer presenta un'alta incidenza di epilessia su base neoplastica.





## ABSTRACT

**Introduction:** Epilepsy is a brain disorder characterized by the predisposition to generate two or more seizures, at least 24 hours apart. We can distinguish, according to the etiology, a structural epilepsy, if at the origin of the seizures there is an altered intracranial anatomy, detected by an MRI study, and a nonstructural epilepsy, if the primary cause of the epilepsy is not detectable by advanced imaging techniques. Reactive seizures are clinical manifestations apparently overlapping with epileptic seizures, but resulting from a normal response of the healthy body to a toxic metabolite, therefore not associated with epilepsy and can be investigated by haematobiochemical analysis. Causes of structural epilepsy include vascular disorder, inflammatory disorder, trauma, congenital abnormality, neoplasia and degeneration; the term “nonstructural epilepsy” refers to idiopathic epilepsy, for which no primary cause of seizures is detected by diagnostic investigation. For idiopathic epilepsy a predisposition in some breeds and lines of dogs has been hypothesized, suggesting a genetic basis. For some breeds the gene has been discovered, for others only assumed. Other breeds appear to be more prone to structural lesions.

**Objective of the study:** To investigate whether there is a predisposition by breed, sex, age, size to develop structural or nonstructural epilepsy and, in the most numerous breeds, to highlight which diagnosis is the most represented, pointing out possible deviations from the literature.

**Materials and methods:** Retrospective study of 1050 dogs referred by seizures to the veterinary hospital “I Portoni Rossi” between 2007 and 2021, accompanied by neurological examination and brain magnetic resonance imaging. Cases of subjects with suspected inflammatory etiology are usually complete with analysis of cerebrospinal fluid (Pandy test, white blood cell count and assessment of albumin concentration).

**Results:** Of the 1050 cases, 26 were considered reactive and therefore excluded from the study. Of the remaining 1024, 514 had structural epilepsy, 510 were idiopathic. Structural-based epilepsy was more common in patients over 72 months of age (n=360), followed by dogs between 7 and 72 months of age (n=131), less common in subjects under 6 months of age (n=23). Idiopathic epilepsy was most common in dogs between 7 and 72 months of age (n=365), followed by subjects over 72 months of age (n=112), and less common in subjects under 6 months of age (n=33). The dogs with structural epilepsy were 269 males and 245 females, while those with idiopathic epilepsy were 324 males and 186 females. There is also a high prevalence of Boxer with structural epilepsy determined by neoplastic lesions (n=57).

**Conclusion:** Age is significantly associated with the presence of structural epilepsy and with the consequent diagnosis, structural epilepsy is more frequent in elderly subjects, with diagnosis of neoplasia; idiopathic epilepsy is more frequent in subjects between 7 and 72 months. Sex is significantly associated with idiopathic epilepsy, which is more common in males than females. The Boxer breed has a high incidence of structural epilepsy on a neoplastic basis.



## **INDICE**

<b>1.</b>	<b>INTRODUZIONE .....</b>	<b>15</b>
1.1.	L'EPILESSIA .....	15
1.2.	INTERNATIONAL VETERINARY EPILEPSY TASK FORCE .....	15
1.2.1.	DEFINIZIONI .....	15
1.2.2.	CLASSIFICAZIONI .....	17
	Classificazione eziologica .....	17
	Classificazione fenotipica e semiologica .....	18
1.3.	EPIDEMIOLOGIA .....	19
1.3.1.	SEGNALAMENTO .....	20
	Età .....	20
	Razza .....	20
	Sesso .....	23
1.4.	APPROCCIO AL PAZIENTE SOSPETTO EPILETTICO: SONO CRISI EPILETTICHE?.....	24
1.4.1.	ANAMNESI.....	25
1.4.2.	APPROCCIO DIAGNOSTICO ALL'EPILESSIA NEL CANE .....	26
	Tier I .....	26
	Tier II .....	28
	Tier III .....	31
1.4.3.	OPZIONI TERAPEUTICHE .....	32
1.4.4.	PROGNOSI .....	35
<b>2.</b>	<b>LO STUDIO .....</b>	<b>37</b>
2.1.	SCOPO DELLA TESI.....	37
2.2.	MATERIALI E METODI .....	37
2.2.1.	SELEZIONE DEI CASI .....	37
2.2.2.	ANALISI DEI DATI .....	38
2.2.3.	STUDIO RM .....	39
2.2.4.	APPROFONDIMENTI DIAGNOSTICI .....	39

<b>3.</b>	<b>RISULTATI .....</b>	<b>41</b>
3.1.	CASI SELEZIONATI .....	41
3.2.	ANALISI DELLA POPOLAZIONE GENERALE .....	42
3.2.1.	ANALISI DELLA POPOLAZIONE CON EPILESSIA IDIOPATICA .....	44
3.2.2.	ANALISI DELLA POPOLAZIONE CON EPILESSIA STRUTTURALE .....	46
	Sottopopolazione strutturale su base vascolare .....	48
	Sottopopolazione strutturale su base Infiammatoria .....	50
	Sottopopolazione strutturale su base traumatica .....	52
	Sottopopolazione strutturale su base congenita .....	54
	Sottopopolazione strutturale su base neoplastica .....	56
	Sottopopolazione strutturale su base degenerativa.....	58
3.2.3.	ANALISI DELLE RAZZE CON n>30.....	61
<b>4.</b>	<b>DISCUSSIONE .....</b>	<b>65</b>
4.1.	SELEZIONE DEI CASI .....	65
4.2.	ANALISI DELLA POPOLAZIONE GENERALE .....	68
4.2.1.	EPILESSIA IDIOPATICA .....	71
4.2.2.	EPILESSIA STRUTTURALE .....	73
	Epilessia strutturale su base vascolare .....	74
	Epilessia strutturale su base infiammatoria .....	75
	Epilessia strutturale su base congenita .....	76
	Epilessia strutturale su base neoplastica .....	77
	Epilessia strutturale su base degenerativa.....	78
4.3.	CONSIDERAZIONI SUL SEGNALAMENTO .....	79
4.3.1.	ETÀ .....	80
4.3.2.	SESSO .....	82
4.3.3.	TAGLIA .....	84
4.3.4.	RAZZA .....	86
<b>5.</b>	<b>CONCLUSIONI .....</b>	<b>91</b>
<b>6.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA .....</b>	<b>93</b>
	RINGRAZIAMENTI .....	99





## **1. INTRODUZIONE**

### **1.1. L'EPILESSIA**

L'epilessia è definita – secondo l'International Veterinary Epilepsy Task Force – come un disordine cerebrale caratterizzato dalla predisposizione a generare crisi epilettiche, in cui un'attività improvvisa e anormale dei network neuronali causa quadri clinici complessi, con manifestazioni motorie, autonome e/o comportamentali. Tale definizione è applicata nella pratica quando si presentano due o più crisi spontanee a distanza di almeno 24 ore l'una dall'altra (Berendt et al., 2015).

### **1.2. INTERNATIONAL VETERINARY EPILEPSY TASK FORCE**

Numerosi studi sono stati condotti negli ultimi 30 anni sull'epilessia del cane e del gatto, certo è che l'utilizzo di terminologia, classificazioni, neuroimaging e indagini diverse ha contribuito a rendere più difficile la comparazione, e di conseguenza la comprensione, dei casi.

Per questo motivo nel 2014 è stata istituita l'IVETF (International Veterinary Epilepsy Task Force), un'organizzazione di 26 medici veterinari, specialisti e non, con l'obiettivo di fornire indicazioni univoche a colleghi, proprietari e allevatori a proposito di epilessia, per facilitare le comunicazioni e l'interpretazione dei dati. Le 8 pubblicazioni di IVETF su Veterinary Research sono strumenti pratici, validi e affidabili, col fine di costruire uno schema clinico scientifico per la gestione e la ricerca dell'epilessia, offrendo un linguaggio comune con indicazioni standardizzate su terminologia, approccio diagnostico, ruolo della genetica, trattamento medico ed effetti, protocolli di risonanza magnetica (RM), raccolta e processazione di campioni (Volk, 2015).

#### **1.2.1. DEFINIZIONI**

Spesso terminologia, classificazioni e definizioni riflettono quelle della medicina umana, continuamente aggiornate da ILAE (International League Against Epilepsy). La terminologia riguardante le sindromi epilettiche è in continua evoluzione, per cui di seguito saranno elencati i principali termini ad oggi in uso, in modo da rendere univoca l'interpretazione degli stessi in questo documento.

Il termine 'crisi' può essere usato per qualsiasi evento neurologico acuto, breve e transitorio e non implica che l'evento sia epilettico.

Per 'crisi epilettica' si intende la manifestazione di un'eccessiva attività sincrona transitoria, spesso autolimitante, dei neuroni cerebrali che si ripete due o più volte a distanza di almeno 24 ore. È un evento patologico che può essere delineato da manifestazioni motorie, autonome o comportamentali (Berendt et al., 2015).

Non tutte le crisi sono associate però con una condizione di patologia epilettica: le ‘crisi reattive’ sono dovute a patologie metaboliche sistemiche o intossicazioni e costituiscono la risposta naturale di un sistema nervoso sano a uno stimolo nocivo, che ha alterato il metabolismo dell’animale (Berendt et al., 2015; Hall et al., 2020). Tra le molteplici cause si riscontrano più frequentemente ipoglicemia, disordini elettrolitici, encefalopatia epatica o uremica, ipotiroidismo, ipossia e intossicazioni da carbamati, organofosforici, glicole etilenico, metaldeide, stricnina. (De Risio et al., 2015; Brauer et al., 2011)

Il termine ‘status epilepticus’ può essere definito da un punto di vista clinico in due modi:

- un’ininterrotta crisi epilettica di durata maggiore ai 5’;
- il verificarsi di due o più crisi epilettiche tra cui c’è un incompleto recupero dello stato mentale.

I ‘cluster’ di crisi, detti anche ‘crisi a grappolo’, possono essere clinicamente definiti come due o più crisi epilettiche intervallate da momenti di normalità all’interno di un periodo di 24 ore, che sono comunque considerate parte dello stesso evento ictale.

Se due crisi avvengono invece a una distanza maggiore di 24 ore tra loro si considerano ‘crisi isolate’.

Con ‘ictus’ si denota la crisi stessa, un’improvvisa manifestazione neurologica che nella maggior parte dei casi dura da alcuni secondi a pochi minuti.

Il termine ‘convulsioni’ esprime episodi di eccessiva e anormale contrazione muscolare, spesso bilaterale, che può essere prolungata o interrotta. Non tutte le crisi epilettiche comportano convulsioni.

Con le espressioni ‘periodo preictale’ e ‘periodo postictale’ si fa riferimento rispettivamente ai periodi che immediatamente precedono o seguono l’evento ictale.

Durante il periodo preictale è comune osservare prodromi, ossia dei fenomeni che si verificano tramite alterazioni cliniche soggettive o oggettive che preannunciano l’inizio di una crisi epilettica, senza farne direttamente parte. Il prodromo è in genere un evento di lunga durata (ore o giorni), da non confondere con i segni convulsivi ad esordio focale che durano secondi o pochi minuti (Berendt et al., 2015), e può essere caratterizzato da ansia, irrequietezza, attaccamento morboso al proprietario, isolamento, aggressività o vocalizzazioni, e da un’aura, che è la manifestazione iniziale di una crisi e avviene negli ultimi secondi del prodromo. Negli animali l’aura può presentarsi come un aumento o una diminuzione della ricerca di attenzioni, un comportamento stereotipato o manifestazioni autonome, come salivazione, vomito o urinazione (De Risio et Platt, 2014).

Durante il periodo postictale si possono verificare dei fenomeni clinici anomali e transitori, che coinvolgono il sistema nervoso centrale e che compaiono o si accentuano al termine delle manifestazioni ictali (Berendt et al., 2015). Tale periodo può durare da secondi a giorni e si manifesta attraverso disorientamento, comportamento aggressivo, irrequietezza, letargia, sonno profondo, fame, sete, defecazione, urinazione, atassia, deficit propriocettivi e risposta alla minaccia ridotta o assente, con o senza effettiva cecità (De Risio et Platt, 2014).



### **1.2.2. CLASSIFICAZIONI**

Una classificazione standardizzata delle principali cause di crisi epilettiche potrebbe agevolare un iter diagnostico e terapeutico condiviso tra colleghi (De Risio et Platt, 2014). La medicina veterinaria ha classificato le manifestazioni epilettiche da un punto di vista eziopatologico e da uno fenotipico, a seconda che si consideri la causa scatenante le crisi o il modo in cui si manifestano i segni clinici (Berendt et al., 2015).

#### **Classificazione eziologica**

Con questa classificazione si va a indagare qual è la causa alla base delle manifestazioni epilettiche. Si possono distinguere due tipi di epilessia: epilessia strutturale e epilessia idiopatica.

#### **EPILESSIA STRUTTURALE**

L'epilessia strutturale è associata a disordini prosencefalici strutturali che alterano l'anatomia intracranica, provocando crisi epilettiche (Hall et al., 2020). La sintomatologia clinica è dovuta pertanto a patologie intracraniche, tra cui si possono annoverare:

- disordini vascolari
- disordini infiammatori / infettivi
- traumi
- anomalie congenite
- neoplasie
- forme degenerative

Tali situazioni possono essere confermate da esami clinici che comprendono tecniche di diagnostica per immagini (RM e, più raramente, TC) e esame del liquor, o dal patologo, tramite l'indagine sui reperti post-mortem (Berendt et al., 2015).

#### **EPILESSIA IDIOPATICA**

Il termine 'idiopatico', che definisce un disordine come proprio, di per sé, viene utilizzato in medicina quando, con gli attuali mezzi diagnostici, non si è in grado di determinare la causa di un fenomeno.

Per 'epilessia idiopatica' si intende un disordine in cui è sospetta una patologia cerebrale, ma non si riesce a identificarne l'eziologia ed è quindi diagnosticata per esclusione, attraverso la negatività degli esami per la ricerca di patologie note. Se ne distinguono tre tipi:

- epilessia genetica
- epilessia sospetta genetica
- epilessia a causa sconosciuta

In alcuni casi può essere infatti coinvolta una componente genetica, soprattutto negli individui che hanno anamnesi familiari di crisi epilettiche o che appartengono a razze con alta prevalenza di epilessia (> 2%).

Sono oggetto di studio, e di futuro sviluppo, test genetici, che potrebbero un domani favorire una selezione genetica negativa all'interno degli allevamenti, così da ridurre la popolazione epilettica attraverso lo screening dei riproduttori.

Se in alcune razze il gene associato ad epilessia è stato identificato e si può effettivamente parlare di epilessia genetica, in altre razze si può solo supporre una causa genetica, in base all'alto numero di soggetti epilettici riscontrato. Esistono poi cani che non appartengono a razze con alta prevalenza né con anamnesi familiari di epilessia, in cui, all'iter diagnostico, con gli attuali mezzi a disposizione, non sono rilevate alterazioni strutturali che giustifichino le crisi epilettiche (De Risio et Platt, 2014). Sono questi i casi in cui si parla di epilessia idiopatica a causa sconosciuta, nei quali la componente genetica non è più probabile di un'alterazione strutturale non identificabile.

### **Classificazione fenotipica e semiologica**

Con questa classificazione distinguiamo crisi focali e generalizzate, in base alla presentazione e alla distribuzione dei segni clinici, i quali sono strettamente correlati alle aree encefaliche in cui la crisi stessa viene generata e si propaga.

### **CRISI EPILETTICHE FOCALI**

Le crisi epilettiche focali, in passato chiamate 'parziali', sono caratterizzate da segni lateralizzati e/o regionali (motori, autonomici, comportamentali, da soli o in associazione), per cui possono essere ben localizzate o distribuite su un'area più vasta.

L'anomala attività elettrica sorge infatti in un gruppo o rete di neuroni all'interno di un emisfero, con schemi di propagazione preferenziali che possono coinvolgere l'emisfero controlaterale e talvolta evolvere in crisi epilettiche generalizzate. Gli iniziali segni motori, autonomici o comportamentali sono in questo caso dunque seguiti da uno stato convulsivo, con attività tonica, clonica o tonico-clonica bilaterale e talvolta perdita di conoscenza. I segni clinici riflettono le funzioni delle aree del cervello coinvolte.

Le crisi epilettiche focali possono presentarsi clinicamente come alterazioni:

- motorie, quali contrazioni facciali, movimenti a scatti ripetuti della testa, ammiccamento ritmico, contrazioni della muscolatura facciale o scatti ritmici ripetuti di un'estremità;
- autonomiche, quali pupille dilatate, ipersalivazione o vomito;
- comportamentali, quali stati di ansia, irrequietezza, reazioni di paura inspiegabili o ricerca del proprietario con attaccamento morboso. (Berendt et al., 2015)

Si distinguono inoltre crisi focali complesse, se durante le stesse l'animale perde conoscenza o presenta segni autonomici.

## CRISI EPILETTICHE GENERALIZZATE

Le crisi epilettiche generalizzate sono quelle osservate più frequentemente nella popolazione canina. Esse sono caratterizzate dal coinvolgimento bilaterale del corpo e perciò sono implicati entrambi gli emisferi cerebrali.

Durante le crisi epilettiche generalizzate l'animale può perdere conoscenza e spesso si manifestano anche salivazione, urinazione e defecazione.

Tali crisi epilettiche si verificano spesso durante il sonno e sono seguite da un periodo postictale solitamente anomalo; durante l'ictus il proprietario non riesce a richiamare l'attenzione del suo animale nè a fermare la crisi in corso (De Risio et al., 2015). Si distinguono 5 sottocategorie di crisi generalizzate:

- toniche, caratterizzate dall'aumento del tono muscolare dovuto a una contrazione anomala e eccessiva; possono essere accompagnate da perdita di conoscenza e segni autonomici.
- cloniche, che si presentano attraverso improvvise contrazioni involontarie, brevi, ripetute e prolungate che coinvolgono uno o più gruppi muscolari. Talvolta ci possono essere anche perdita di conoscenza e manifestazioni autonome.
- tonico-cloniche, che si verificano solitamente attraverso una prima fase tonica, con contrazione degli arti e opistotono, di durata variabile, spesso con alterazioni del ritmo respiratorio e cianosi, seguita da una seconda fase clonica, con movimenti incoordinati degli arti e masticazione a vuoto; solitamente c'è perdita di conoscenza e manifestazioni autonome nei casi più gravi (De Risio et Platt, 2014);
- miocloniche, che prevedono movimenti a scatti che possono essere limitate a determinati gruppi muscolari o interessare tutto il corpo;
- atoniche, che si manifestano con cadute improvvise o perdita repentina del tono muscolare, con collasso dell'animale. Sono difficili da differenziare dalle sincope, soprattutto se vengono riportate solamente in anamnesi dal proprietario (Berendt et al., 2015).

### **1.3. EPIDEMIOLOGIA**

La valutazione epidemiologica dell'epilessia canina rimane un'area poco indagata, frequentemente complicata da bias. Studi su larga scala spesso risultano incompleti di indagini RM e questo determina un'inevitabile penalizzazione nella ricerca della causa sottostante le crisi (Hall et al., 2020).

Nella popolazione canina totale si stima che la prevalenza dell'epilessia sia tra lo 0,6% e lo 0,75% (Volk, 2015), mentre se si considerano i cani che vengono riferiti per indagini approfondite in un centro specialistico la percentuale si alza all'1-2,6%. Tra tutte le patologie neurologiche l'epilessia è una delle più frequenti, tant'è che la sua prevalenza nella popolazione neurologica si aggira attorno al 10,5 %.

### **1.3.1. SEGNALAMENTO**

L'epilessia è un disordine caratterizzato da una vasta gamma di segni clinici, età d'insorgenza e in parte da un background genetico sottostante. Il segnalamento può pertanto far sbilanciare il clinico verso un'ipotesi piuttosto che un'altra e può contribuire alla selezione di iter diagnostico e terapia.

#### **Età**

In epilettologia canina si distinguono tre gruppi di soggetti in base all'età:

- tra 0 e 6 mesi
- tra 7 e 72 mesi
- sopra i 72 mesi

I soggetti appartenenti al primo gruppo hanno più frequentemente forme infiammatorie e disordini congeniti, come malformazioni o malattie da accumulo lisosomiale; i soggetti del secondo gruppo sono quelli con maggior prevalenza di epilessia idiopatica; i cani sopra i 6 anni hanno solitamente un'epilessia su base strutturale, neoplastica o vascolare (De Risio et al., 2015).

#### **Razza**

In alcune razze di cani sono stati riportati alti tassi di prevalenza per l'epilessia idiopatica, il che fa sospettare che sia implicata una componente genetica; è pertanto essenziale procedere con una corretta indagine diagnostica, ai fini sia del trattamento, sia della selezione genetica negli allevamenti. I dati attuali mostrano che il decorso clinico, la presentazione delle crisi, la risposta al trattamento e l'ereditabilità possono differire sostanzialmente tra le diverse razze di cani e anche tra popolazioni di cani appartenenti alla stessa razza ma che vivono geograficamente molto distanti.

La ricerca sta proseguendo nello studio delle mutazioni genetiche coinvolte, che potrebbero essere multiple e spesso non facili da identificare, anche a causa della complessità dell'ereditabilità genica, alla quale si potrebbero sommare degli effetti epigenetici.

Il rinvenimento dei geni coinvolti potrebbe un domani non solo dare informazioni maggiori sulla prognosi e sulla qualità di vita dei soggetti epilettici, ma potrebbe anche portare allo sviluppo di terapie mirate e personalizzate per ogni razza.

Di seguito vengono riportati i dati di IVEFT , che nel 2015 ha raccolto i risultati delle razze più colpite da epilessia idiopatica, con età di insorgenza, e, se presenti, informazioni sulla prevalenza della patologia nella razza nel paese di studio (Huelsmeyer et al., 2015).

Razza	Età d'insorgenza media	Prevalenza
Pastore Australiano	30 m	-
Pastore Belga	40 m	9,5% - 33% Danimarca
Bovaro del Bernese	26.5 m	-
Border Collie	30 m	-
Border Terrier	39 m	13,1 % Germania
Dalmata	35 - 38 m	-
Springer Spaniel Inglese	36 m	-
Spitz Finnico	36 m	5,4 % Finlandia
Golden Retriever	24,9 - 27,5 m	-
Vizsla Ungherese	36 m	-
Levriero Irlandese	36 m	18,3 % Stati Uniti
Spinone Italiano	38 m	5,3 % Regno Unito
Labrador Retriever	28 m (F) - 34 m (M)	3,1% Danimarca
Lagotto Romagnolo	1.5 m	-
Petit Basset Griffon Vendéen	24 m	8,9 % Danimarca
Pastore Scozzese Shetland	12 - 18 m	-
Barbone Grande	29 - 34 m	-

**Tabella 1.** Età di insorgenza media e prevalenza di epilessia idiopatica nelle razze più colpite.

Dalla recente letteratura sembrerebbe che ci siano delle differenze di gravità dell'epilessia nelle diverse razze: i segni clinici vanno da moderati a gravi nelle razze Border Collie, Pastore Australiano, Spinone Italiano, Pastore Tedesco e Staffordshire Bull Terrier, mentre sono più lievi in Collie, Labrador Retriever e Pastore Belga. La genetica potrebbe anche spiegare perchè si riscontri più spesso refrattarietà al trattamento in alcune razze rispetto ad altre (Bhatti et al., 2015).

Uno studio, pubblicato nel 2018 su Journal of Veterinary Internal Medicine, ha identificato come razze predisposte all'epilessia Carlino, Boxer, Basset Hound, Border Terrier e Border Collie e ha individuato come fattori di rischio l'età, il sesso (maschile), la razza e il peso (maggiore di 40kg). Nelle razze indicate la prevalenza di soggetti epilettici supera l'1,4% della popolazione totale di quella determinata razza che si è presentata a visita per una first opinion (Erlen et al., 2018).

Semberebbe che i cani di razza Boxer abbiano una maggior predisposizione a sviluppare neoplasie intracraniche rispetto ad altre razze; in uno studio svolto nel 2014 il 74,2% dei Boxer riferiti per crisi epilettiche presentava lesioni cerebrali asimmetriche, di probabile origine neoplastica (Armaşu et al., 2014), concordando con studi precedenti (Heidner et al., 1991; LeCouteur, 1999).

### Mutazioni genetiche associate all'epilessia

Gli studi finora condotti hanno rivelato i geni probabilmente coinvolti nell'epilessia solo in poche razze (Koskinen et al., 2017; Van Meerven et al., 2014). Quelle note finora sono raggruppate nella seguente tabella (De Risio et Platt, 2014).

Gene mutato	Razza	Disordine associato	Età di esordio (mesi)
EPM2B	Bassotto Nano a Pelo Duro	Malattia di Lafora (epilessia mioclonica)	72 - 108
LGI2	Lagotto Romagnolo	Epilessia Giovanile Familiare Benigna	1-2 (a risoluzione spontanea)
CLN8	Setter Inglese	Lipofuscinosi Ceroide Neuronale	12-24
CLN5	Border Collie		> 15
CTSD	Bulldog Americano		< 24
TPP1	Bassotto		9
PPT1			< 9
ARSG	American Staffordshire Terrier		36 - 60
CLN6	Pastore Australiano		< 24
ATP13A2	Tibetan Terrier		adulta

**Tabella 2.** Mutazioni genetiche note associate all'epilessia.

## Sesso

In letteratura la predisposizione all'epilessia dell'uno o dell'altro sesso è piuttosto dibattuta e gli studi a riguardo sono pochi. Dai risultati finora ottenuti sembrerebbe che i maschi siano più soggetti a sviluppare epilessia idiopatica rispetto alle femmine (maschi 62% vs femmine 38%) (Volk et al., 2015; Van Meervenne et al., 2014; Heske et al., 2014), mentre non è stata trovata alcuna netta associazione con la sterilizzazione (Volk, 2015).

Degli studi condotti su razze specifiche hanno evidenziato una prevalenza di soggetti epilettici maschi nelle razze Pastore Tedesco, Golden Retriever, Bovaro del Bernese, Vizla, Springer Spaniel Inglese, Levriero Irlandese, Barbone Grande e Pastore Australiano.

Altre pubblicazioni hanno valutato la predisposizione all'epilessia idiopatica nelle razze Labrador Retriever, Petit Basset Griffon Vendeen e Keeshond, ma non hanno trovato differenze di prevalenza per i due sessi.

Esistono infine degli studi che hanno notato una predisposizione all'epilessia idiopatica nelle femmine di razza Shetland (Van Meervenne et al., 2014).

Un'altra differenza riportata in letteratura consiste nella risposta alla terapia antiepilettica: sembrerebbe infatti che i soggetti di sesso maschile siano meno responsivi ai farmaci rispetto ai soggetti di sesso femminile (Bhatti et al., 2015). Spesso inoltre l'aspettativa di vita è inferiore nei pazienti epilettici maschi (6 anni) rispetto alle femmine (8 anni) (Van Meervenne et al., 2014).

In medicina umana l'effetto degli ormoni sessuali sull'epilessia è stato studiato e secondo i risultati sembrerebbe che il progesterone abbia un effetto protettivo, mentre gli estrogeni si sono dimostrati trigger di crisi. Sembrerebbe infatti che alcune donne abbiano una diversa incidenza di crisi epilettiche a seconda del periodo del ciclo mestruale. In medicina umana si è dimostrato che l'estradiolo induce cambiamenti strutturali e funzionali nei neuroni ippocampali, che possono modificare la suscettibilità degli stessi all'attività epilettica. L'effetto degli androgeni è ancora oggetto di studio e di più complessa interpretazione, data l'estrema variabilità dei loro livelli sierici nel corso del giorno.

In medicina veterinaria la situazione non è ancora stata definita, anche perchè spesso gli animali oggetto di studio sono sterilizzati. Sembrerebbe tuttavia, dai pochi studi finora condotti, che la sterilizzazione favorisca il controllo delle crisi (Van Meervenne et al., 2014).

In uno studio svolto in medicina umana sembrerebbe che la stessa attività ictale, inficiando sull'ippocampo, abbia degli effetti negativi sulla funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e che anche il cortisolo abbia un impatto sull'eccitabilità neuronale e sulla suscettibilità alle crisi. Nel medesimo studio è stata evidenziata anche una correlazione tra presenza di estrogeni e stati depressivi nella donna, in parte sovrapponibile alle scarse evidenze presenti in campo veterinario, in cui si è notata la presenza di cambiamenti comportamentali in soggetti epilettici, senza differenziare però cagne sterilizzate e intere.

Lo stato di sterilizzazione sembrerebbe incidere sulla frequenza di crisi: le femmine sterilizzate avrebbero una minor frequenza di cluster di crisi rispetto alle femmine intere. I soggetti epilettici maschi interi presentano più spesso crisi a grappolo rispetto alle femmine e ai maschi castrati.

#### **1.4. APPROCCIO AL PAZIENTE SOSPETTO EPILETTICO: SONO CRISI EPILETTICHE?**

L'approccio clinico al paziente in cui si sospettano crisi epilettiche deve necessariamente prevedere due step:

- stabilire se l'evento sia una crisi epilettica o se sia un episodio riconducibile a un'altra causa;
- identificare la causa sottostante alla crisi epilettica.

È consigliabile utilizzare un questionario per raccogliere l'anamnesi, standardizzata e dettagliata, e chiedere al proprietario di visionare eventuali video dell'episodio, se disponibili. Ciò aiuta il clinico a catalogare l'evento e a fare una prima differenziazione con episodi di altra natura (es. sincopi, crisi vestibolari, disordini neuromuscolari).

Non è sempre facile differenziare le discinesie parossistiche dalle crisi epilettiche focali con manifestazioni motorie, anche se i soggetti affetti da discinesia spesso sono normali tra un evento e l'altro, non hanno perdita di coscienza né segni autonomici e all'elettroencefalogramma non dimostrano alterazioni, a differenza dei pazienti epilettici. Tuttavia non è infrequente che le crisi epilettiche focali si manifestino senza alterazioni autonome, elettroencefalografiche o perdita di coscienza.

Durante gli eventi parossistici l'animale prosegue l'attività che stava svolgendo prima che l'episodio iniziasse, spesso il proprietario riesce ad alterare il decorso dell'episodio se interviene durante lo stesso, richiamando l'attenzione del soggetto, cosa che non avviene durante le crisi epilettiche focali.

Alcuni disordini del movimento sono razza-specifici, è stata individuata infatti nei cani di razza Cavalier King Charles Spaniel una discinesia parossistica esercizio-indotta. Altre razze sono ancora oggetto di studio. I proprietari di Dobermann e Bulldog Inglese, razze comunemente soggette a 'head bobbing', un tremore benigno idiopatico della testa, riferiscono che l'animale cessa il movimento qualora intervenga uno stimolo esterno.

Inoltre, in medicina umana si è visto che specifiche mutazioni possono portare ad episodi di discinesia parossistica in alcuni soggetti, ma a crisi epilettiche in altri soggetti imparentati: ciò rende ancora più difficile le indagini in epilettologia (De Risio et al., 2015).

Per identificare la causa sottostante alle crisi epilettiche, una volta esclusi gli eventi parossistici, si procede con l'anamnesi, l'esame neurologico e la diagnostica collaterale.



#### **1.4.1. ANAMNESI**

Solitamente al momento della visita il cane non è in crisi, per cui in questi casi è ancora più importante una completa e approfondita raccolta anamnestica, che spesso, assieme al segnalamento, permette al neurologo di fare le prime ipotesi diagnostiche.

In anamnesi è opportuno seguire uno schema rigoroso e dettagliato, che permetta al proprietario di esprimere i fatti accaduti e al clinico di avere un quadro completo dell'animale, poichè quest'ultimo a visita potrebbe non mostrare le alterazioni che il proprietario ha notato durante le crisi.

Dapprima sarà necessario raccogliere informazioni circa la prima crisi, quando e come si è manifestata e quanto è durata, se ci sia stata una fase pre- o post-ictale. In seguito si valuterà la sovrapponibilità fenotipica delle crisi successive alla prima, così da capire se nel tempo ci siano state delle variazioni o se ci sia una regolarità nella frequenza degli eventi ictali.

Talvolta le crisi si manifestano in precisi momenti della giornata, ad esempio mentre l'animale dorme, in seguito a un forte stimolo visivo o sonoro, vicino o lontano dai pasti, dopo uno sforzo fisico o, nelle femmine, durante una determinata fase del ciclo estrale.

Un cane che si presenta a visita per una seconda opinione inoltre spesso è già in terapia; in anamnesi sarà dunque richiesto al proprietario di fornire informazioni riguardo al farmaco o ai farmaci in uso, posologia e frequenza di somministrazione, eventuali variazioni nella terapia e effetti riscontrati dall'inizio dell'iter terapeutico. Utile, per ipotizzare l'outcome farmacologico, è anche sapere qual è stato l'intervallo temporale tra la prima crisi e l'inizio della terapia, poichè è stato riscontrato che l'efficacia del trattamento è inversamente proporzionale alla lunghezza di tale intervallo.

Spesso l'epilessia idiopatica si fonda su una base genetica certa o presunta, per cui familiarità con soggetti che hanno mostrato crisi epilettiche nel corso della loro vita, con o senza una diagnosi di epilessia, possono far propendere il clinico verso un'ipotesi ereditaria, tuttavia raramente il proprietario è a conoscenza di altri cani epilettici all'interno dell'allevamento da cui proviene il suo cane. In più molti cani vengono adottati da canili e l'anamnesi familiare è totalmente sconosciuta.

La durata della crisi, la presenza e la durata delle fasi pre- e postictale, la sintomatologia focale o generalizzata non sono indicative di alcuna eziologia specifica.

#### **1.4.2. APPROCCIO DIAGNOSTICO ALL'EPILESSIA NEL CANE**

La diagnosi di epilessia idiopatica è per esclusione ed avviene con aumentati gradi di confidenza basati su un sistema a tre livelli, che si svolgono consecutivamente, chiamati Tier I, Tier II e Tier III.

Tale percorso diagnostico non viene eseguito sempre nella sua totalità, infatti se già al primo livello è evidenziata una possibile causa, reattiva o strutturale, l'iter si arresta, mentre prosegue finché non vengano rilevati risultati significativi. Tuttavia nei casi dei soggetti epilettici idiopatici raramente si arriva al Tier III, sebbene i due Tier precedenti siano negativi, dato che la gestione del paziente è impegnativa e la disponibilità di elettroencefalografie è piuttosto ridotta.

#### **TIER I**

Tale livello di confidenza viene utilizzato per indagare se le crisi siano crisi epilettiche o crisi reattive e, in quest'ultimo caso, quale sia la causa più probabile.

È sostanzialmente basato su un esame fisico e neurologico nella norma, ad eccezione di eventuali anomalie dovute alle terapie antiepilettiche o a deficit neurologici post-ictali; non si riscontrano anomalie clinicamente significative nel profilo ematico di base o nell'esame delle urine.

La segnalazione in anamnesi di soggetti epilettici in famiglia supporta la diagnosi di epilessia idiopatica (De Risio et al., 2015).

#### **ESAME NEUROLOGICO**

Un paziente con epilessia idiopatica ha solitamente un esame neurologico nella norma, a meno che non si presenti a visita durante il periodo pre- o post-ictale o durante la crisi stessa.

Un soggetto affetto da crisi epilettiche su base strutturale può presentare un esame neurologico alterato, con segni neurologici asimmetrici, se la lesione è molto lateralizzata, e anomalie interictali. Tuttavia l'assenza di alterazioni all'esame neurologico e di deficit interictali non esclude a priori un'epilessia strutturale: esistono infatti delle aree del prosencefalo definite 'regioni clinicamente silenti' - bulbo olfattorio, lobi frontale e piriforme - che, se affette da patologie strutturali, possono dare esclusivamente crisi epilettiche, senza alterazioni all'esame neurologico (De Risio et al., 2015; Ghormley et al., 2015).

Un cane con crisi reattive è comune che si presenti in status epilepticus, con ulteriori segni clinici variabili a seconda della causa sottostante, come tremori muscolari e fascicolazioni, soprattutto all'inizio della sintomatologia. Di solito i disordini tossici hanno esordio acuto (<24h) e i segni clinici neurologici possono essere preceduti o accompagnati da segni gastroenterici, cardiovascolari o respiratori.

I disordini da causa metabolica possono avere esordio acuto, subacuto o cronico e possono essere progressivi, recidivanti o remissivi. Generalmente l'esame neurologico rivela deficit compatibili con coinvolgimento del prosencefalo simmetrico, bilaterale e diffuso (De Risio et al., 2015).

### PROFILO EMATICO E PROFILO URINARIO

Il profilo ematico di base comprende: conta completa delle cellule del sangue, profilo biochimico sierico, comprensivo di sodio, potassio, cloro, calcio, fosforo, ALT, ALP, bilirubina totale, urea, creatinina, proteine totali, albumina, glucosio, colesterolo, trigliceridi, acidi biliari a digiuno e/o ammonio. Il profilo delle urine include: peso specifico, proteine, glucosio, pH e analisi del sedimento.

A seconda del sospetto, il laboratorio può proseguire l'indagine con altri parametri:

sospetto	parametri da richiedere
encefalopatia epatica	acidi biliari pre- e post-prandiali, ammonio, ecografia addominale
disordini tiroidei	TT4, fT4, TSH
insulinoma	fruttosamine, curva glicemica, rapporto glucosio/insulina
disordini muscolari	CK, lattati
disordini infettivi	PCR, test antigenici
malassorbimento di B12	vit. B12
ipocalcemia	Ca <sup>++</sup>
intossicazione	ricerca di tossine specifiche o screening tossicologico con spettroscopia di massa
disordini congeniti metabolici	quantificazione di amminoacidi e acidi organici, di glicosaminoglicani, oligosaccaridi, purine e pirimidine in siero, CSF e urine
disordine genetico	test genetico [se il gene è noto]

**Tabella 3.** Parametri specifici da richiedere al laboratorio, in caso di sospetto di crisi reattive.

Qualora si sospetti una neoplasia è utile aggiungere al piano diagnostico la radiografia di torace e addome in tre proiezioni, per ricercare la presenza di metastasi. Se si sospetta ipertensione si consideri la valutazione del fondo dell'occhio e la misurazione della pressione sanguigna non invasiva (De Risio et al., 2015).

## **TIER II**

Questo livello di indagine segue il precedente e comprende: misurazione degli acidi biliari pre- e post-prandiali, RM dell'encefalo e l'analisi del liquido cefalorachidiano (LCR) (De Risio et al., 2015). Tramite gli acidi biliari si valuta se la crisi possa essere dovuta a un'alterata funzionalità epatica, per cui, in caso di valori nel range di normalità, possiamo escludere una crisi reattiva. I risultati degli acidi biliari sono utili anche nell'ottica dell'impostazione della terapia, dal momento che sarà differente a seconda che le funzionalità epatiche del cane siano mantenute o meno. Tramite RM e LCR si determina se le crisi epilettiche siano strutturali o di natura idiopatica.

## RISONANZA MAGNETICA

La RM è una componente chiave nello schema diagnostico dell'epilessia poiché permette di individuare o di escludere la presenza di strutture intracraniche, come neoplasie, traumi, infiammazioni o anomalie congenite, come potenziali cause di crisi, con una sensibilità del 94,4% e una specificità del 95%.

La rilevazione delle lesioni dipende strettamente dalla qualità di immagine che si riesce ad ottenere, pertanto sarà influenzata dalla tipologia di strumentazione e differirà tra RM ad alto e basso campo.

Le attuali raccomandazioni affermano che cani che presentano crisi devono essere riferiti per la RM se sono state escluse crisi reattive e se si è verificata una delle seguenti condizioni (Hall et al., 2020):

- il paziente ha un'età inferiore a 6 mesi o superiore a 6 anni;
- il paziente presenta anomalie interictali all'esame clinico o in anamnesi, indice di patologia intracranica;
- il paziente si presenta in status epilepticus o con crisi epilettiche a grappolo;
- il paziente ha una diagnosi presunta di epilessia idiopatica refrattaria alle terapie farmacologiche.

Nella pratica tuttavia, se le condizioni generali dell'animale permettono una buona gestione dell'anestesia, si tende a consigliare lo studio in RM già alle prime manifestazioni di crisi, soprattutto se il segnalamento non è indicativo di epilessia idiopatica o se si suppone una lesione intracranica come causa prima della manifestazione epilettica. Non tutte le lesioni che si riscontrano sono considerabili automaticamente epilettogene (Rusbridge et al., 2015). Le alterazioni in RM possono essere mono- o bilaterali, solitamente localizzate a livello di lobo piriforme o lobo temporale, e talvolta coinvolgono anche il bulbo olfattorio e il lobo frontale (De Risio et al., 2015). Lo studio in RM prevede le sequenze pesate in T1 (con e senza mezzo di contrasto gadolinio), in T2 e FLAIR.

In medicina umana si pone particolare attenzione alla destrutturazione dell'ippocampo nei soggetti epilettici e anche in medicina veterinaria è stata dimostrata una riduzione del volume e atrofia dell'ippocampo nei cani epilettici. Crisi ripetute possono intaccare anche altre strutture intracraniche, quali amigdala, neocorteccia cerebrale e cervelletto. Per tale ragione, lo studio RM di soggetti epilettici dovrebbe includere una valutazione dell'ippocampo, che evidenzia condizioni di atrofia, asimmetria, destrutturazioni, iperintensità in T2 o T2 FLAIR e ipointensità in T1. L'iperintensità ippocampale in T2 è ben correlata alla patologia e a una condizione di sclerosi, ma la sua valutazione è ancora oggetto di studio.

## **Protocolli in RM**

I protocolli attualmente variano notevolmente tra le diverse strutture. Tuttavia si procede in genere con uno studio in almeno 2 piani (trasverso e sagittale), spesso in 3 (dorsale, trasverso e sagittale). Vengono acquisite sequenze pesate in T2, T2 FLAIR, T1 prima e dopo la somministrazione di un mezzo di contrasto paramagnetico, il gadolinio (Rusbridge et al., 2015).

A questo protocollo base talune strutture aggiungono sequenze, quali GE (gradient echo), T1WIR (T1 weighted inversion recovery), DWI (diffusion weighted imaging), STIR (short tau inversion recovery) o altre tecniche che sopprimono il segnale del grasso. Date queste differenze, L'IVETF ha istituito un protocollo standardizzato per lo svolgimento degli studi in RM, adattato alla strumentazione ad alto e basso campo.

L'attività epilettica stessa causa anomalie in RM rilevabili fino a 14 giorni dopo l'ultima crisi (Hall et al., 2020) e correlabili talvolta alla refrattarietà alla terapia. Spesso in RM si notano infatti lesioni compatibili con edema citotossico o vasogenico, probabilmente indotto dall'evento ictale stesso, e sclerosi ippocampale (Rusbridge et al., 2015).

Se vengono rilevate tali alterazioni alla RM, essa andrebbe ripetuta, se possibile, dopo un periodo di 16 settimane dall'ultima crisi, per evitare di identificare le anomalie conseguenti all'ictus come causa strutturale dello stesso e per individuare quindi un'eventuale reale lesione strutturale (De Risio et al., 2015).

## ANALISI DEL LIQUIDO CEFALORACHIDIANO

Il liquido cefalorachidiano, o liquor, è un ultrafiltrato del sangue che circola nello spazio subaracnoideo e nel sistema ventricolare. Viene prodotto tramite un meccanismo oncotico principalmente dal plesso corioideo ed è riassorbito nel sistema venoso tramite i villi aracnoidei (Platt et Olby, 2017).

Esso è a stretto contatto con il SNC e lo protegge dagli insulti meccanici, regola la pressione intracranica, mantiene l'omeostasi e rimuove i cataboliti generati a questo livello.

Nei cani epilettici il prelievo di liquido cefalorachidiano viene comunemente svolto, in seguito a una RM indicativa di malattia infiammatoria o senza alterazioni strutturali, dalla cisterna magna, a meno che non vi siano controindicazioni, per le quali il prelievo può essere eseguito anche dalla cisterna lombare. L'operatore preleva 1 cc di liquor ogni 5 kg di peso del paziente, diviso se possibile in due provette, una vuota e una contenente K3-EDTA, che devono essere processate dal laboratorio entro un'ora.

Sull'aliquota contenuta nella provetta vuota vengono svolte un'analisi macroscopica e un'analisi quantitativa per proteine e globuli bianchi, sull'aliquota conservata in K3-EDTA viene fatta una valutazione citologica ed eventuale ricerca di agenti infettivi.

La concentrazione delle albumine e la presenza di globuli rossi sono valutate semiquantitativamente tramite stick urinari, la prima è considerata nella norma se inferiore a 30 mg/dl, la seconda se i globuli rossi sono assenti. Il test di Pandy valuta invece, sempre in maniera semiquantitativa, la concentrazione di globuline all'interno del liquor: una goccia di liquor viene mescolata a 1-2 cc di reattivo di Pandy (una soluzione di acido carbonico al 10%), e, in base alla torbidità della soluzione così creata, viene assegnato un punteggio da 0 (negativo) a +4 (fortemente positivo).

Dal momento che il liquido cefalorachidiano è un ultrafiltrato del plasma, le cellule al suo interno dovrebbero essere poche, in numero inferiore a 5 per microlitro, e per lo più globuli bianchi mononucleati, mentre gli eritrociti dovrebbero essere assenti. Si procede così con un microscopio e una camera contaglobuli di Fuchs-Rosenthal, alla conta delle cellule presenti in una quantità nota di liquor (3,2 microlitri), per poi dividere il numero dei globuli bianchi trovati per il volume contenuto nella camera. Se si riscontra un numero di cellule maggiore di 5 si parla di pleocitosi. La pleocitosi sarà lieve se sono state trovate meno di 50 cell/ $\mu$ l, moderata se sono state trovate meno di 200 cell/ $\mu$ l, grave se sono state trovate più di 200 cell/ $\mu$ l. In seguito il liquor in K3-EDTA viene centrifugato e si contano tutte le cellule, distinguendole per tipologia. Infine si calcola, per ogni tipo cellulare, la percentuale che rappresenta sulla totalità delle cellule trovate. A seconda della popolazione bianca più rappresentata si distinguono pleocitosi neutrofilica, linfocitica, eosinofilica o mista.

Raramente il liquor ci dà informazioni specifiche su quale sia la causa dell'infiammazione, ma un liquor positivo a uno o più di questi esami è suggestivo di patologia infiammatoria o comunque di inefficienza della BEE. Quando abbiamo un aumento proteico senza una pleocitosi (tale condizione si definisce dissociazione albumino-citologica) probabilmente infatti è per un'alterazione di permeabilità della BEE.

Nella maggior parte dei casi le forme infiammatorie nei cani non sono di origine infettiva, bensì immunomediata. Tali forme immunomediate si riconoscono nell'acronimo MUO (meningoencephalitis of unknown origin). Se rimane il dubbio che possa essere coinvolto un agente infettivo, si può comunque procedere con pannelli sierologici specifici o PCR che ricerchino eventuali disordini infettivi sospettati nel liquor stesso, matrice più affidabile del plasma.

L'analisi del liquido cefalorachidiano è più attendibile se a distanza di almeno 6 settimane dall'ultima crisi, tuttavia spesso i disordini infiammatori non consentono un lasso di tempo così prolungato per trovarne l'eziologia, per cui i dati saranno da interpretare di caso in caso.

Si è notato infatti che, probabilmente a causa di un'aumentata permeabilità della barriera ematoencefalica in corso di crisi, nei soggetti in cui l'analisi del liquor veniva svolta a distanza di pochi giorni dall'evento ictale, la conta cellulare risultava più elevata rispetto ai soggetti in cui l'analisi veniva fatta più tardivamente (De Risio et al., 2015).

### **TIER III**

Con il Tier III si vanno ad identificare le anomalie ictali o interictali in elettroencefalografia (Hall et al., 2020). L'elettroencefalografia (EEG) è la registrazione dell'attività elettrica spontanea generata dai neuroni piramidali nella corteccia cerebrale.

In medicina umana è utilizzata per indagare l'attività epilettiforme, localizzare il focus epilettogeno, identificare anomalie focali o diffuse della funzione cerebrale e monitorare la risposta ai farmaci (De Risio et Platt, 2014).

Nella pratica veterinaria difficilmente si arriva a indagare il Tier III, soprattutto per la modesta diffusione degli apparecchi per l'elettroencefalografia e per la non facile esecuzione di tale esame nel cane.

### 1.4.3. OPZIONI TERAPEUTICHE

Ogni causa di crisi richiede management clinico e trattamenti specifici, che spesso hanno risposta individuale e complessa, comportano alti costi e tempi prolungati, oltre a impattare significativamente sulla qualità di vita di paziente e proprietario.

Dal momento che l'eliminazione dei segni clinici è poco probabile nei cani, spesso si tenta quantomeno di ridurre la frequenza, la durata, la gravità e il numero delle crisi epilettiche.

L'approccio standard che il clinico deve seguire per il trattamento di un animale epilettico consiste nel decidere quando iniziare un trattamento e nello scegliere il farmaco antiepilettico adeguato, ad un dosaggio opportuno. Il medico veterinario deve inoltre sapere quando e se monitorare le concentrazioni del farmaco nel siero, per aggiustare di conseguenza la posologia o, qualora le concentrazioni siano già ai limiti, se sia preferibile associare un altro farmaco o sostituirlo al precedente. Risulta inoltre essenziale promuovere la compliance del proprietario, per mantenere un rapporto di fiducia nei confronti del veterinario e assicurare la rigorosa somministrazione della terapia (Bhatti et al., 2015).

Si consideri che solo il 70-80% dei pazienti epilettici riesce ad essere controllato tramite una terapia efficace, mentre il restante 30-20% è considerato refrattario, ossia non responsivo alla terapia (Potshka et al., 2015). Tuttavia è probabile che questi dati siano il risultato di terapie non correttamente impostate dal medico veterinario o non rigorosamente somministrate da parte del proprietario.

Si è notato che la frequenza di crisi epilettiche aumenta nel tempo, qualora la terapia non venga intrapresa o sia iniziata tardivamente rispetto all'esordio delle prime manifestazioni cliniche – probabilmente a causa di un effetto innescatore intrinseco alle crisi stesse – il che dimostra la necessità di trattare farmacologicamente i soggetti epilettici. La densità di crisi elevata si è rivelata fattore determinante nel risultato terapeutico, inoltre sembrerebbe che i maschi abbiano outcome farmacologici meno soddisfacenti rispetto alle femmine (Bhatti et al., 2015). In medicina umana esiste una complessa interazione tra l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, l'epilessia e i trattamenti antiepilettici (Van Meervenne et al., 2014).

Quando si intraprende una terapia antiepilettica bisogna tenere in considerazione lo stato di salute generale del soggetto, per via degli inevitabili effetti collaterali, ma anche le possibilità economiche del proprietario, dal momento che i costi dei farmaci non sono indifferenti, soprattutto nei soggetti di grossa mole. La terapia è personalizzata sul paziente ed è raccomandata sempre nei casi in cui:

- il periodo interictale sia inferiore o uguale a 6 mesi;
- siano presenti status epilepticus o crisi a grappolo;
- i segni postictali siano particolarmente gravi (es. cecità, aggressività) o si prolunghino per oltre 24h;
- la frequenza di crisi epilettiche o la loro durata siano in aumento o la gravità delle crisi peggiori nell'arco di 3 periodi interictali.

Negli ultimi anni il numero di farmaci antiepilettici è cresciuto esponenzialmente, indice che l'antiepilettico ideale ancora non è stato trovato.



I farmaci storicamente più utilizzati e studiati per prevenire le crisi epilettiche in medicina veterinaria sono Fenobarbitale e Bromuro di Potassio. Di più recente introduzione sono Imepitoina e Levetiracetam. Durante la crisi, il farmaco di prima linea è il Diazepam endovena o endoretale, che può somministrare il proprietario stesso a casa.

Per il trattamento dell'epilessia strutturale bisognerà considerare e, se possibile, trattare la causa sottostante (Bhatti et al., 2015).

Passiamo in rassegna ora i farmaci antiepilettici più utilizzati nel trattamento dell'epilessia nel cane. Sebbene ne esistano altri di più recente introduzione, attualmente sono ancora oggetto di studio e non hanno riportato risultati soddisfacenti in ambito veterinario.

### *FENOBARBITALE*

È il farmaco di prima scelta nel trattamento delle crisi epilettiche. La somministrazione da parte del proprietario avviene per bocca ogni 12 ore e l'assorbimento si completa entro 2 ore, con biodisponibilità del 90% circa. Il legame con le proteine plasmatiche è attorno al 45% e il picco di concentrazione sierica si raggiunge dopo 4-8 ore dopo la somministrazione nel cane. Il metabolismo è epatico, ad opera del citocromo P450, di cui il farmaco è induttore, e l'escrezione è urinaria. Il fenobarbitale attraversa la placenta, con effetti teratogeni. Tale farmaco è controindicato in animali con patologie epatiche e tiroidee, dal momento che compromette il metabolismo epatico e dei composti endogeni, oltre che dei farmaci a metabolismo epatico co-somministrati. Può essere somministrato anche endovena nei pazienti ospedalizzati per controllare le crisi. L'emivita nei cani dopo un'unica somministrazione endovena è di circa 93 ore.

Gli effetti avversi più comuni sono dose-dipendenti e comprendono: sedazione, atassia, polifagia, polidipsia e poliuria. A questi si possono aggiungere effetti collaterali idiosincrasici, tra cui epatotossicità, anomalie ematologiche (anemia, trombocitopenia, neutropenia), dermatite superficiale necrotizzante, pancreatite, discinesia, ansia e ipoalbuminemia. La dose iniziale raccomandata è di 2,5-3 mg/kg BID, che poi sarà aggiustata in base alle concentrazioni nel sangue e allo stato clinico del paziente. Il primo monitoraggio sierico si fa a 14 giorni dall'inizio della terapia (o dopo un aggiustamento di posologia) e si ripete 4 settimane dopo. L'intervallo di riferimento delle concentrazioni di fenobarbitale nel siero per un buon controllo delle crisi va dai 15 ai 40 mg/l, con optimum tra 25 e 30 mg/l.

Se le crisi sono tuttavia controllate con concentrazioni inferiori a quelle riportate non è necessario alzare la posologia.

### *BROMURO*

È somministrato solo in associazione, spesso insieme al fenobarbitale, sotto forma di sale di potassio (KBr) o, più raramente, sotto forma di sale di sodio (NaBr), in monoterapia risulta infatti poco tollerabile e poco efficace. Potenzia l'attività del fenobarbitale nei soggetti che vi rispondono parzialmente. Viene somministrato ogni 12 ore per os da parte del proprietario e ha una biodisponibilità attorno al 46%. Ha una emivita molto lunga (25-46 giorni) e non lega le proteine plasmatiche, per cui si muove liberamente tra le membrane cellulari. Non ha metabolismo epatico e l'escrezione è renale; compete con il cloro nel riassorbimento tubulare, per cui diete ricche di cloro ne favoriscono l'eliminazione, accorciandone l'emivita. Risulta quindi fondamentale che il soggetto che assume bromuro di potassio mantenga costante la dieta, evitando cambiamenti repentini della stessa. Il KBr è pertanto da evitare nei soggetti con funzionalità renale compromessa. Gli effetti collaterali sono dose-dipendenti e comprendono: sedazione, atassia, debolezza degli arti posteriori, poliuria, polidipsia, polifagia con aumento del peso corporeo.

Gli effetti collaterali idiosincrasici, soggetto-dipendenti, sono rappresentati da: comportamenti aggressivi, irritabilità, iperattività, tosse persistente, aumentato rischio di pancreatite o megaesofago. La dose di partenza consigliata è di 15 mg/kg se in associazione, 20 mg/kg se in monoterapia, SID o BID. Il monitoraggio sierico va iniziato 3 mesi dopo l'inizio della terapia – il tempo necessario per raggiungere la concentrazione sierica allo steady-state – e andrebbe ripetuto ogni 6-12 mesi. Il range di riferimento è dai 1000 mg/l ai 2000 mg/l se associato a fenobarbitale, da 2000 mg/l a 3000 mg/l se in monoterapia.

### *LEVETIRACETAM*

È un antiepilettico costoso, ultimamente sempre più utilizzato come terapia aggiuntiva se la combinazione Fenobarbitale e KBr si rivela insufficiente. Il suo assorbimento in seguito a somministrazione per via orale è rapido e completo, il legame con le proteine plasmatiche è minimo così come il metabolismo epatico e l'escrezione avviene per via renale. Ciò lo rende un ottimo farmaco sostitutivo nei pazienti con patologia epatica, mentre è da evitare nei soggetti con funzionalità renale compromessa. La sua emivita è breve (3-6 h), pertanto necessita di somministrazioni ripetute nell'arco della giornata. La dose di mantenimento raccomandata è di 20 mg/kg TID o QID per os, o, se la somministrazione orale è impossibile, anche sottocute, intramuscolo o endovena.

Tuttavia il Levetiracetam è soggetto, come altri farmaci antiepilettici, all'effetto 'Luna di miele', i soggetti trattati con Levetiracetam sviluppano infatti, se trattati cronicamente, tolleranza nei confronti del farmaco. Per contrastare questo fenomeno è stato introdotto un protocollo pulsato, che prevede una dose più alta (60 mg/kg) nel momento in cui compaia la prima crisi di un cluster o si avvertano i segni preictali, seguita dalla dose di mantenimento finché l'intervallo interictale non raggiunge le 48 ore. In generale il Levetiracetam è ben tollerato e gli effetti collaterali possono essere: blanda sedazione, atassia, perdita dell'appetito, raramente vomito.

### *IMEPITOINA*

È un farmaco antiepilettico nato per la medicina umana, ma rivelatosi più efficiente in medicina veterinaria. È molto tollerabile e sicuro nei cani, è raccomandato, in monoterapia, nei casi di epilessia idiopatica con crisi singole generalizzate, mentre la sua efficacia non è stata ancora appurata nei casi di cluster di crisi o status epilepticus, o in associazione ad altri farmaci antiepilettici. L'imepitoina deve essere somministrata due volte al giorno, ha un'emivita breve e il metabolismo è epatico, mentre l'eliminazione avviene per via fecale e renale. Gli effetti collaterali sono lievi e transitori e comprendono: polifagia, iperattività, poliuria, polidipsia, sonnolenza, ipersalivazione, emesi, atassia, letargia, diarrea, prolasso della membrana nittitante, ridotta visione e sensibilità al suono. La dose di imepitoina per via orale è di 10-30 mg/kg BID. Si consiglia di partire da un dosaggio basso (10-20 mg/kg) per la prima settimana, se questo risulta inefficace si può alzare fino a 30 mg/kg. Non c'è modo di controllare le concentrazioni plasmatiche di imepitoina per valutarne l'efficacia, tuttavia è consigliato un monitoraggio ematobiochimico del paziente prima di intraprendere la terapia antiepilettica e ogni 6 mesi dall'impostazione della stessa (Bhatti et al., 2015).

#### **1.4.4. PROGNOSI**

L'aspettativa di vita dei soggetti epilettici è più breve rispetto ai soggetti sani – il rischio di morte prematura è più alto nei pazienti refrattari alle terapie con alta frequenza di crisi – ed è comune che si sviluppino delle comorbidità, spesso comportamentali, che riducono ulteriormente la qualità della vita dell'animale e del suo proprietario (Volk, 2015). In uno studio svolto in Svezia è stato riscontrato che il tempo medio di sopravvivenza dalla diagnosi è di 1,5 anni. Nel medesimo studio i cani da lavoro hanno dimostrato un tempo di sopravvivenza inferiore rispetto ai cani che venivano tenuti esclusivamente per compagnia (Heske et al., 2014).

Il ricorso all'eutanasia è inevitabile nei casi in cui le crisi aumentino di frequenza e intensità e diventino difficili da controllare farmacologicamente (Huelsmeyer et al., 2015).



## **2. LO STUDIO**

### **2.1. SCOPO DELLA TESI**

L'obiettivo principale di questo studio è quello di evidenziare l'eventuale predisposizione di determinate razze a sviluppare forme di epilessia strutturale e non strutturale, attraverso l'analisi di una popolazione riferita per crisi presso un centro neurologico di riferimento italiano.

Attenzione particolare sarà riservata anche per variabili quali età alla prima crisi, sesso e taglia, per determinare se anch'esse siano utili per identificare la causa delle crisi epilettiche.

La finalità sperata è quella di aiutare nella pratica clinica il medico veterinario, orientandolo verso un'ipotesi più probabile qualora si presenti a visita un cane con crisi epilettiche e segnalamento specifico.

### **2.2. MATERIALI E METODI**

#### **2.2.1. SELEZIONE DEI CASI**

Per questo studio retrospettivo è stata eseguita una ricerca nel database dell'Unità Operativa di Neurologia dell'Ospedale Veterinario Anicura "I Portoni Rossi" (Zola Predosa, Bologna) nel periodo di tempo di quattordici anni, compreso tra febbraio 2007 e febbraio 2021.

La selezione dei referti di cani riferiti a detta U.O. per crisi epilettiche o presunte tali è stata eseguita tramite le parole chiave 'crisi', 'epilessia', 'crisi epilettica', 'crisi epilettiche', 'convulsioni', 'Risonanza Magnetica dell'encefalo'.

I criteri di inclusione sono stati i seguenti:

- segnalamento completo del cane (razza, sesso, età);
- anamnesi di crisi;
- presenza di completo esame neurologico eseguito da un medico veterinario diplomato al College Europeo di Neurologia Veterinaria (ECVN), in alternativa da medici veterinari in training per conseguire detto diploma o con esperienza pluriennale in clinica neurologica, sotto supervisione di un diplomato ECVN;
- aver effettuato un esame RM dell'encefalo presso la stessa struttura.

Sono stati esclusi i cani che presentavano dati incompleti o con esame RM eseguito in altre strutture. Qualora fosse stato eseguito anche un prelievo del liquido cefalorachidiano (LCR), sono stati considerati anche i risultati dello stesso.

In un secondo momento sono stati esclusi i casi in cui, a seguito di studio di RM ed esame ematobiochimico compatibile con eziologia tossica o metabolica, le crisi si sono dimostrate più probabilmente reattive.

## 2.2.2. ANALISI DEI DATI

I dati sono stati processati tramite Microsoft Excel® e sono state raccolte, da ciascun referto, le seguenti informazioni:

- età al momento della prima crisi: i pazienti sono stati suddivisi in tre categorie, secondo le indicazioni delle IVETF (De Risio et al., 2015):
  - 0-6 mesi
  - 7-72 mesi
  - oltre 72 mesi
- sesso: i soggetti sono stati divisi in maschi e femmine, indipendentemente dallo stato di sterilizzazione.
- taglia: i soggetti sono stati suddivisi in tre categorie di taglia (piccola, media, grande) in base agli standard di razza.

Taglia	Peso vivo da adulto	Altezza al garrese
piccola	Inferiore a 10 kg	Inferiore a 30 cm
media	Tra 10 e 25 kg	Tra 30 e 60 cm
grande	Superiore a 25 kg	Superiore a 60 cm

**Tabella 4.** Criteri di determinazione della taglia.

In caso di discordanza tra il peso vivo e l'altezza al garrese, è stata data priorità a quest'ultima, in quanto meno soggetta a variazioni all'interno della razza.

Per i meticci non è stato possibile avere dati relativi a peso e altezza al garrese. Tale variabile trova quindi unica applicazione nei soggetti di razza.

- razza: per la determinazione delle razze predisposte sono state considerate, ove presenti, le prime 5 razze numericamente più rappresentate per ciascuna popolazione o sottopopolazione dello studio.
- alterazioni strutturali in RM: i pazienti sono stati divisi in 'strutturali', se presentavano alterazioni in RM che spiegassero le crisi epilettiche, e 'non strutturali' se in RM non erano presenti alterazioni significative.
- alterazioni nel LCR.
- diagnosi clinica ottenuta alla fine dell'iter, suddivisa in cause strutturali (epilessia su base vascolare, infiammatoria, traumatica, congenita, neoplastica, degenerativa) o non strutturali (epilessia idiopatica).

Per l'analisi dei dati è stata usata una statistica descrittiva. In particolare sono state calcolate le statistiche relative a età alla prima crisi, sesso, taglia, razza. Per la variabile 'età' è stata considerata anche la media e deviazione standard di insorgenza delle crisi.

Inizialmente è stata considerata la popolazione epilettica in toto, in seguito i soggetti epilettici sono stati distinti in 'strutturali' e 'non strutturali' in base rispettivamente alla presenza o assenza, in RM, di lesioni compatibili con la genesi dei segni clinici.

Infine i casi per i quali era stata espressa un'ipotesi diagnostica più probabile sono stati ulteriormente considerati in base al sospetto eziologico, per cui sono state distinte le seguenti sottopopolazioni: vascolare, infiammatoria, traumatica, congenita, idiopatica, neoplastica o degenerativa. Per quest'ultima classificazione i casi rimasti con due o più diagnosi differenziali non sono stati considerati.

Per le razze più rappresentate all'interno della popolazione (n>30) è stata infine indagata la percentuale di soggetti interessati da epilessia idiopatica, strutturale vascolare, strutturale infiammatoria, strutturale congenita, strutturale neoplastica e strutturale degenerativa.

### **2.2.3. STUDIO RM**

Le indagini RM sono state condotte con un apparecchio a basso campo (0,22 T - MrJ - Paramed - Genova - Italia) nei cani indagati tra febbraio 2007 e marzo 2018, con uno ad alto campo (1,5 T - Vantage Elan - Canon Medical System Europe B.V. - The Netherlands) nei pazienti valutati da aprile 2018 a febbraio 2021.

Per ciascun soggetto sono state acquisite:

- sequenze pesate in T2, nelle proiezioni sagittale e trasversa;
- sequenze pesate in FLAIR, in proiezione trasversa o dorsale;
- sequenze pesate in T1, in proiezione trasversa, prima e dopo somministrazione di mezzo di contrasto paramagnetico (gadolinio).

In base alle diagnosi differenziali, nei pazienti indagati con RM ad alto campo sono state poi effettuate sequenze specifiche per le patologie sospettate.

### **2.2.4. APPROFONDIMENTI DIAGNOSTICI**

I casi di soggetti con sospetta eziologia infiammatoria sono generalmente completi di analisi del liquido cefalorachidiano, effettuata tramite i seguenti esami:

- test di Pandy per la valutazione delle globuline (il liquor è stato considerato alterato se il punteggio era uguale a 1+,2+,3+ o 4+);
- cellularità (il liquor è stato considerato alterato se le cellule presenti superavano la concentrazione di 5 WBC/ $\mu$ l);
- valutazione della frazione proteica albuminica (il liquor è stato considerato alterato se la frazione proteica albuminica era superiore a 30 mg/dl).





### **3. RISULTATI**

#### **3.1. CASI SELEZIONATI**

Secondo i suddetti criteri sono stati selezionati 1050 casi, 26 dei quali sono stati esclusi, poiché presentavano crisi su probabile base tossica o metabolica, quindi reattive e non epilettiche.

I 1024 cani rimasti presentavano quindi un segnalamento completo, gli esiti dell'esame neurologico e dell'esame RM.

### 3.2. ANALISI DELLA POPOLAZIONE GENERALE

Il 50,2% (n= 514) dei cani presentava epilessia su base strutturale, il 49,8% (n=510) epilessia su base idiopatica.

#### ETÀ ALLA PRIMA CRISI

La media dell'età alla prima crisi era di 73,24 mesi con deviazione standard di 49,22 mesi.

Fascia d'età (mesi)	n° soggetti	% soggetti
0-6	56	5,5 %
7-72	496	48,4 %
72+	472	46,1 %

*Tabella 5. Suddivisione della popolazione generale in base all'età alla prima crisi.*

#### SESSO

Sesso	n° soggetti	% soggetti
Maschio	593	57,9 %
Femmina	431	42,1 %

*Tabella 6. Suddivisione della popolazione generale in base al sesso.*

## TAGLIA

294 cani meticci (28,7% della popolazione generale) sono stati esclusi da questa variabile, dato che non erano riportate informazioni su peso e altezza al garrese. Si considerino dunque solo i 730 cani di cui è nota la razza (71,3%), sulla quale è stata dedotta, secondo criteri coerenti con la classificazione ENCI, la taglia.

Taglia	n° soggetti	% soggetti
Piccola	258/730	35,3%
Media	347/730	47,6%
Grande	125/730	17,1%

**Tabella 7.** *Suddivisione della popolazione generale in base alla taglia.*

## RAZZA

I soggetti più rappresentati nella popolazione generale erano meticci (n=294; 28,7%) mentre i 730 soggetti di razza erano suddivisi in 82 razze diverse. Le razze più rappresentate erano:

Razza	n°soggetti	% soggetti
Boxer	73/1024	7,1 %
Labrador Retriever	53/1024	5,2 %
Bouledogue Francese	36/1024	3,5 %
Pinscher	35/1024	3,4 %
Cane Corso Italiano	30/1024	2,9 %
Pastore Tedesco		

**Tabella 8.** *Determinazione delle prime 6 razze più rappresentate nella popolazione generale.*

### 3.2.1. ANALISI DELLA POPOLAZIONE CON EPILESSIA IDIOPATICA

In 510 soggetti con crisi epilettiche non è stata ritrovata alcuna alterazione evidente alla RM compatibile con la causa delle crisi. In 29 soggetti sono state riscontrate tuttavia probabili alterazioni post-ictali.

#### ETÀ ALLA PRIMA CRISI

La media dell'età alla prima crisi era di 48,72 mesi con deviazione standard di 34,97 mesi.

Fascia d'età (mesi)	n° soggetti	% soggetti
0-6	33	6,5 %
7-72	365	71,5 %
72+	112	22,0 %

*Tabella 9. Suddivisione della popolazione idiopatica in base all'età alla prima crisi.*

#### SESSO

Sesso	n° soggetti	% soggetti
Maschio	324	63,5 %
Femmina	186	36,5 %

*Tabella 10. Suddivisione della popolazione idiopatica in base al sesso.*

## TAGLIA

145 cani meticci (28,4% della popolazione epilettica idiopatica) sono stati esclusi da questa variabile, dato che non erano riportate informazioni su peso e altezza al garrese. Si considerino dunque solo i 365 cani di cui è nota la razza (71,6%), sulla quale è stata dedotta, secondo criteri coerenti con la classificazione ENCI, la taglia.

Taglia	n° soggetti	% soggetti
Piccola	133/365	36,4 %
Media	164/365	45,0 %
Grande	68/365	18,6 %

**Tabella 11.** *Suddivisione della popolazione idiopatica in base alla taglia.*

## RAZZA

I soggetti più rappresentati nella popolazione epilettica idiopatica erano meticci (n=145; 28,4%) mentre i 365 soggetti di razza appartenevano a 70 razze diverse. Le razze più rappresentate erano:

Razza	n°soggetti	% soggetti
Labrador Retriever	31/510	6,0 %
Chihuahua	19/510	3,7 %
Pinscher	18/510	3,5 %
Bassotto Tedesco	15/510	2,9 %
Border Collie		

**Tabella 12.** *Determinazione delle prime 5 razze più rappresentate nella popolazione idiopatica.*

### 3.2.2. ANALISI DELLA POPOLAZIONE CON EPILESSIA STRUTTURALE

Dei 514 soggetti strutturali sulla base di alterazioni evidenti alla RM compatibili con la causa delle crisi, 31 (6,0%) presentavano probabili lesioni vascolari, 80 (15,5%) presentavano lesioni compatibili con eziologia infiammatoria, 13 (2,5%) lesioni su base traumatica, 25 (4,9%) anomalie congenite, 311 (60,5%) neoplasie e 25 (4,9%) lesioni degenerative. Per i 29 soggetti strutturali rimanenti (5,7%) non è stata fornita alcuna ipotesi più probabile come causa di crisi epilettiche, per cui non sono stati inseriti in nessuna delle precedenti sottopopolazioni.

#### ETÀ ALLA PRIMA CRISI

La media dell'età alla prima crisi per i soggetti con epilessia strutturale era di 97,63 mesi con deviazione standard di 49,11 mesi.

Fascia d'età (mesi)	n° soggetti	% soggetti
0-6	23	4,5 %
7-72	131	25,5 %
72+	360	70,0 %

**Tabella 13.** *Suddivisione della popolazione strutturale in base all'età alla prima crisi.*

#### SESSO

Sesso	n° soggetti	% soggetti
Maschio	269	52,3 %
Femmina	245	47,7 %

**Tabella 14.** *Suddivisione della popolazione strutturale in base al sesso.*

## TAGLIA

149 cani meticci (28,9% della popolazione strutturale) sono stati esclusi da questa variabile, dato che non erano riportate informazioni su peso e altezza al garrese. Si considerino dunque solo i 365 cani di cui è nota la razza (71,0%), sulla quale è stata dedotta, secondo criteri coerenti con la classificazione ENCI, la taglia.

Taglia	n° soggetti	% soggetti
Piccola	125/365	34,2%
Media	183/365	50,1%
Grande	57/365	15,6%

**Tabella 15.** *Suddivisione della popolazione strutturale in base alla taglia.*

## RAZZA

I soggetti più rappresentati nella popolazione epilettica strutturale erano meticci (n=149; 28,9%) mentre i 365 soggetti di razza si distribuivano in 57 razze. Le razze più rappresentate erano:

Razza	n°soggetti	% soggetti
Boxer	64/514	12,4 %
Bouledogue Francese	22/514	4,2 %
Labrador Retriever		
Barbone nano	18/514	3,5 %
Golden Retriever	17/514	3,3 %
Pastore Tedesco		
Pinscher		

**Tabella 16.** *Determinazione delle prime 7 razze più rappresentate nella popolazione strutturale.*

## SOTTOPOPOLAZIONE STRUTTURALE SU BASE VASCOLARE

In questo studio 31 cani presentavano crisi epilettiche su base vascolare.

### ETÀ ALLA PRIMA CRISI

La media dell'età alla prima crisi era di 107,63 mesi con deviazione standard di 52,44 mesi.

Fascia d'età (mesi)	n° soggetti	% soggetti
0-6	0	0,0 %
7-72	9	29,0 %
72+	22	71,0 %

*Tabella 17. Suddivisione della sottopopolazione vascolare in base all'età alla prima crisi.*

### SESSO

Sesso	n° soggetti	% soggetti
Femmina	16	51,7 %
Maschio	15	48,3 %

*Tabella 18. Suddivisione della sottopopolazione vascolare in base al sesso.*



## TAGLIA

10 cani meticci (32,3% della popolazione vascolare) sono stati esclusi da questa variabile, dato che non erano riportate informazioni su peso e altezza al garrese. Si considerino dunque solo i 21 cani di cui è nota la razza (67,7%), sulla quale è stata dedotta, secondo criteri coerenti con la classificazione ENCI, la taglia.

Taglia	n° soggetti	% soggetti
Piccola	7/21	33,3%
Media	11/21	52,4 %
Grande	3/21	14,3%

**Tabella 19.** *Suddivisione della sottopopolazione vascolare in base alla taglia.*

## RAZZA

I soggetti più rappresentati nella popolazione epilettica su base vascolare erano meticci (n=10; 32,3%) mentre i 21 soggetti di razza appartenevano a 17 razze diverse. Le razze più rappresentate erano:

Razza	n°soggetti	% soggetti
Bulldog Inglese	3/31	9,6 %
Boxer	2/31	6,4 %
Barbone Nano		
Pinscher		

**Tabella 20.** *Determinazione delle prime 4 razze più rappresentate nella sottopopolazione vascolare.*

Le altre 13 razze interessate da epilessia su base vascolare erano rappresentate da un unico soggetto.

## SOTTOPOPOLAZIONE STRUTTURALE SU BASE INFIAMMATORIA

In questo studio 80 cani presentavano crisi epilettiche su base infiammatoria.

### ETÀ ALLA PRIMA CRISI

La media dell'età alla prima crisi era di 63,43 mesi con deviazione standard di 40,37 mesi.

Fascia d'età (mesi)	n° soggetti	% soggetti
0-6	4	5,0 %
7-72	48	60,0 %
72+	28	35,0 %

**Tabella 21.** *Suddivisione della sottopopolazione infiammatoria in base all'età alla prima crisi.*

### SESSO

Sesso	n° soggetti	% soggetti
Femmina	42	52,5 %
Maschio	38	47,5 %

**Tabella 22.** *Suddivisione della sottopopolazione infiammatoria in base al sesso.*

## TAGLIA

19 cani meticci (23,8 % della popolazione epilettica) sono stati esclusi da questa variabile, dato che non erano riportate informazioni su peso e altezza al garrese. Si considerino dunque solo i 61 cani di cui è nota la razza (76,2 %), sulla quale è stata dedotta, secondo criteri coerenti con la classificazione ENCI, la taglia.

Taglia	n° soggetti	% soggetti
Piccola	33/61	54,1 %
Media	22/61	36,1 %
Grande	6/61	9,8 %

**Tabella 23.** *Suddivisione della sottopopolazione infiammatoria in base alla taglia.*

## RAZZA

I soggetti più rappresentati nella popolazione epilettica su base infiammatoria erano meticci (n=19; 23,8%) mentre i 61 soggetti di razza si distribuivano in 25 razze diverse. Le razze più rappresentate erano:

Razza	n°soggetti	% soggetti
Golden Retriever	6/80	7,5 %
Maltese		
Carlino	5/80	6,3 %
Pinscher	4/80	5,0 %
Spitz nano, Border Collie, Bouledogue Francese, Boxer, Chihuahua, Jack Russell Terrier, Barbone Nano	3/80	3,8 %

**Tabella 24.** *Determinazione delle prime 11 razze più rappresentate nella sottopopolazione infiammatoria.*

## SOTTOPOPOLAZIONE STRUTTURALE SU BASE TRAUMATICA

In questo studio 13 cani presentavano crisi epilettiche su base traumatica.

### ETÀ ALLA PRIMA CRISI

La media dell'età alla prima crisi era di 52,46 mesi con deviazione standard di 53,89 mesi.

Fascia d'età (mesi)	n° soggetti	% soggetti
0-6	1	7,7 %
7-72	8	61,5 %
72+	4	30,8 %

**Tabella 25.** *Suddivisione della sottopopolazione traumatica in base all'età alla prima crisi.*

### SESSO

Sesso	n° soggetti	% soggetti
Femmina	7	53,8 %
Maschio	6	46,2 %

**Tabella 26.** *Suddivisione della sottopopolazione traumatica in base al sesso.*

## TAGLIA

2 cani meticci (15,4% della popolazione traumatica) sono stati esclusi da questa variabile, dato che non erano riportate informazioni su peso e altezza al garrese. Si considerino dunque solo gli 11 cani di cui è nota la razza (84,6 %), sulla quale è stata dedotta, secondo criteri coerenti con la classificazione ENCI, la taglia.

Taglia	n° soggetti	% soggetti
Piccola	8/11	72,7 %
Media	2/11	18,2 %
Grande	1/11	9,1 %

*Tabella 27. Suddivisione della sottopopolazione traumatica in base alla taglia.*

## RAZZA

I 13 soggetti appartenenti alla popolazione epilettica su base traumatica erano divisi in 10 razze e 2 soggetti erano meticci. Ciascuna razza contava un unico rappresentante, ad eccezione della razza Bouledogue Francese, a cui appartenevano 2 soggetti.

Razza	n°soggetti	% soggetti
Bouledogue Francese	2/13	15,4 %

*Tabella 28. Determinazione dell'unica razza con  $n \geq 2$  nella sottopopolazione traumatica.*

## SOTTOPOPOLAZIONE STRUTTURALE SU BASE CONGENITA

In questo studio 25 soggetti presentavano epilessia strutturale su base malformativo-congenita.

### ETÀ ALLA PRIMA CRISI

La media dell'età alla prima crisi era di 19,26 mesi con deviazione standard di 20,30 mesi.

Fascia D'età (Mesi)	n° soggetti	% soggetti
0-6	12	48,0 %
7-72	13	52,0 %
72+	0	0,0 %

*Tabella 29. Suddivisione della sottopopolazione congenita in base all'età alla prima crisi.*

### SESSO

Sesso	n° soggetti	% soggetti
Maschio	13	52,0 %
Femmina	12	48,0 %

*Tabella 30. Suddivisione della sottopopolazione congenita in base al sesso.*

## TAGLIA

6 cani meticci (24,0% della popolazione epilettica) sono stati esclusi da questa variabile, dato che non erano riportate informazioni su peso e altezza al garrese. Si considerino dunque solo i 19 cani di cui è nota la razza (76,0%), sulla quale è stata dedotta, secondo criteri coerenti con la classificazione ENCI, la taglia.

Taglia	n° soggetti	% soggetti
Piccola	12/19	63,2 %
Media	5/19	26,3 %
Grande	2/19	10,5 %

**Tabella 31.** *Suddivisione della sottopopolazione congenita in base alla taglia.*

## RAZZA

I soggetti più rappresentati nella popolazione epilettica su base congenita erano meticci (24,0%) mentre i 19 soggetti di razza erano distribuiti in 13 razze diverse. Le razze più rappresentate erano:

Razza	n°soggetti	% soggetti
Barbone Medio	3/25	12,0%
Yorkshire Terrier		
Bassotto Tedesco	2/25	8,0%
Pinscher		

**Tabella 32.** *Determinazione delle prime 4 razze più rappresentate nella sottopopolazione congenita.*

Le altre 9 razze interessate da epilessia su base congenita erano rappresentate da un unico soggetto.

## SOTTOPOPOLAZIONE STRUTTURALE SU BASE NEOPLASTICA

In questo studio 311 soggetti presentavano epilessia strutturale su base neoplastica.

### ETÀ ALLA PRIMA CRISI

La media dell'età alla prima crisi per i soggetti con epilessia su base neoplastica era di 116,46 mesi con deviazione standard di 36,26 mesi.

Fascia d'età (mesi)	n° soggetti	% soggetti
0-6	0	0,0 %
7-72	34	10,9 %
72+	277	89,1 %

**Tabella 33.** *Suddivisione della sottopopolazione neoplastica in base all'età alla prima crisi.*

### SESSO

Sesso	n° soggetti	% soggetti
Maschio	170	54,7 %
Femmina	141	45,3 %

**Tabella 34.** *Suddivisione della sottopopolazione neoplastica in base al sesso.*



## TAGLIA

91 cani meticci (29,3% della popolazione neoplastica) sono stati esclusi da questa variabile, dato che non erano riportate informazioni su peso e altezza al garrese. Si considerino dunque solo i 220 cani di cui è nota la razza (70,7%), sulla quale è stata dedotta, secondo criteri coerenti con la classificazione ENCI, la taglia.

Taglia	n° soggetti	% soggetti
Piccola	51/220	23,2%
Media	131/220	59,5%
Grande	38/220	17,3%

**Tabella 35.** *Suddivisione della sottopopolazione neoplastica in base alla taglia.*

## RAZZA

I soggetti più rappresentati nella popolazione epilettica neoplastica erano meticci (n=91; 29,3%) mentre i 220 soggetti di razza appartenevano a 42 razze diverse. Le razze più rappresentate erano:

Razza	n°soggetti	% soggetti
Boxer	57/311	18,3 %
Labrador Retriever	20/311	6,4 %
Bouledogue Francese	16/311	5,1 %
Cane Corso Italiano	13/311	4,2 %
Pastore Tedesco	12/311	3,8 %

**Tabella 36.** *Determinazione delle prime 5 razze più rappresentate nella sottopopolazione neoplastica.*

## ANALISI DELLA SOTTOPOPOLAZIONE STRUTTURALE SU BASE DEGENERATIVA

In questo studio 25 cani presentavano epilessia strutturale dovuta a una causa degenerativa.

### ETÀ ALLA PRIMA CRISI

La media dell'età alla prima crisi per i soggetti con epilessia strutturale su base degenerativa era di 76,40 mesi con deviazione standard di 70,07 mesi.

Fascia d'età (mesi)	n° soggetti	% soggetti
0-6	5	20,0 %
7-72	9	36,0 %
72+	11	44,0 %

*Tabella 37. Suddivisione della sottopopolazione degenerativa in base all'età alla prima crisi.*

### SESSO

Sesso	n° soggetti	% soggetti
Femmina	13	52,0 %
Maschio	12	48,0 %

*Tabella 38. Suddivisione della sottopopolazione degenerativa in base al sesso.*

## TAGLIA

10 cani meticci (40,0%) sono stati esclusi da questa variabile, dato che non erano riportate informazioni su peso e altezza al garrese. Si considerino dunque solo i 15 cani di cui è nota la razza (60,0%), sulla quale è stata dedotta, secondo criteri coerenti con la classificazione ENCI, la taglia.

Taglia	n° soggetti	% soggetti
Piccola	5/15	33,3%
Media	7/15	46,7 %
Grande	3/15	20,0 %

**Tabella 39.** *Suddivisione della sottopopolazione degenerativa in base alla taglia.*

## RAZZA

I soggetti più rappresentati nella popolazione epilettica strutturale su base degenerativa erano meticci (n=10; 40,0%) mentre i 15 soggetti di razza si distribuivano in 13 razze diverse. Le razze più rappresentate erano:

Razza	n°soggetti	% soggetti
Bulldog Inglese	2/25	8,0 %
Yorkshire terrier		

**Tabella 40.** *Determinazione delle due razze con  $n \geq 2$  nella sottopopolazione degenerativa.*

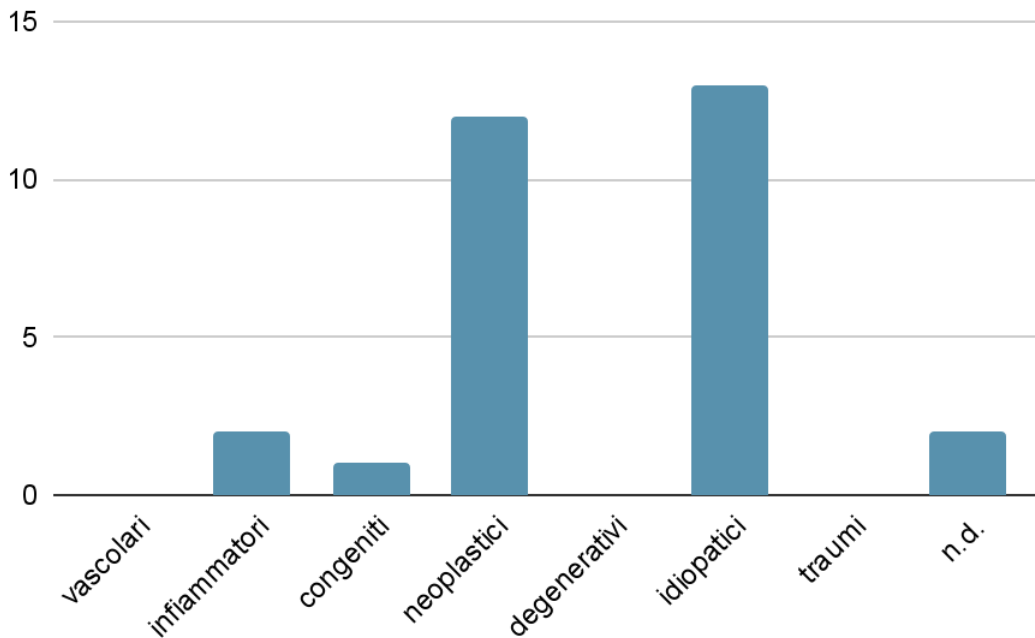
Le altre 11 razze interessate da epilessia su base degenerativa erano rappresentate da un unico soggetto.

		V	I	T	A	I	N	D
		s	s	s	s	ns	s	s
età	da 0 a 6	0	4	1	12	33	0	5
	da 7 a 72	9	48	8	13	365	34	9
	72 +	22	28	4	0	112	277	11
sesso	M	15	38	6	13	324	170	12
	F	16	42	7	12	186	141	13
taglia	piccola	7	33	8	12	133	51	5
	media	11	22	2	5	164	131	7
	grande	3	6	1	2	68	38	3
razze	mix 10	mix 19	mix 2	mix 6	mix 145	mix 91	mix 10	
	1 Bulldog I. 3	Golden R. 6	Bouledogue F. 2	Barbone M. 3	Labrador R. 31	Boxer 57	Bulldog I. 2	
	2 Boxer 2	Maltese 6	---	Yorkshire T. 3	Chihuahua 19	Labrador R. 20	Yorkshire T. 2	
	3 Barbone N. 2	Carlino 5	---	Bassotto T. 2	Pinscher 18	Bouledogue F. 16	---	
	4 Pinscher 2	Pinscher 4	---	Pinscher 2	Bassotto 15	Corso 13	---	
	5 ---	Spitz N. 3	---	---	Border Collie 15	Pastore Tedesco 12	---	
	Border Collie 3							
	Bouledogue F. 3							
	Boxer 3							
	Chihuahua 3							
	Jack R.T. 3							
	Barbone N. 3							

**Tabella 41.** Comparazione di età, sesso, taglia e razze predisposte nelle diverse popolazioni considerate.

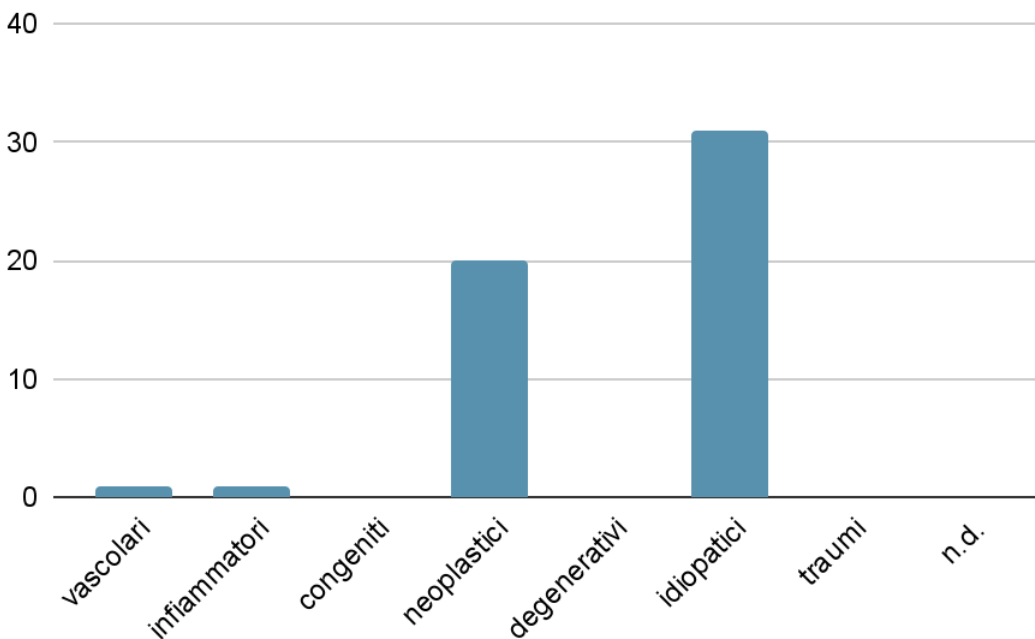
### 3.2.3. ANALISI DELLE RAZZE CON n > 30

#### BOXER (n=73)



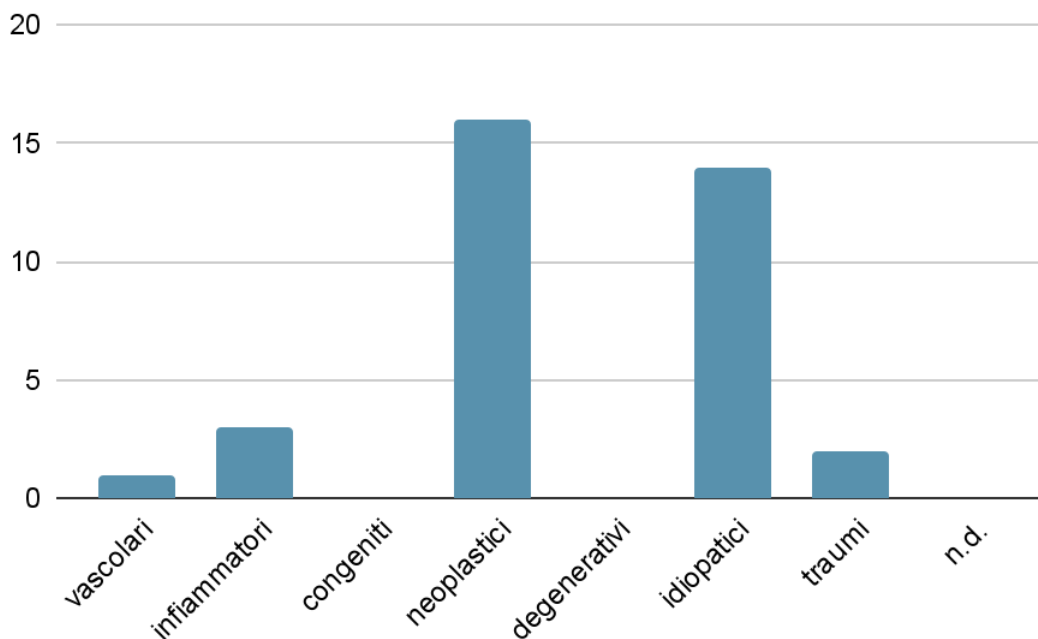
**Grafico 1.** Distribuzione dei cani di razza Boxer nelle differenti popolazioni e sottopopolazioni considerate.

#### LABRADOR RETRIEVER (n=53)



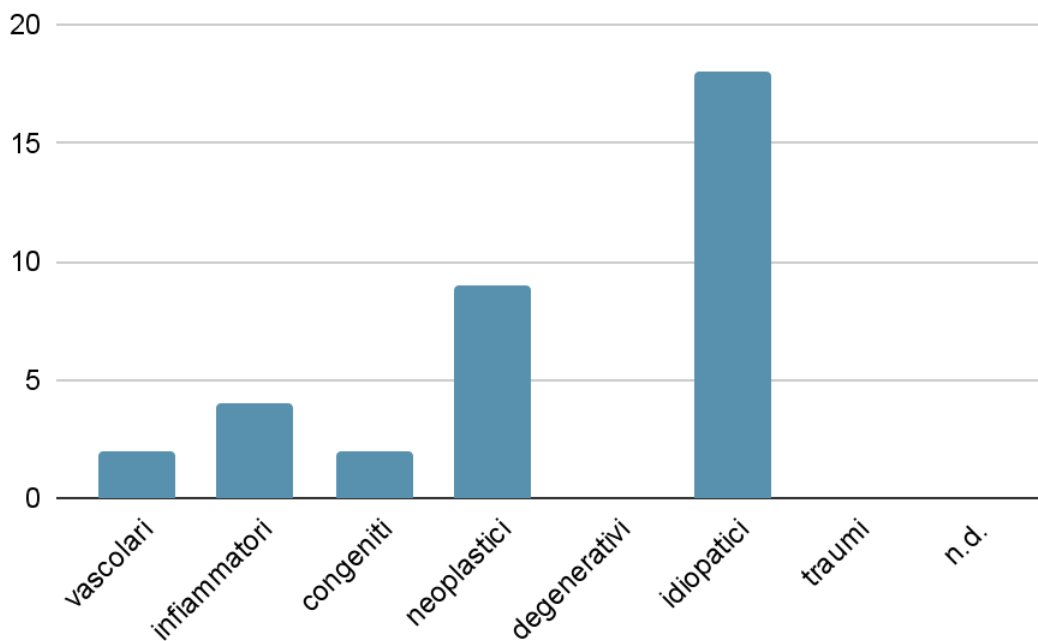
**Grafico 2.** Distribuzione dei cani di razza Labrador Retriever nelle differenti popolazioni e sottopopolazioni considerate.

BOULEDOGUE FRANCESE (n=36)



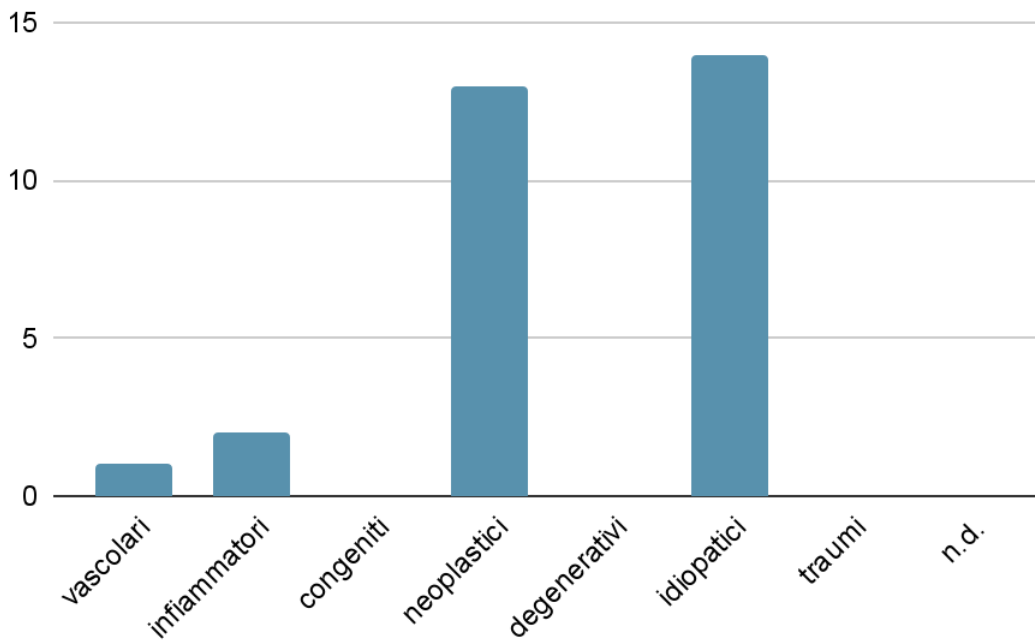
**Grafico 3.** Distribuzione dei cani di razza Bouledogue Francese nelle differenti popolazioni e sottopopolazioni considerate.

PINSCHER (n=35)



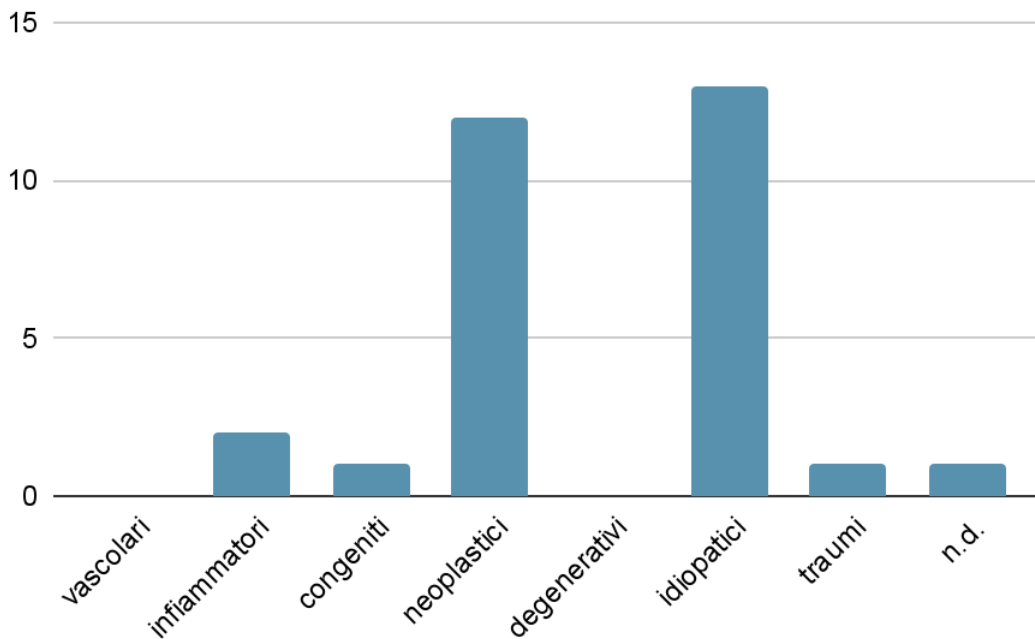
**Grafico 4.** Distribuzione dei cani di razza Pinscher nelle differenti popolazioni e sottopopolazioni considerate.

CANE CORSO ITALIANO (n=30)



**Grafico 5.** Distribuzione dei cani di razza Cane Corso Italiano nelle differenti popolazioni e sottopopolazioni considerate.

PASTORE TEDESCO (n=30)



**Grafico 6.** Distribuzione dei cani di razza Pastore Tedesco nelle differenti popolazioni e sottopopolazioni considerate.





## **4. DISCUSSIONE**

Questa tesi di laurea rappresenta uno studio su larga scala, che indaga le caratteristiche epidemiologiche dell'epilessia idiopatica e di quella strutturale, in una popolazione di cani riferiti per un iter diagnostico, presso un centro italiano di referenza per la neurologia veterinaria. A differenza della precedente letteratura (Hall et al., 2020), questo lavoro ha quindi considerato una popolazione già selezionata, che rispecchia la distribuzione delle razze sul territorio italiano.

### **4.1. SELEZIONE DEI CASI**

Dei 1050 cani riferiti per crisi epilettiche, 26 sono stati esclusi perché presentavano crisi reattive, per intossicazioni o dismetabolie.

Solo il 2,4% di soggetti con crisi ha dunque avuto crisi reattive. Ciò può essere spiegato dal fatto che i soggetti che raggiungono il centro di referenza sono esclusivamente quei pazienti a cui il veterinario curante non è riuscito a dare una diagnosi. I casi di più semplice interpretazione possono infatti essere gestiti anche a livello ambulatoriale, senza determinare il coinvolgimento del neurologo.

Tuttavia nello studio di Hall et al., pubblicato nel 2020, è stata individuata una percentuale simile (2,2%) di soggetti con crisi reattive in una popolazione di cani non selezionata, indice che un così esiguo numero di cani con patologia tossico-metabolica, alla base delle crisi, potrebbe effettivamente rispecchiarne la reale prevalenza.

Un altro studio invece, condotto da Brauer et al. nel 2015, su una popolazione di cani con crisi, ha assegnato alle crisi reattive una percentuale di prevalenza maggiore, che si attesta attorno al 10,9%.

Attualmente non si conosce con certezza la reale prevalenza di crisi reattive nella popolazione canina e, probabilmente, andrebbero distinte le intossicazioni accidentali, più soggette al caso, dalle cause metaboliche congenite – come ad esempio gli shunt portosistemici – o acquisite – come insulinomi, patologie tiroidee o epatiche –. Ciò potrebbe spiegare la discordanza tra i dati di Hall e di Brauer.

La spiegazione più plausibile allo scarso numero di soggetti con crisi reattive nel nostro studio è, come anticipato, che i cani che arrivano in un centro di riferimento specialistico sono cani già visitati e già selezionati dal medico veterinario curante. Il primo corretto approccio che un medico veterinario di base adotta solitamente è infatti una visita generale con esami del sangue e delle urine, nei quali può già riscontrare alterazioni compatibili con le crisi e, pertanto, dare una diagnosi e conseguentemente impostare un iter terapeutico.

In alcuni casi, accade che il proprietario stesso riporti in anamnesi di aver visto il proprio cane in contatto con delle esche o di non poter escludere la presenza di sostanze tossiche nell'ambiente dell'animale. Ciò indirizza il clinico già verso un sospetto tossico e gli consente di mettere in atto le misure opportune.

Il fatto di contare solamente 26 cani con crisi reattive può essere ulteriormente spiegato dai nostri criteri di inclusione. Infatti, qualora già agli esami del sangue o delle urine si notino delle alterazioni compatibili con una causa tossica o metabolica, difficilmente si va a completare il Tier II, terminando l'iter diagnostico prima della RM.

I nostri soggetti erano stati selezionati in base alla presenza di crisi in anamnesi, segnalamento completo, RM dell'encefalo ed esame neurologico. Se una sola di queste voci era assente, automaticamente i cani venivano scartati dalla selezione. Ecco che solamente i casi dubbi, in cui era supposta una lesione intracranica alla base delle crisi, venivano sottoposti a RM.

Va inoltre sottolineato che, anche per il medico veterinario, sia egli referente o esperto in neurologia, è impossibile distinguere clinicamente le crisi reattive dalle crisi epilettiche, poiché le manifestazioni sono fenotipicamente sovrapponibili. Ciò spiega il perché alcuni soggetti con crisi reattive comunque ricadano nella popolazione riferita. In questi 26 soggetti, probabilmente, era rimasto il dubbio che si trattasse di epilessia o di malattia tossico-metabolica, per cui il medico veterinario ha preferito riferire il cane, piuttosto che rischiare di sbagliare la diagnosi.

Solo da qualche anno si è cominciato a parlare di crisi reattive come concetto distinto dalle crisi epilettiche, infatti, fino a pochi anni fa, si riteneva che le crisi reattive fossero crisi epilettiche su base metabolica, mentre il concetto di epilessia, inteso esclusivamente come malattia primaria del cervello, è di recente introduzione. Ciò potrebbe portare il medico veterinario curante a riferire come 'crisi epilettiche' quelle che in realtà ad oggi vengono chiamate 'crisi reattive'.

A complicazione di ciò ricordiamo che raramente l'animale si presenta a visita in corso di crisi, per cui, spesso, l'unica indicazione che c'è è l'anamnesi riportata dal proprietario, nei casi più fortunati accompagnata da fonti video. Questo può far rientrare nella diagnosi differenziale anche cause non neurologiche, come le sincopi, che, dal solo racconto del proprietario, possono essere facilmente scambiate con crisi. Nel nostro caso, trattandosi di uno studio retrospettivo, gli eventi sincopali erano scartati o dal veterinario referente o sulla base dei referti, in cui la diagnosi era già presente, per cui non rientravano nei 1050 pazienti di partenza.

Infatti, una volta che il medico veterinario curante ha escluso gli eventi sincopali tramite una visita clinica, eventualmente associata a una valutazione cardiologica, attraverso il sistema in tier precedentemente illustrato, il neurologo è in grado di classificare correttamente le crisi epilettiche e di differenziarle dalle crisi reattive, orientandovi l'iter terapeutico opportuno. Lo specialista richiede così degli esami del sangue e delle urine o chiede al proprietario di visionare i referti degli esami svolti dal medico veterinario referente. Unitamente a ciò esegue la visita neurologica e in base alle evidenze riscontrate, può stabilire se il soggetto presenti delle alterazioni compatibili con una patologia neurologica, fermo restando che, qualora durante tale esame non si rilevino anomalie, non si può escludere l'epilessia.

I soggetti epilettici possono infatti avere un esame neurologico nella norma, non solo in corso di epilessia idiopatica, ma anche se sono presenti lesioni strutturali. Infatti, se tali lesioni interessano esclusivamente le aree epilettogene potrebbero non dare ulteriore sintomatologia.

Si procede dunque alla valutazione degli acidi biliari e alla RM dell'encefalo. La localizzazione delle crisi epilettiche è prosencefalica, per cui, in caso di sintomatologia epilettica, ci si aspetta che le eventuali alterazioni di segnale si presentino in questa regione.

Se alla RM non si trovano lesioni compatibili con le crisi o se si sospetta una patologia infiammatoria, si procede con l'esame del liquido cefalorachidiano, il goldstandard per individuare le infiammazioni del SNC. Tale esame è indicato anche qualora la RM sia negativa, dal momento che non è infrequente che le patologie infiammatorie non diano alterazioni di segnale in RM.

In questo studio sono pertanto stati considerati solamente i 1024 soggetti epilettici. Si tratta comunque di un numero decisamente elevato in relazione al numero di casi coinvolti solitamente nelle ricerche in campo veterinario, il che porta a una significativa riduzione dei bias che possono essere comunemente presenti negli studi in cui la popolazione è meno numerosa.

È necessario considerare che in un centro di referenza, spesso non arrivano solo quei cani che non hanno avuto una diagnosi, ma anche quelli che non hanno ottenuto un miglioramento nella sintomatologia, a seguito di un iter terapeutico. Alcuni soggetti infatti intraprendono, su consiglio del medico veterinario curante, una terapia antiepilettica che, in taluni pazienti, più spesso idiopatici, può controllare le crisi per tempi anche molto lunghi. Ecco che tali cani non raggiungono il centro di referenza, mentre i pazienti difficilmente controllati con la terapia sono quelli che il medico curante riferisce nella maggior parte dei casi. I cani che si presentano per un consulto neurologico specialistico possono inoltre provenire da diverse realtà. Ci sono infatti professionisti che riferiscono solo i casi che da soli non riescono a impostare, altri che, non appena si presenta a visita un soggetto con anamnesi di crisi epilettiche, preferiscono comunque riferirlo. Il risultato di tale disparità è che la popolazione che giunge al centro di referenza è solo parzialmente selezionata.

## 4.2. ANALISI DELLA POPOLAZIONE GENERALE

Si è rilevato che il numero di soggetti con crisi epilettiche su base strutturale (n=514; 50,2%) era sovrapponibile a quello dei soggetti con epilessia idiopatica (n=510; 49,8%), ciò evidenzia che la probabilità che un soggetto sia strutturale o idiopatico è pressochè la stessa, come riportato in altre pubblicazioni (Hall et al., 2020; De Risio et al., 2015; Podell et al., 1995).

Nel presente studio i maschi (n=593; 57,9%) erano più rappresentati delle femmine (n=431; 42,1%). La nostra indagine è stata condotta con una statistica esclusivamente descrittiva, ma da questo risultato si può già affermare una certa differenza di prevalenza tra i due sessi, che risulta molto più marcata nella popolazione idiopatica, come affermano anche altri studi (Volk et al., 2015; Van Meervenne et al., 2014; Heske et al., 2014).

Nel nostro studio non sono state associate le variabili 'sesso' e 'razza', per cui non possiamo prevedere se vi sia una predisposizione di sesso differente tra le varie razze. Tale associazione è stata invece considerata dallo studio di Van Meervenne et al., in cui è emerso che nei cani di razza Shetland, assenti nella nostra popolazione, le femmine siano maggiormente predisposte rispetto ai maschi, e che in altre razze, quali Labrador Retriever, Petit Basset Griffon Vendeen e Keeshond, non vi siano differenze tra i due sessi (Van Meervenne et al.).

Non sono state raccolte informazioni sullo stato di sterilizzazione dei soggetti coinvolti nella presente analisi, per cui non è stato possibile suddividere la popolazione nelle quattro consuete categorie: maschi interi, maschi castrati, femmine intere, femmine sterilizzate. Ciò è da attribuire al fatto che molti referti considerati non riportavano lo stato di sterilizzazione dei soggetti in esame, ma si limitavano a riportarne il sesso.

Sarebbe tuttavia interessante considerare la variabile 'sterilizzazione' nella popolazione selezionata, per ricercare se animali interi e animali castrati presentino la stessa probabilità di avere crisi epilettiche, strutturali o idiopatiche.

Si ritiene comunque che l'assenza di tale dato non abbia inficiato il risultato finale, poichè le evidenze in letteratura riguardanti le influenze ormonali sulla presenza di crisi epilettiche sono scarse e per lo più traslate dalla medicina umana su popolazioni poco numerose (Van Meervenne et al. 2014).

La maggior parte dei soggetti (n=968; 94,5%) aveva manifestato la prima crisi sopra i 7 mesi, mentre un numero esiguo di soggetti (n= 56; 5,5%) aveva avuto un evento ictale prima dei 6 mesi.

Un così ridotto numero di soggetti epilettici al di sotto dei 6 mesi potrebbe essere dato dal fatto che le due forme più comuni di epilessia – epilessia idiopatica e epilessia strutturale su base neoplastica – abbiano come target animali di età più avanzata. Può accadere tuttavia che anche l'epilessia idiopatica colpisca soggetti giovani, sebbene in minor percentuale rispetto ai soggetti d'età compresa tra 7 e 72 mesi.

Oltre a ciò, possiamo ipotizzare che, in questa fascia d'età, siano più frequenti le crisi reattive rispetto alle crisi epilettiche, per cui si rimanda al fatto che i cani che mostrano crisi prima dei 6 mesi non vengono portati

al centro di riferimento di neurologia, poichè già il veterinario curante riesce ad emettere diagnosi. Tra le più comuni cause di crisi reattive ci sono infatti condizioni di ipoglicemia, comuni nei cuccioli che non possono avvalersi di riserve di glicogeno, ed encefalopatie epatiche da shunt portosistemico congenito, riscontrabili spesso in soggetti di età inferiore a 6 mesi e di taglia piccola (Hunt, 2004; Brauer et al., 2009).

L'età media alla prima crisi era 73,2 mesi, tuttavia riteniamo che tale valore abbia risentito della presenza di casi con prima crisi in tarda età: due soggetti avevano età superiore a 200 mesi, 84 avevano età compresa tra 150 e 200 mesi. Il fatto che 86 soggetti avessero mostrato la prima crisi ad un'età avanzata (>12,5 anni) potrebbe essere legato all'aumento dell'aspettativa di vita nei cani che vengono seguiti con attenzione dal veterinario referente e alla crescente consapevolezza da parte dei proprietari di intraprendere degli iter specialistici, qualora il proprio animale manifesti dei sintomi clinici specifici, nonché all'aumento della confidenza nei confronti dei protocolli anestetici e della preparazione del reparto di anestesia dedicati ai soggetti anziani durante lo studio in RM.

Il valore mediano dell'età alla prima crisi risente meno rispetto al valore medio dei valori estremi; in questo studio la mediana dell'età alla prima crisi era 67 mesi, dato perfettamente compreso nella popolazione di fascia intermedia, che nel nostro studio è la più rappresentata.

I casi di epilessia erano più comuni nei soggetti di taglia media (n=347) e nei soggetti di taglia piccola (n=258), mentre solo pochi cani di taglia grande (n=125) avevano riportato crisi epilettiche.

Ciò potrebbe indicare una maggior predisposizione in soggetti di taglia media o piccola nel manifestare crisi epilettiche, rispetto a soggetti di taglia grande, anche se lo scarso numero di soggetti di taglia grande potrebbe essere altresì spiegato dalla loro poca rappresentanza nella popolazione canina odierna, influenzata dalle esigenze di mercato. La domanda privilegia sempre più spesso soggetti appartenenti a taglie piccole o medie, più semplici da gestire, anche all'interno di un appartamento, e più comunemente tenuti come cani da compagnia e non da lavoro, per cui più spesso sotto controllo dei proprietari.

Per affermare con certezza che il ristretto numero di cani di grande taglia epilettici sia da imputare alla scarsa rappresentanza di tali soggetti nella popolazione canina odierna, sarebbe tuttavia necessario avere una popolazione di confronto, per esempio tutte le ammissioni allo stesso ospedale nel medesimo periodo di tempo del presente studio, dato purtroppo non disponibile.

I meticci (n=294; 28,7%) erano meno rappresentati dei cani di razza (n=730; 71,3%), i quali erano suddivisi in 82 razze. Tale distribuzione dimostra che, seppur le adozioni da canili siano piuttosto comuni, molte persone, all'atto di scegliere un cane, ricercano una razza specifica, affidandosi ad allevamenti selezionati o a cucciolate familiari.

Ciò supporta la necessità di formare veterinari e allevatori riguardo alla frequenza dell'epilessia nelle razze e alla possibile trasmissione di geni favorevoli alle crisi epilettiche, in modo da indirizzare la selezione genetica, escludendo tutti quei soggetti che hanno manifestato sintomatologia dalla riproduzione.

L'alta percentuale di cani di razza nella popolazione in oggetto potrebbe anche essere correlata al fatto che il proprietario che ricerca una determinata razza è più motivato, dato anche l'investimento economico che tale scelta comporta, a fornire al proprio animale tutte le cure necessarie per garantirgli la miglior qualità di vita possibile e pertanto, qualora si riveli necessario, a portarlo in centri specialistici.

In questo studio 27 razze erano rappresentate da un unico esemplare, 34 razze annoveravano da 2 a 10 soggetti, 15 contavano tra i 14 e i 28 individui, mentre le 6 razze più rappresentate erano le seguenti: Boxer (n=73; 7,1%), Labrador Retriever (n=53; 5,2%), Bouledogue Francese (n=36; 3,5%), Pinscher (n=35; 3,4%), Cane Corso Italiano (n=30; 2,9%) e Pastore Tedesco (n=30; 2,9%).

L'alta prevalenza di soggetti appartenenti a un numero limitato di razze supporta l'ipotesi di una predisposizione genetica nella manifestazione di crisi epilettiche, affermazione condivisa anche dallo studio inglese precedentemente menzionato (Hall et al., 2020).

Le razze individuate nell'analisi di Hall et al. sono differenti rispetto alle nostre, poichè in parte rispecchiano probabilmente anche le razze più diffuse nel territorio dove si è svolta l'indagine.

I ricercatori inglesi affermano infatti che le 4 razze più rappresentate nella loro popolazione, nella quale erano compresi anche i soggetti con crisi reattive, erano Labrador Retriever (8,7%), Staffordshire Bull Terrier (5,2%), Border Collie (4,4%) e Jack Russel Terrier (4,2%).

È inoltre da riconoscere il ruolo della selezione genetica: non sempre gli standard di razza riportati in un paese vengono condivisi negli altri stati, perciò non si esclude che la selezione degli ultimi decenni abbia favorito caratteri estetici a discapito della salute. Dalle scelte degli allevatori nei vari paesi e dai differenti standard di razza imposti dalle associazioni cinofile, a volte risulta che, in paesi diversi, la predisposizione alle patologie in talune razze non sia esattamente la stessa. Ciò è dimostrato anche dalla differenza di dati presente tra il nostro studio e lo studio di Hall et al.

#### 4.2.1. EPILESSIA IDIOPATICA

L'età di insorgenza media per l'epilessia idiopatica era attorno ai 4 anni d'età (48,7 mesi), concentrata nella fascia tra i 7 e i 72 mesi (n=365/510; 71,5%), in accordo con la letteratura (De Risio et al., 2015).

La popolazione maschile (n=324; 63,5%) era molto più rappresentata della popolazione femminile (n=186; 36,5%), il che porta a presumere che i maschi siano più soggetti all'epilessia su base idiopatica rispetto alle femmine, a conferma di un recente studio inglese (Hall et al., 2020).

A tal proposito si è vista una predisposizione all'epilessia idiopatica anche negli studi condotti da Van Meervenne et al. e da Heske et al. In particolare Van Meervenne et al. hanno notato che nelle razze Pastore Tedesco, Golden Retriever, Bovaro del Bernese, Visla, Springer Spaniel Inglese, Levriero Irlandese, Barbone Grande e Pastore Australiano i cani maschi sono più soggetti a questa forma di epilessia.

Anche se nel presente studio la netta maggioranza maschile con epilessia idiopatica, seppur senza distinzioni di razza, porta a dedurre che il sesso sia un fattore incidente per tale tipologia di epilessia.

Come già indicato per la popolazione generale, ancor più per i soggetti idiopatici sarebbe interessante comprendere il ruolo degli ormoni nella patogenesi delle crisi epilettiche, data la grande differenza numerica tra maschi e femmine e il fatto che, per tale forma di epilessia, non si sia ancora individuata una causa. La mancanza di evidenze in letteratura sull'argomento, probabilmente legata al complesso ritmo circadiano degli ormoni androgeni, fa sì che le influenze ormonali su questa patologia rimangano inesplorate.

La distribuzione delle taglie rispecchiava quella della popolazione totale, con un maggior numero di soggetti di taglia media (n=164), seguiti da quelli di taglia piccola (n=133) e un numero molto ridotto di soggetti di taglia grande (n=68).

Sulla base di tali risultati, si ritiene che la maggior rappresentanza di cani di taglia piccola e media, a discapito dei soggetti di taglia grande, sia da imputare alle ragioni di mercato sopra menzionate. Tuttavia non si può escludere, senza un confronto con una popolazione generale di riferimento, una predisposizione all'epilessia idiopatica nei cani di taglia piccola o media.

I cani con epilessia idiopatica erano in prevalenza meticci (n=145), seguiti da Labrador Retriever (n=31), Chihuahua (n=19), Pinscher (n=18), Bassotti Tedeschi (n=15) e Border Collie (n=15). Tali evidenze avvalorano l'ipotesi genetica nella patogenesi dell'epilessia idiopatica. Labrador Retriever e Border Collie sono comunemente considerate razze predisposte all'epilessia idiopatica, nei Bassotti sono state trovate mutazioni genetiche compatibili con l'epilessia (De Risio et Platt, 2014; Gough et al. 2018), mentre esistono ancora poche pubblicazioni sulla prevalenza di epilessia idiopatica nelle razze Pinscher e Chihuahua.

In letteratura le razze più frequentemente menzionate come predisposte ad epilessia idiopatica sono Barbone medio, Bassotto, Beagle, Border Collie, Bovaro del Bernese, Golden Retriever, Grande Bovaro Svizzero, Keeshond, Labrador Retriever, Lagotto Romagnolo, Levriero Irlandese, Pastore Belga, Pastore Tedesco,

Petit Briquet Griffon Vendéen, Cane da Pastore Scozzese Shetland, Spitz nano, Springer Spaniel Inglese e Vizla (Dewey et Da Costa, 2016).

La comparsa di razze diverse da quelle convenzionalmente considerate predisposte all'epilessia idiopatica potrebbe essere dovuta alla differente distribuzione delle razze in Italia, alla selezione genetica da parte degli allevatori italiani e alla crescente richiesta di soggetti di taglia piccola, come cani di razza Pinscher o Chihuahua, da parte dei proprietari, che porta gli allevatori ad aumentare il numero di cucciolate/anno, includendo talvolta, tra i riproduttori, soggetti sessualmente maturi che, pur affetti da epilessia idiopatica, potrebbero non ancora aver manifestato crisi epilettiche su base idiopatica – la cui età di esordio si pone più spesso nelle due fasce sopra i 7 mesi – e che quindi risultano apparentemente sani.

Va inoltre evidenziato come l'epilessia idiopatica non si limiti a razze specifiche: essa può infatti interessare soggetti di tutte le razze, come si evince anche dal nostro studio, in cui, nella popolazione epilettica idiopatica si contavano 510 soggetti, di cui 145 meticci e 365 distribuiti in 70 razze diverse.

Le alterazioni di segnale presenti nelle RM di 29 soggetti idiopatici sono state considerate conseguenti all'evento ictale, fenomeno comune nelle due settimane successive alla crisi. Trattandosi di uno studio retrospettivo non è stato possibile sottoporre nuovamente i pazienti a RM dopo i 14 giorni indicati dall'IVETF, per valutare l'effettiva scomparsa delle alterazioni di segnale. Tali soggetti sono comunque stati definiti idiopatici, incrociando i dati di segnalamento, anamnesi, esame neurologico, RM, LCR e i risultati di eventuali altri esami a cui i 29 pazienti erano stati sottoposti.



#### 4.2.2. EPILESSIA STRUTTURALE

L'epilessia su base strutturale era più spesso dovuta a neoplasie intracraniche (n=311; 60,5%) o lesioni infiammatorie (n=80; 15,5%). Più rare erano lesioni vascolari (n=31; 6,0%), degenerative (n=25; 4,9%), anomalie congenite (n=25; 4,9%) e traumi (n=13; 2,5%). I 29 soggetti rimanenti, per raggiungere il totale dei 514 casi, presentavano lesioni evidenti in RM, verosimilmente legate alla genesi delle crisi epilettiche, tuttavia non classificabili, con una buona confidenza, in una delle suddette categorie. La natura delle lesioni in RM non sempre è chiara, ci possono essere delle alterazioni di segnale simili in patologie diverse, che a volte nemmeno indagini collaterali alla RM possono differenziare. Ciò accade ad esempio in presenza di gliomi con captazione ad anello e ascessi, che spesso condividono lo stesso segnale e sono piuttosto difficili da distinguere. Tale differenziazione era di certo più complicata con gli apparecchi a basso campo, per la loro minore risoluzione spaziale. Non si esclude che l'impossibilità di categorizzare i 29 cani dipenda infatti dall'attrezzatura usata. Per tali ragioni questi cani sono stati classificati semplicemente come 'epilettici strutturali' e non sono stati considerati nella suddivisione in sottopopolazioni.

Nella nostra analisi, la stragrande maggioranza dei pazienti con epilessia strutturale aveva la prima crisi sopra i 72 mesi d'età (n=360; 70,0%). Ciò può essere dovuto all'alta probabilità che i soggetti anziani hanno di sviluppare lesioni neoplastiche, vascolari e degenerative. Le cause principali di epilessia strutturale sono infatti da imputare a lesioni neoplastiche, seguite dalle lesioni infiammatorie, che, seppur la letteratura collochi più facilmente in giovane età, non si possono comunque escludere nei soggetti sopra i 6 anni. Nel nostro studio infatti il 35,0% dei pazienti con patologie infiammatorie ha età maggiore di 6 anni.

I nostri risultati concordano con lo studio di Hall et al., il quale aveva riportato che il 70,9% dei soggetti con epilessia strutturale appartenesse alla fascia d'età sopra i 72 mesi.

Non è stata trovata una preponderanza legata al sesso, essendo i maschi (n=269) solo lievemente più rappresentati delle femmine (n=245). I cani di taglia media erano i più rappresentati (n=183; 50,1%), seguiti da quelli di taglia piccola (n=125; 34,2%), mentre i soggetti di taglia grande erano meno rappresentati (n=57; 15,6%); tale distribuzione rispecchia quella della popolazione generale.

I soggetti con epilessia su base strutturale erano prevalentemente meticci (n=149), tra i soggetti di razza si distinguevano Boxer (n=64), Bouledogue Francese (n=22), Labrador Retriever (n=22), Barbone Nano (n=18), Golden Retriever (n=17), Pinscher (n=17), Pastore Tedesco (n=17). Questi risultati concordano parzialmente con i dati riportati da Hall et al., che elencano, tra le razze più frequentemente affette da epilessia strutturale, Labrador Retriever e Boxer. Anche altri studi hanno annoverato i Boxer tra le razze più comunemente interessate da epilessia strutturale, prevalentemente su base neoplastica (Armaşu et al., 2014; Heidnerg et al., 1991; LeCouteur, 1999; Loncarica et al., 2022). Nel nostro studio i Boxer erano i più rappresentati e la maggior parte dei cani appartenenti a questa razza presentava epilessia su base neoplastica. Questo è probabilmente il motivo per cui tale razza risulta essere così numerosa all'interno della popolazione strutturale.

## **EPILESSIA STRUTTURALE SU BASE VASCOLARE**

L'età media alla prima crisi nei soggetti con epilessia su base vascolare era superiore ai 9 anni, nessun soggetto di tale sottogruppo aveva manifestato la prima crisi in età inferiore a 6 mesi. In neurologia veterinaria si è soliti attribuire alle lesioni vascolari un esordio in età avanzata e tale risultato è in accordo con quest'indicazione, è pertanto da considerare estremamente improbabile una lesione vascolare alla base dell'epilessia qualora si presenti a visita un soggetto con crisi epilettiche al di sotto di 6 mesi d'età. Il numero di maschi e femmine era sovrapponibile, per cui non è stata evidenziata alcuna differenza tra i due sessi.

I cani di taglia media erano i più rappresentati (n=11), seguiti da quelli di taglia piccola (n=7), mentre erano presenti pochi cani di taglia grande (n=3). Tale risultato rispecchia ancora una volta la distribuzione delle taglie nella popolazione generale, tuttavia il basso numero di soggetti di taglia grande all'interno della sottopopolazione vascolare, potrebbe essere altresì dovuto al fatto che l'aspettativa di vita di tali pazienti sia inferiore rispetto a quella dei cani di taglia piccola. Dato che le lesioni vascolari tendono a svilupparsi in cani molto anziani, sarà più comune che si manifestino in quei soggetti che raggiungono più facilmente la tarda età, come appunto cani di media e piccola taglia.

La maggior parte dei cani con epilessia su base vascolare erano meticci (n=10), seguiti da Bulldog Inglese (n=3), Boxer (n=2), Pinscher (n=2) e Barbone Nano (n=2). I soggetti che presentavano epilessia strutturale su base vascolare erano omogeneamente distribuiti nelle razze interessate, tuttavia il numero totale delle razze interessate era ridotto.

A differenza di altre patologie, primariamente cerebrali, quali infiammazioni e la maggior parte delle neoplasie del SNC, le lesioni vascolari intracraniche sono spesso l'esito di patologie sistemiche, di origine endocrina o metabolica. In virtù di ciò sarebbe stato opportuno indagare se i soggetti compresi nella sottopopolazione vascolare avessero evidenza di altre patologie, per poter correlare le vasculopatie a una causa specifica. Sulla base dei nostri risultati, è possibile identificare le razze in cui più frequentemente tali vasculopatie provocano crisi epilettiche, mentre non è dato sapere quale sia la predisposizione delle razze per le patologie primarie che hanno portato alle lesioni vascolari.

Le razze riportate da Hall et al. come più frequentemente interessate da epilessia strutturale su base vascolare erano Shih-tzu, Staffordshire Bull Terrier, Boston Terrier e Border Terrier, quindi cani di taglia piccola o media. Nel medesimo studio tuttavia non è stata rilevata alcuna differenza numerica tra i soggetti di taglia piccola e i soggetti di taglia grande con crisi epilettiche su base vascolare. Tale contrasto di informazioni potrebbe essere però dato dall'applicazione di diversi criteri di definizione delle taglie tra lo studio inglese e il nostro.

## **EPILESSIA STRUTTURALE SU BASE INFIAMMATORIA**

I cani con epilessia su base infiammatoria presentavano la prima crisi tra i 7 e i 72 mesi d'età (n=48) o sopra i 72 mesi (n=28), più raramente sotto i 6 mesi (n=4).

Secondo quanto conosciuto in neurologia veterinaria, le patologie infiammatorie più spesso rilevate nei cani sono di origine immunomediata (MUO), con età di esordio media tra i 2 e i 4 anni. Molto più rare sono invece le infiammazioni di origine infettiva. Il fatto che la maggior parte dei soggetti con crisi epilettiche su base infiammatoria avesse avuto la prima crisi tra i 7 e i 72 mesi rispecchia quindi le indicazioni che fornisce la letteratura (Granger et al., 2009).

Lo sviluppo dei protocolli vaccinali nei confronti del virus del Cimurro ha invece molto ridotto l'incidenza delle infiammazioni nei soggetti di giovane età, rispetto al secolo scorso. Questa potrebbe essere la ragione per cui nella nostra popolazione solo pochi soggetti di età inferiore ai 6 mesi presentavano crisi epilettiche per infiammazioni al SNC. L'importante rappresentanza di soggetti con età maggiore di 6 anni potrebbe essere spiegata in parte dalla presenza di cani che hanno riportato delle recidive di MUO, in parte dal fatto che, nonostante vi sia l'indicazione condivisa che le infiammazioni si manifestino più spesso nei cani giovani, non è possibile escludere che anche i pazienti anziani possano essere interessati da tali patologie.

Da considerare è inoltre il fatto che soggetti di piccola taglia e soggetti di taglia grande, a parità di età, non hanno invecchiamento proporzionale, per cui un cane di taglia piccola di 7 anni può ancora essere reputato un giovane adulto, a differenza di un coetaneo di taglia grande, la cui aspettativa di vita potrebbe essere di ancora pochi anni. Dal momento che la nostra popolazione infiammatoria era prevalentemente di piccola taglia, l'età media di insorgenza potrebbe essersi alzata per il motivo appena illustrato. Bisogna ricordare tuttavia che la presenza di crisi epilettiche a seguito di malattia infiammatoria avviene solamente qualora vengano interessate dall'infiammazione le aree epilettogene, motivo per cui non tutti i soggetti con patologie infiammatorie rientrano nel nostro studio.

Non sono state riscontrate differenze di sesso significative, indice che i disordini infiammatori possono coinvolgere indistintamente maschi e femmine e che provocano crisi epilettiche nella stessa misura nei due sessi, così come si evince anche da quanto finora pubblicato (Granger et al., 2009).

I soggetti di taglia piccola, come anticipato, erano i più rappresentati (n=33), anche se tra le razze più colpite appare anche il Golden Retriever (n=6), a parità con il Maltese (n=6), seguiti da Carlino (n=5) e Pinscher (n=4). Ciò è coerente con il segnalamento tipico dei soggetti che presentano MUO. Tali patologie infiammatorie sono spesso infatti diagnosticate in razze specifiche, quali Yorkshire Terrier, Carlino e Maltese, e sono più frequenti nei cani di piccola taglia, anche se è possibile riscontrare la loro presenza anche in soggetti di taglia media o grande, i quali sono più spesso colpiti da GME.

I soggetti più rappresentati nella popolazione epilettica su base infiammatoria risultano comunque i meticci (n=19).

## **EPILESSIA STRUTTURALE SU BASE CONGENITA**

I cani affetti da epilessia strutturale su base congenita manifestavano la prima crisi prima dei 6 anni d'età ed erano equamente distribuiti nelle fasce 0-6 mesi (n=12) e 7-72 mesi (n=13), con età media di un anno e mezzo. Nessun soggetto con crisi dovute ad anomalie congenite ha avuto la prima crisi oltre i 72 mesi d'età. Ciò porta a concludere che tali anomalie si manifestino per la prima volta esclusivamente nei primi anni di vita e che, qualora si presentino crisi epilettiche con esordio sopra i 72 mesi d'età, molto probabilmente non saranno dovute a malformazioni congenite.

Non sono state riportate differenze significative tra maschi (n=13) e femmine (n=12).

I soggetti più rappresentati in tale sottopopolazione erano i meticci (n=6), mentre le razze più frequenti si sono rivelate Barbone Medio (n=3), Yorkshire Terrier (n=3), Bassotto Tedesco (n=2) e Pinscher (n=2).

La maggior parte dei soggetti con crisi epilettiche su base congenita era infatti di taglia piccola (n=12), in misura minore di taglia media (n=5) o grande (n=2). Ciò è indice che i cani di taglia piccola siano più predisposti rispetto a quelli di taglia media o grande nello sviluppo di patologie congenite che presentano come manifestazione clinica crisi epilettiche. Tale evidenza è confermata dalla letteratura, che riconosce tra le razze con maggior probabilità di presentare patologie congenite (idrocefalo e lissencefalia prevalentemente) quelle di taglia piccola (Lavelly, 2014; Hall et al., 2020).

Comparando i nostri dati con quelli inglesi (Hall et al., 2020), si notano tuttavia delle differenze. Hall et al. hanno infatti constatato che l'età di prima crisi per i soggetti con anomalie congenite si posizionava nella fascia intermedia, tra i 7 e i 72 mesi nella maggior parte dei casi (75,0%), mentre i cani che avevano crisi su base congenita prima dei 6 mesi ammontavano al 18,8%. Nella loro popolazione inoltre erano presenti anche due cani di età superiore ai 6 anni. La presenza di cani con patologia congenita e manifestazioni epilettiche tardive potrebbe essere dovuta al fatto che le lesioni potrebbero non aver indotto crisi prima del completamento della crescita, o potrebbero aver dato crisi di non facile identificazione fenotipica. In questi soggetti potrebbe esserci stata una bassa incidenza di crisi nel corso della vita, così i rari eventi ictali potrebbero essere sfuggiti all'attenzione dei proprietari. Oppure ancora, dato lo scarso numero di cani anziani che tale studio riporta, l'evidenziazione in RM di strutture intracraniche alterate potrebbe essere stata un reperto occasionale in pazienti con epilessia idiopatica tardiva o con patologie infiammatorie silenti all'RM. Un'ulteriore differenza tra i due studi si rileva nella determinazione delle razze predisposte a questa forma di epilessia. Nell'analisi condotta dal gruppo inglese risaltano infatti razze quali Chihuahua, Bouledogue Francese e Barbone Toy.

Le differenze di razza possono essere facilmente spiegate da una diversa distribuzione territoriale delle razze, le quali hanno subito un'importante selezione genetica, alla ricerca di cani sempre più piccoli e morfologicamente simili all'essere umano.

## **EPILESSIA STRUTTURALE SU BASE NEOPLASTICA**

L'epilessia dovuta a lesioni neoplastiche si era manifestata per la prima volta sopra i 72 mesi d'età (n=277; 89,1%) o, in misura minore, nella fascia 7-72 mesi (n=34; 10,9%). Si potrebbe dunque considerare altamente improbabile che le crisi epilettiche con esordio prima dei 6 mesi siano da imputare a neoplasie intracraniche. Questi dati concordano con lo studio di Hall et al., in cui nessun soggetto di età inferiore a 6 mesi aveva lesioni neoplastiche, il 6,3% dei cani con neoplasie manifestava la prima crisi tra i 7 e i 72 mesi, mentre la maggior parte dei cani con tumori intracranici aveva la prima crisi sopra i 6 anni.

Nella nostra sottopopolazione neoplastica i maschi (n=170; 54,7%) erano più rappresentati delle femmine (n=141; 45,3%), sebbene la differenza numerica non sia così marcata rispetto allo studio di Hall et al., in cui i maschi (n=129; 62,0%) erano nettamente prevalenti rispetto alle femmine (n=79; 38,0%).

Per chiarire se vi sia una differente predisposizione per l'uno o l'altro sesso, andrebbero considerate anche le capacità di determinate neoplasie, con nota predisposizione di sesso, come gli adenocarcinomi mammari nelle femmine e i carcinomi prostatici nei maschi, di dare metastasi cerebrali. Sebbene infatti le neoplasie cerebrali siano solitamente primarie, talvolta le crisi epilettiche possono essere imputate a metastasi.

Spesso però la natura del tumore è solo supposta, sulla base di anamnesi di recenti chirurgie di masse in altri distretti corporei o attraverso le immagini di RM, che possono far ipotizzare una tipologia neoplastica piuttosto che un'altra. È difficile che il proprietario acconsenta all'esame istologico di una massa intracranica, in vita per le difficoltà esecutive e i costi della procedura biotica, post mortem per la mancanza di interesse di conoscere la natura della neoplasia.

All'interno della sottopopolazione neoplastica, la maggior parte dei soggetti era di taglia media (n=131), mentre erano presenti molti meno cani di taglia piccola (n=51) e di taglia grande (n=38).

Nel presente studio non è stata fatta distinzione tra neoplasie intrassiali e extrassiali, ma si è considerata la popolazione neoplastica nella sua totalità, a differenza dello studio di Hall et al., che ha analizzato separatamente i pazienti con neoplasia intrassiale e quelli con neoplasia extrassiale. Un risultato significativo emerso con questa differenziazione è relativo proprio alla taglia: nei cani di taglia grande si sono rivelate più comuni le neoplasie extrassiali, nei cani di piccola taglia quelle intrassiali, mentre non c'erano differenze tra le due tipologie di neoplasie nei soggetti di taglia media.

Nel nostro lavoro, i soggetti più rappresentati nella sottopopolazione neoplastica erano meticci (n=91), mentre i cani di razza erano prevalentemente Boxer (n=57), Labrador Retriever (n=20), Bouledogue Francesi (n=16), Cani Corsi Italiani (n=13) e Pastori Tedeschi (n=12). Tra le razze più frequentemente interessate da neoplasia extrassiale Hall et al. annoverano Labrador Retriever, Golden Retriever, Pastore Tedesco e Staffordshire Bull Terrier; tra quelle più affette da neoplasie intrassiali nominavano Boxer, Staffordshire Bull Terrier, Border Terrier, Labrador Retriever, Jack Russel Terrier e Bouledogue Francese. L'elevato numero di Boxer nella sottopopolazione neoplastica porta a considerare tale ipotesi come la più plausibile qualora si presenti a visita un soggetto di questa razza con crisi epilettiche. Tra le neoplasie intrassiali più frequenti ci sono i gliomi, astrocitomi e oligodendrogliomi, ai quali il Boxer è particolarmente soggetto (Synder et al., 2006).

## **EPILESSIA STRUTTURALE SU BASE DEGENERATIVA**

La prima crisi epilettica per lesioni degenerative si manifestava prevalentemente sopra i 72 mesi (n=11; 44,0%) o nella fascia 7-72 (n= 9; 36,0%), sebbene il 20% dei soggetti con epilessia su base degenerativa avesse avuto la prima crisi entro i 6 mesi (n=5). L'età media di insorgenza era infatti attorno ai 6 anni.

Dai presenti risultati quindi sembrerebbe che le lesioni degenerative siano, seppur in minor misura nella popolazione sotto i 6 mesi, distribuite in tutte le fasce d'età, ma che le manifestazioni epilettiche su base degenerativa si verificano soprattutto al di sopra dei 7 mesi. Nello studio di Hall et al., i soggetti con lesioni degenerative erano in numero inferiore (n=7; 0,8% della popolazione generale) rispetto ai cani individuati nel nostro studio (n=25; 2,4% della popolazione generale).

Nell'analisi inglese nessun paziente con epilessia su base degenerativa aveva manifestato crisi prima dei 6 mesi e solo un soggetto aveva riportato crisi prima dei 6 anni. Ciò ha portato a concludere che la maggioranza dei soggetti con epilessia su base degenerativa avessero la prima crisi in tarda età. Il nostro studio tuttavia ha rilevato che una buona percentuale di cani con lesioni degenerative pone la prima crisi nella fascia intermedia, tra i 7 e i 72 mesi, reputando simile la probabilità che questo tipo di epilessia si manifesti nella fascia intermedia e in quella sopra i 6 anni. Dalla nostra analisi si evince anche che non sia possibile escludere a priori un'epilessia strutturale su base degenerativa anche nei soggetti più giovani, seppur più rara. Ciò può essere spiegato dal fatto che le lesioni degenerative a carico del SNC nei cani sono più spesso su base ereditaria, piuttosto che primariamente degenerativa, come invece è frequente nell'uomo, in cui le patologie correlate a tali lesioni sono il più delle volte legate all'invecchiamento. Non è quindi infrequente riscontrare encefalopatie degenerative anche in cani giovani. Tuttavia, poichè le patologie degenerative sono solitamente a sviluppo lento e progressivo, sebbene vi sia una base ereditaria, raramente si manifestano con crisi epilettiche nei primi mesi di vita, ragion per cui, all'interno della nostra popolazione, solo pochi soggetti con lesioni degenerative avevano la prima crisi prima dei 6 mesi d'età.

Non è stata trovata alcuna significativa differenza tra maschi e femmine, come anche nello studio di confronto (Hall et al., 2020). I cani di taglia media erano i più rappresentati (n=7), seguiti da cani di taglia piccola (n=5) e di taglia grande (n=3). Gli studiosi inglesi hanno riscontrato un'ancor più omogenea distribuzione tra le diverse taglie, riportando 3 soggetti di taglia piccola, 2 di taglia media e 2 di taglia grande. Nel nostro studio i soggetti più rappresentati erano meticci (n=10), seguiti da Bulldog Inglese (n=2) e Yorkshire Terrier (n=2), le altre 11 razze erano rappresentate da un unico soggetto. Hall et al. non hanno invece indagato la rappresentanza delle diverse razze poichè avevano stabilito che, nelle sottopopolazione inferiori a 40 soggetti, non avrebbero considerato tale variabile.

L'omogenea distribuzione dell'epilessia su base degenerativa nella popolazione di studio potrebbe indicare una mancanza di predisposizione, in termini di sesso, taglia e razza, per questo tipo di eziologia.

### **4.3. CONSIDERAZIONI SUL SEGNALAMENTO**

I dati ottenuti dal presente studio epidemiologico permettono di trarre conclusioni sulla base del segnalamento, adempiendo all'obiettivo dello studio stesso di fornire uno strumento pratico al medico veterinario che nella pratica clinica si interfaccia con un soggetto epilettico con segnalamento specifico.

È da sottolineare che ogni voce del segnalamento (età, sesso, taglia, razza) non possa essere presa come unico riferimento, ma che il segnalamento vada considerato in toto. Un cane di taglia piccola di 6 mesi, senza anamnesi di trauma e con epilessia strutturale, ad esempio sarà più facilmente interessato da un'epilessia su base infiammatoria o congenita, mentre un cane di taglia grande sopra i 6 anni con lesioni strutturali più probabilmente presenterà una neoplasia intracranica.

Il segnalamento è solo uno strumento per indirizzare l'iter diagnostico, e conseguentemente l'iter terapeutico, non sostituisce il sistema a tre tier indicato dall'IVETF, ma è un supporto per il medico veterinario, specialista e non, nella gestione del paziente e nella comunicazione con il proprietario.

#### 4.3.1. ETÀ

Tra i soggetti che alla prima crisi avevano età inferiore o uguale a 6 mesi la maggior parte presentava epilessia su base idiopatica (n=33), seguita da anomalie congenite (n=12), più rare erano lesioni degenerative (n=5) e infiammatorie (n=4). Nessun soggetto di età inferiore ai 6 mesi ha presentato crisi per lesioni vascolari o neoplastiche, il che porta a considerare estremamente improbabile, una neoplasia o un disordine vascolare, alla base delle crisi epilettiche, se il primo evento ictale è avvenuto nella fascia tra 0 e 6 mesi.

Sebbene i cani di età inferiore a 6 mesi erano i meno rappresentati all'interno della popolazione idiopatica del presente studio, la prima ipotesi, qualora si presenti un soggetto giovane con crisi epilettiche – escluse pertanto già le crisi reattive – è che abbia un'epilessia idiopatica. In questi soggetti è essenziale riconoscere le prime manifestazioni per poter intraprendere un iter terapeutico tempestivo, evitando che, col passare del tempo, le crisi diventino di più difficile controllo.

I dati illustrati concordano con quanto evidenziato dall'analisi di Hall et al., che ha indicato, tra le più frequenti tipologie di epilessia nei soggetti giovani, epilessia idiopatica e epilessia su base congenita, seguite da epilessia su base infiammatoria.

I due studi concordano nel posizionare in fondo alla lista delle diagnosi differenziali cause vascolari e neoplastiche per le crisi epilettiche in giovane età; tuttavia a differenza dello studio di confronto, noi non ci sentiamo di escludere, nella popolazione che manifesta la prima crisi sotto i 6 mesi d'età, lesioni degenerative.

Permane dunque la raccomandazione di sottoporre i pazienti sotto ai 6 mesi al completo iter diagnostico, poichè non è possibile escludere che vi sia una causa strutturale, più probabilmente congenita in questa fascia d'età.

La stragrande maggioranza dei soggetti che aveva manifestato la prima crisi in età compresa tra 7 e 72 mesi era interessata da epilessia idiopatica (n=365), motivo per cui si può prontamente affermare che, se un cane presenta crisi epilettiche tra i 7 e i 72 mesi d'età, molto probabilmente avrà un'epilessia idiopatica, sebbene non si possa escludere a priori la presenza di altre patologie, di origine strutturale. Alcuni soggetti infatti presentavano crisi epilettiche in seguito a infiammazioni (n=48) o neoplasie (n=34) del SNC, più raramente a anomalie congenite (n=13), lesioni vascolari (n=9) o degenerative (n=9).

L'intervallo 7 – 72 mesi è stato considerato dalle linee guida IVETF, tuttavia in tale range sono compresi soggetti che sono poco più che cuccioli ed altri che in breve tempo diventeranno anziani. Sarebbe interessante indagare se le lesioni vascolari e neoplastiche abbiano un'età di esordio definita all'interno di questa popolazione, in modo da stabilire un cut-off indicativo oltre al quale queste differenziali vadano prese maggiormente in considerazione. La stessa analisi si potrebbe riportare per le lesioni congenite.

Va inoltre evidenziato come vi siano all'interno di tale popolazione soggetti appartenenti a razze diverse e di taglia diversa. Come anticipato un cane di taglia piccola di 5 anni è ancora giovane, data la prospettiva di vita



che normalmente gli è attribuita, mentre un cane di taglia grande di 5 anni è già considerabile adulto-anziano, poichè spesso questi pazienti non raggiungono nemmeno i 10 anni.

Per la variabilità all'interno della fascia 7-72 sarebbe interessante incrociare i dati delle razze e quelli dell'età, per verificare se l'epilessia idiopatica collochi la prima crisi all'interno di tale range d'età in tutte le razze o se vi siano delle differenze.

Il nostro studio ha analizzato la popolazione intera e i sottogruppi creati sono stati costituiti da soggetti che condividevano tra loro una sola caratteristica (età, sesso, taglia o razza) e non è stata fatta una suddivisione incrociata tra variabili diverse, sebbene questo possa essere ulteriormente indicativo nella pratica clinica.

I cani che avevano avuto la prima crisi sopra i 6 anni avevano più frequentemente lesioni neoplastiche (n=277). Una buona percentuale di essi tuttavia presentava epilessia idiopatica (n=112), mentre più raramente lesioni infiammatorie (n=28), vascolari (n=22) o degenerative (n=11). Con questi risultati si può ritenere che qualora la prima crisi avvenga in età superiore ai 6 anni, molto probabilmente sarà per una causa neoplastica. È infatti ormai noto che cani con età maggiore di 5 anni siano soggetti a neoplasie intracraniche, che possono avere talvolta un esordio acuto, nonostante l'andamento progressivo di questo tipo di lesione (Dewey et da Costa, 2016). Le crisi epilettiche infatti possono essere dovute all'aumento della pressione intracranica causato da una massa in continua crescita, la quale inizialmente potrebbe dare altri segni neurologici o nessun segno, per poi risultare in uno o più eventi ictali.

Data l'età dei soggetti e le inevitabili comorbidità che li possono accompagnare, e che aumentano il rischio anestesilogico, la prima indicazione per il clinico sarebbe quella di ricercare eventuali metastasi tramite uno studio radiografico del torace e un'ecografia addominale. Se fosse riscontrata una positività a questi esami, l'ipotesi neoplastica diventerebbe pressochè certa e permetterebbe al proprietario di valutare se sottoporre l'animale a iter diagnostico e trattamenti o se ricorrere all'eutanasia.

L'alta percentuale di soggetti idiopatici con prima crisi oltre i 6 anni d'età potrebbe essere dovuta ad un'insorgenza tardiva dell'epilessia idiopatica o a un ritardo nella diagnosi della stessa, comune nei casi in cui le crisi non si manifestino con segni clinici chiari e di facile interpretazione. In assenza di metastasi è pertanto consigliabile, qualora gli esami preanestetici lo consentano, sottoporre il paziente all'iter diagnostico.

Come appena detto, nei soggetti anziani sono risultate meno frequenti, seppur degne di nota, patologie infiammatorie, vascolari e degenerative alla base delle crisi epilettiche. A tal proposito i nostri dati differiscono da quelli di Hall et al., che hanno considerato più frequenti le lesioni vascolari rispetto alle lesioni infiammatorie. L'alta presenza di lesioni infiammatorie all'interno del nostro gruppo di soggetti anziani potrebbe essere dovuta a pazienti con recidive di infiammazioni pregresse, anche se non si può escludere che le MUO possano manifestarsi, anche per la prima volta, in cani oltre i 6 anni d'età. Un'altra ipotesi, meno plausibile data la rarità delle infiammazioni su base infettiva, potrebbe essere data da una ridotta competenza del sistema immunitario a causa di malattie sistemiche immunodepressive, come l'iperadrenocorticismo, o a terapie antineoplastiche o cortisoniche.

### 4.3.2. SESSO

Nella popolazione totale i maschi (n= 593; 57,9%) erano maggiormente rappresentati rispetto alle femmine (n=431; 42,1%). La differenza numerica tra i due sessi era particolarmente evidente all'interno della popolazione idiopatica, mentre non è stata evidenziata alcuna differenza rilevante all'interno delle sottopopolazioni strutturali vascolare, infiammatoria, traumatica, congenita e degenerativa. All'interno della popolazione neoplastica era presente un maggior numero di soggetti di sesso maschile (n=170; 54,7%) rispetto a quelli di sesso femminile (n=141; 45,3%).

La stragrande maggioranza dei maschi presentava epilessia idiopatica (n=324; 54,6%) e una buona percentuale tuttavia aveva lesioni neoplastiche (n=170; 28,7%). In misura minore si sono riscontrate lesioni infiammatorie (n=38; 6,4%), vascolari (n=15; 2,5%), congenite (n=13; 2,2%) e degenerative (n=12; 2,0%). 6 cani maschi presentavano crisi epilettiche su base traumatica (1,0%) e il restante 2,6% dei soggetti maschi non aveva ricevuto una diagnosi, per cui era stato incluso nei 29 soggetti definiti solo 'strutturali'.

Questi dati erano in accordo con quelli riportati nello studio inglese di confronto (Hall et al., 2020).

Nella popolazione femminile l'epilessia era più spesso idiopatica (n=186; 43,2%), seppur un'altrettanto alta percentuale di cagne presentava neoplasie intracraniche (n=141; 32,7%). Meno frequenti erano lesioni infiammatorie (n= 42; 9,7%) vascolari (n=16; 3,7%), degenerative (n=13; 3,0%) e anomalie congenite (n=12; 2,8%). 7 cagne avevano crisi epilettiche su base traumatica (1,6%), mentre il 3,3% rimanente era compreso nei 29 soggetti strutturali che non avevano ricevuto una diagnosi specifica.

A differenza del nostro studio, Hall et al. hanno riportato una maggior percentuale di epilessia su base infiammatoria nella popolazione femminile, per cui secondo tale studio la terza differenziale in ordine di probabilità sarebbe appunto una causa infiammatoria, con una prevalenza del 15,5%. Le prime due eziologie riportate erano comunque epilessia idiopatica (48,7%) ed epilessia strutturale su base neoplastica (23,9%).

L'epilessia idiopatica e l'epilessia strutturale su base neoplastica si sono rivelate le due forme più frequenti in entrambi i sessi. Non si possono tuttavia escludere le altre eziologie, sebbene sia nei maschi che nelle femmine, si siano rivelate molto più rare. Nella popolazione femminile la distribuzione delle eziologie è più omogenea, sebbene le due forme più frequenti – idiopatica e strutturale neoplastica – interessino più del 75% della popolazione; nei maschi invece il numero di soggetti con epilessia idiopatica è quasi due volte quello dei pazienti con epilessia strutturale su base neoplastica.

Nonostante la statistica descrittiva utilizzata in questo studio, si può comunque apprezzare tale differenza, che porta a concludere che i maschi siano più frequentemente affetti da epilessia idiopatica, mentre qualora una cagna presenti crisi epilettiche avrà una simile probabilità che si tratti di epilessia idiopatica o strutturale su base neoplastica.

A differenza del presente studio, Hall et al. hanno potuto considerare distintamente, all'interno della loro popolazione, cani interi e cani sterilizzati, senza però dividere maschi e femmine, per cui il ruolo degli ormoni sessuali nella patogenesi delle crisi epilettiche resta comunque non chiaro.

Non hanno trovato differenze numeriche nei cani con epilessia idiopatica, hanno però notato che i cani sterilizzati hanno più facilmente lesioni neoplastiche e vascolari, mentre i cani interi hanno più facilmente lesioni congenite alla base delle crisi. Tali risultati tuttavia potrebbero essere stati influenzati da altri fattori. Infatti è difficile che si sterilizzino soggetti al di sotto dell'anno di età, mentre è probabile che i cani anziani siano stati sterilizzati. Tale considerazione potrebbe spiegare il perché i soggetti non sterilizzati, più probabilmente giovani, presentino più facilmente lesioni congenite rispetto ai soggetti sterilizzati, più probabilmente anziani, che sono affetti più verosimilmente da lesioni neoplastiche o vascolari, per la loro età più che per lo stato di sterilizzazione.

### 4.3.3. TAGLIA

Nella popolazione di cui era nota la razza (n=730), i cani di taglia media erano i più rappresentati (n=347), seguiti dai cani di taglia piccola (n=258), mentre il numero di soggetti di taglia grande era molto inferiore (n=125). L'assenza di dati su taglia e peso dei meticci (n=294) ha portato a considerare solamente i soggetti di cui era nota la razza, tuttavia non riteniamo che tale mancanza abbia inficiato sulla veridicità della nostra indagine epidemiologica.

Nei cani di piccola taglia l'epilessia era più frequentemente idiopatica (n=133; 51,6%), a seguire erano presenti lesioni neoplastiche (n=51; 19,7%) e infiammatorie (n=33; 12,8%), mentre più rare erano lesioni congenite (n=12; 4,6%), vascolari (n=7; 2,7%) e degenerative (n=5; 1,9%).

Anche Hall et al. hanno notato che nella popolazione di taglia piccola la forma di epilessia prevalente è quella idiopatica; tuttavia, a differenza del nostro studio, neoplasie e infiammazioni si contendono il secondo posto nella lista delle loro diagnosi differenziali. Il maggior numero di soggetti con epilessia su base infiammatoria nello studio inglese può essere dovuto a una diversa diffusione nelle malattie infettive che possono colpire il SNC, come Cimurro, Rabbia e Pseudorabbia.

Supponiamo che il minor numero di soggetti di taglia piccola con epilessia su base infiammatoria possa essere influenzato dal fatto che, nel nostro caso, si trattasse di una popolazione riferita, già valutata dal veterinario curante. Infatti è noto che i cani di piccola taglia siano più predisposti a infiammazioni del SNC rispetto alle altre taglie. Talvolta può dunque accadere che il medico veterinario curante, senza aver condotto le opportune indagini di imaging e di laboratorio, prescriva una terapia cortisonica, che, se svolta con i protocolli corretti, può portare ai risultati sperati. Nonostante tale approccio sia discutibile, dati i numerosi effetti collaterali che la terapia cortisonica porta con sé, ciò potrebbe contribuire a spiegare i nostri numeri.

La differenza riscontrata tra i due studi infine potrebbe essere da attribuire anche ai diversi criteri di inclusione dei cani all'interno delle taglie.

I cani di taglia media presentavano più spesso crisi su base idiopatica (n=164; 47,3%) o neoplastica (n=131; 37,7%), più raramente infiammazioni (n=22; 6,3%), lesioni vascolari (n=11; 3,2%), degenerative (n=7; 2,0%) e anomalie congenite (n=5; 1,4%).

Questi risultati concordano con lo studio di confronto inglese (Hall et al., 2020), eccezion fatta per epilessia idiopatica e strutturale su base neoplastica. Da entrambe le analisi infatti si evince che l'epilessia idiopatica sia più frequente rispetto all'epilessia su base neoplastica, ma nel nostro studio, a differenza di quello di Hall et al., i due dati differiscono tra loro per meno di 10 punti percentuale. Hall et al. hanno stimato che, nella popolazione di taglia media, l'epilessia idiopatica sia due volte più frequente rispetto all'epilessia su base neoplastica. La differenza tra i due studi potrebbe essere dovuta a diversi criteri di inclusione nelle taglie o alla mancanza, nei referti da noi considerati, di informazioni su taglia e peso dei meticci, che possono aver così influito su tale risultato. È possibile tuttavia anche che una parte di soggetti con epilessia idiopatica non

sia stata riferita all'unità neurologica, e che sia invece stata gestita direttamente dal medico curante, tramite la corretta impostazione di una terapia antiepilettica.

I cani di taglia grande erano più soggetti a epilessia idiopatica (n=68; 54,4%), in secondo luogo a neoplasie (n=38; 30,4%), mentre lesioni infiammatorie (n=6; 0,5%), degenerative (n=3; 2,4%), vascolari (n=3; 2,4%) e anomalie congenite (n=2; 1,6%) si sono rivelate più rare.

Tali risultati sono condivisi da Hall et al. e possono in parte essere spiegati dalla prospettiva di vita che tali cani hanno rispetto ai soggetti più piccoli, e dalla loro diffusione.

È già stato sottolineato quanto i cani di taglia grande siano meno diffusi rispetto a pazienti di mole inferiore, prevalentemente per ragioni economiche e gestionali. A questa considerazione va aggiunto il fatto che l'età di insorgenza media delle crisi su base vascolare superava i 9 anni all'interno della nostra popolazione e non è così frequente che un soggetto che supera i 60 cm di altezza al garrese riesca a raggiungere questo traguardo.

È invece noto come lesioni infiammatorie siano più frequenti in soggetti di taglia piccola, e, tra le lesioni infiammatorie che possono essere ritrovate nei soggetti di taglia grande, le più comuni siano le GMO (Granger et al., 2009). Tale forma di MUO può interessare, più frequentemente di altre, diverse aree del SNC e la sintomatologia sarà conseguente alla localizzazione della lesione. Qualora l'infiammazione non interessi pertanto le aree epilettogene non ci saranno crisi epilettiche.

Per quanto concerne l'epilessia strutturale congenita i dati concordano con quanto espresso in letteratura, in cui è riportato che le razze più frequentemente interessate dalle patologie congenite più comuni, quali idrocefalo e lissencefalia, siano quelle di taglia piccola, probabilmente a causa di una selezione genetica spinta verso criteri puramente estetici (Lavelly, 2014).

I nostri risultati indicano dunque che, mentre nei cani di taglia piccola è più frequente che le crisi siano di natura idiopatica, nei cani di taglia media o grande sono frequentemente riscontrate anche lesioni neoplastiche. Nei cani di taglia grande lesioni infiammatorie, degenerative, vascolari e anomalie congenite sono estremamente rare, a differenza dei cani di taglia piccola o media.

#### **4.3.4. RAZZA**

I soggetti del presente studio erano prevalentemente soggetti di razza (n=730) appartenenti a 82 razze diverse. Dei cani meticci (n=294) non era noto l'incrocio, per cui non sono state fatte ulteriori indagini. Si consideri tuttavia che, per ciascuna popolazione e sottopopolazione, i cani meticci erano la maggioranza.

Il fatto che, sia nella popolazione strutturale sia nella popolazione idiopatica, si contasse lo stesso numero (n=365) di cani di razza, è una casualità. Tuttavia ciò dimostra ulteriormente che i numeri dei soggetti strutturali e idiopatici all'interno della popolazione canina si sovrappongono.

Le 6 razze più rappresentate nella popolazione oggetto di studio annoveravano più di 30 soggetti ciascuna. Il fatto che le 6 razze con maggior numero di individui fossero equamente distribuite nelle tre taglie (2 razze di taglia piccola, 2 di taglia media e 2 di taglia grande) è casuale.

#### **BOXER**

Il Boxer (n=73) è al primo posto nella popolazione strutturale neoplastica con un numero di rappresentanti elevato (n=57), anche se non si può escludere un'epilessia da altra causa strutturale o idiopatica in questa razza. In questo studio infatti 9 Boxer presentavano epilessia idiopatica, 3 epilessia strutturale su base infiammatoria, 2 su base vascolare, 1 Boxer aveva crisi epilettiche su base congenita e in un soggetto la causa delle crisi era stata considerata semplicemente 'strutturale', senza un'ipotesi eziologica più specifica. Si può pertanto considerare che la maggior parte dei Boxer abbia epilessia su base strutturale, prevalentemente neoplastica.

Anche nello studio di confronto inglese (Hall et al., 2020) è stata riscontrata un'alta prevalenza di soggetti apparententi alla razza Boxer nella popolazione con neoplasie intrassiali.

Non si tratta della prima evidenza su questa razza. È stato ipotizzato che, nei Boxer, come in altre razze brachicefale, quali Bulldog Inglese e Boston Terrier, la predisposizione ai gliomi sia da imputare all'inefficienza delle vie aeree. Si è notato infatti che situazioni prolungate di ipossia possono predisporre a condizioni di gliosi (Hayes et al., 1975) e un tessuto iperstimolato può facilmente andare incontro a trasformazione neoplastica. Sembrerebbe inoltre che in talune razze sia stato trovato un locus genico che predisporrebbe allo sviluppo di gliomi, per cui non si può escludere una base ereditaria (Miller et al., 2019).

Nonostante i Boxer non siano compresi tra le principali razze predisposte ad epilessia idiopatica, l'alto numero di soggetti appartenenti a questa razza nella nostra popolazione ha permesso di identificare un 12,3% di cani Boxer con epilessia idiopatica. Come riportato da Loncarica et al., il Boxer che presentava lesioni congenite alla base delle crisi era un cucciolo di 6 mesi con un meningoencefalocele, patologia congenita rara e spesso sottodiagnosticata, evidente a livello di lobo olfattorio sinistro. Il Boxer infatti non rientra tra le razze colpite frequentemente da lesioni congenite (Loncarica et al., 2022).

## LABRADOR RETRIEVER

Il Labrador Retriever (n=53) è tra le 5 razze più comunemente affette da epilessia idiopatica (n=31) e da epilessia su base neoplastica (n=20). Pochissimi soggetti appartenenti a questa razza erano interessati da lesioni vascolari (n=1) o infiammatorie (n=1). Nessun Labrador aveva epilessia strutturale su base congenita o degenerativa. Si può dunque concludere che, qualora un Labrador presenti crisi epilettiche, saranno da mettere in diagnosi differenziale un'epilessia idiopatica e un'epilessia strutturale su base neoplastica, mentre sarà piuttosto improbabile che tale razza presenti crisi epilettiche dovute ad anomalie congenite o lesioni degenerative.

I nostri risultati concordano con quelli ottenuti da Hall et al., sebbene essi avessero riscontrato una notevole differenza numerica tra i Labrador con epilessia idiopatica (n=52) e quelli con epilessia strutturale su base neoplastica (n=16). I dati inglesi sono maggiormente in accordo con la letteratura presente, infatti qualora un Labrador manifesti crisi epilettiche è noto che nella maggior parte delle volte siano di natura idiopatica (Gough et al., 2018). Dobbiamo però considerare che, a differenza della popolazione di Hall et al., noi stiamo considerando una popolazione già filtrata, per cui i casi di più immediata interpretazione, come potrebbe essere un Labrador epilettico di età compresa tra 7 e 72 mesi, comunemente vengono gestiti già a livello ambulatoriale dal medico veterinario curante.

Il non indifferente numero di Labrador Retriever con crisi epilettiche conseguenti a neoplasie intracraniche potrebbe essere correlato all'alta probabilità che questi soggetti hanno nello sviluppare tumori, non solo a livello centrale. In letteratura infatti sono presenti pochi case report sulla presenza di tumori cerebrali, soprattutto meningiomi, in questa razza (James et al., 2012; Wada et al., 2016; Sharkey et al., 2004).

All'interno della nostra popolazione di Labrador non è stata identificata la tipologia di neoplasia, tuttavia in 8 casi è stata supposta, sulla base del segnale in RM. Di questi 8 Labrador 3 avevano presumibilmente un glioma, 5 presentavano invece un probabile meningioma.

Anche nello studio di Hall et al., coerentemente con quanto appena descritto, la maggior parte dei cani di razza Labrador affetti da neoplasie presentava una neoplasia extrassiale (n=12), mentre solo 4 soggetti avevano un tumore intrassiale.

Questi risultati, uniti alle scarse evidenze in letteratura riguardo ai tumori intracranici in questa razza, potrebbero far ipotizzare che nei Labrador siano più comuni le neoplasie extrassiali, anche se, per confermare tale ipotesi, sarebbe necessario svolgere ulteriori indagini.

Nonostante ciò, qualora un Labrador Retriever presenti crisi epilettiche è più probabile che siano dovute a un'epilessia idiopatica.

## BOULEDOGUE FRANCESE

Il Bouledogue Francese (n=36) è la terza razza più frequente nella popolazione strutturale neoplastica (n=16), nonostante un buon numero di soggetti abbia presentato crisi epilettiche di natura idiopatica (n=14). 3 Bouledogue Francesi avevano epilessia strutturale su base infiammatoria, 2 su base traumatica e 1 su base vascolare. Nessun soggetto appartenente a questa razza presentava crisi epilettiche per anomalie congenite o lesioni degenerative. Anche in questa razza, come nella precedente, le due diagnosi differenziali principali nel caso di crisi epilettiche sono neoplasie ed epilessia idiopatica, mentre lesioni degenerative o anomalie congenite sono da ritenersi meno probabili.

Il Bouledogue Francese è una razza che ultimamente sta diventando molto diffusa, per questioni di moda legate al suo aspetto fisico, che, grazie ai caratteristici tratti neotenici, ne ha garantito il successo. Spesso però la selezione estetica in questa razza comporta alterazioni morfologiche anche gravi, che esitano in patologie di diversa natura, soprattutto respiratorie, cutanee e gastroenteriche, sebbene questa razza sia affetta anche da diverse patologie di interesse neurologico, quali ernie discali, diverticoli aracnoidei spinali, gliomi, MUO, sordità bilaterale congenita (associata a mantello bianco) e tremori benigni della testa (Mayousse et al., 2017; Dewey et Da Costa, 2016).

Ecco che anche nei Bouledogue Francesi, come nel Boxer, il tumore più frequente è il glioma, probabilmente per le stesse ragioni legate alla alterata respirazione, dovuta alla conformazione anatomica delle loro vie aeree superiori (Hayes et al., 1975).

Hall et al. hanno collocato questa razza tra quelle più frequentemente interessate da neoplasie intracraniche, coerentemente con i nostri dati e con la letteratura. A differenza del nostro studio, Hall et al. avevano, all'interno della propria popolazione, anche 3 Bouledogue Francesi con epilessia su base congenita. Trattandosi di un numero esiguo di soggetti è plausibile che tale differenza tra i due studi sia da imputare al caso, al diverso numero di soggetti di razza Bouledogue Francese che sono presenti nei due territori o alla selezione genetica.

Degna di nota è la predisposizione del Bouledogue Francese alla Sindrome della Testa Tremula, altresì conosciuta come Head Bobbing. Si tratta di un disordine del movimento, la cui natura è ancora da definire, che si può verificare a qualsiasi età ed entra nella diagnosi differenziale delle crisi epilettiche focali.

Poiché l'interesse per queste manifestazioni motorie è cresciuto solo negli ultimi anni in medicina veterinaria, e dato il fatto che tali manifestazioni possono essere difficili da differenziare dalle crisi epilettiche focali, non si esclude che alcuni Bouledogue Francesi possano essere rientrati all'interno della popolazione idiopatica, nonostante fossero interessati da semplici tremori benigni della testa.



## PINSCHER

Il Pinscher (n=35) rientra nelle prime 5 razze rappresentate nella sottopopolazione vascolare (n=2), infiammatoria (n=4), congenita (n=2), ma anche, e con il più alto numero di individui, nella popolazione epilettica idiopatica (n=18). 9 soggetti appartenenti a questa razza avevano una neoplasia intracranica alla base delle crisi epilettiche, mentre nessun Pinscher aveva lesioni degenerative.

I Pinscher non compaiono nella popolazione inglese di confronto (Hall et al., 2020), il che potrebbe essere dovuto a una più modesta diffusione della razza sul territorio inglese o potrebbe essere imputabile, ancora una volta, alla diversa selezione genetica.

In letteratura non ci sono evidenze che tale razza sia predisposta a una forma di epilessia idiopatica piuttosto che ad un'altra. Quel che è però noto è che anche i Pinscher, similmente ai Bouledogue Francesi, possono essere interessati dalla Sindrome della Testa Tremula (Dewey et Da Costa, 2016). Per le stesse considerazioni fatte in precedenza, non si esclude che taluni soggetti appartenenti a questa razza, abbiano ricevuto una diagnosi di epilessia idiopatica, rientrando così all'interno di tale popolazione, nonostante non fossero affetti da alcuna forma di epilessia. Al contempo, però, gli scarsi rilievi presenti in letteratura riguardo alle manifestazioni epilettiche nei Pinscher, non permettono di escludere la possibilità che questa razza abbia una predisposizione all'epilessia idiopatica.

Dal nostro studio possiamo infatti affermare che nei Pinscher l'epilessia idiopatica è la causa più frequente, sebbene possano essere presenti anche cause strutturali alla base delle crisi epilettiche.

## CANE CORSO ITALIANO

Il Cane Corso Italiano (n=30) è la quarta razza più rappresentata nella sottopopolazione strutturale neoplastica (n=13), sebbene un appena maggior numero di soggetti abbia epilessia idiopatica (n=14). Un solo soggetto appartenente a questa razza aveva epilessia strutturale su base vascolare, 2 cani avevano epilessia su base infiammatoria. Nessun Cane Corso Italiano presentava crisi epilettiche per anomalie congenite o lesioni degenerative.

Questa razza non rientra tra quelle più rappresentate nello studio di Hall et al., pertanto non è possibile fare alcuna comparazione e anche in letteratura le evidenze sul Cane Corso Italiano sono scarse, data probabilmente la sua modesta diffusione.

L'unico studio che si è interessato all'epilessia in questa razza ha puntato l'attenzione sulle manifestazioni fenotipiche delle crisi, senza valutarne l'eziologia (Escrion et al., 2016).

Sulla base delle evidenze emerse da questo studio, nel Cane Corso Italiano le due diagnosi differenziali da considerare più rilevanti sono epilessia idiopatica ed epilessia strutturale su base neoplastica. Si ritengono meno probabili invece crisi epilettiche su base congenita o degenerativa.

## PASTORE TEDESCO

Il Pastore Tedesco (n=30) è la quinta razza, in ordine di rappresentanza, nella popolazione strutturale neoplastica (n=12). Nonostante ciò ben 13 Pastori Tedeschi presentavano epilessia idiopatica, 2 su base infiammatoria, uno su base traumatica e uno su base congenita. Per un soggetto appartenente a questa razza non è stato possibile determinare l'eziologia delle crisi, per cui è stato inserito nei 29 soggetti considerati esclusivamente 'strutturali', senza ulteriori specificazioni. Nessun soggetto presentava crisi per lesioni degenerative.

Tra le varie patologie di interesse neurologico che interessano il Pastore Tedesco c'è anche l'epilessia idiopatica (Dewey et Da Costa, 2016), tuttavia tale razza non rientra nè tra le prime 5 razze idiopatiche del nostro studio, nè tra le prime 5 razze della popolazione considerata da Hall et al, dal momento che altre razze interessate da epilessia idiopatica erano più numerose.

Questa razza è compresa invece tra le prime 5 razze soggette a epilessia strutturale su base neoplastica sia nel nostro studio, sia in quello inglese di comparazione. In particolare gli studiosi inglesi hanno collocato il Pastore Tedesco tra le razze con neoplasie extrassiali, alla base delle crisi epilettiche, conformemente alla letteratura americana che ha trovato un maggior numero di Pastori Tedeschi nella popolazione di studio con meningioma intracranico (Patnaik et al., 1986).

Sulla base di tali evidenze, anche in questa razza la grande diagnosi differenziale è tra epilessia idiopatica e strutturale, mentre le lesioni degenerative sono più improbabili.

## 5. CONCLUSIONI

La ricerca da noi effettuata si proponeva di studiare un campione italiano selezionato di cani con crisi epilettiche, evidenziando differenze relative ad età, sesso, taglia, razza, per valutare se vi fosse corrispondenza con quanto riscontrato in altri paesi e per fornire un'indicazione al medico veterinario che si interfacci con un cane epilettico.

In base alle evidenze di questo studio, si può concludere che il segnalamento possa essere un valido strumento per approcciare un cane epilettico, poichè si è dimostrato positivamente correlato alla diagnosi. Esso permette infatti al clinico di stilare una lista di differenziali con un ordine probabilistico, sulla base della quale poter orientare iter diagnostico e iter terapeutico.

Ciò gli consentirà di inserire tra le cause più probabili di epilessia in giovane età una forma idiopatica o lesioni congenite, mentre lo porterà a considerare meno probabili cause vascolari e neoplastiche. Allo stesso modo se dovesse presentarsi a visita un cane di età inferiore a 6 anni, maschio e appartenente a una delle razze che abbiamo ritenuto predisposte, molto probabilmente presenterà un'epilessia idiopatica. Se il paziente dovesse invece essere un Boxer con la prima crisi oltre i 6 anni d'età, in cima all'elenco delle diagnosi differenziali ci saranno le neoplasie, in particolare i gliomi.

Va sottolineato che il segnalamento è un supporto e un completamento, non un metodo sostitutivo, del sistema a tre Tier precedentemente illustrato, che rimane l'unico metodo scientifico valido per diagnosticare la causa alla base delle crisi.

Sulla base di quanto emerso si potrebbe ipotizzare che vi sia, soprattutto per le patologie congenite e per le patologie neoplastiche e vascolari, un cut-off netto, che potrebbe portare ad escludere con una buona confidenza un determinato tipo di epilessia prima o dopo una certa età. Sarebbe inoltre interessante capire se le fasce d'età proposte da IVETF siano condivise in tutte le razze o se vi siano delle differenze, magari tra i cani di taglia piccola e quelli di taglia grande, data la diversa aspettativa di vita.

Il presente lavoro ha confermato la presenza di una predisposizione nella popolazione maschile. Non è tuttavia noto se ciò sia da imputare a condizioni ormonali o ad altre cause, motivo per cui studi futuri potrebbero approfondire se vi siano differenze tra maschi castrati e maschi interi e tra femmine sterilizzate e femmine intere.

Il nostro studio ha rilevato, come predisposti all'epilessia idiopatica, Pinscher e Chihuahua, razze non comunemente considerate affette da questo tipo di crisi. Tale evidenza potrebbe contribuire a indirizzare la ricerca genetica in epilettologia canina, portandola a considerare anche le razze meno convenzionali e allo

stesso tempo ad allertare gli allevatori di tali razze, invitandoli a rimanere in contatto con le famiglie che accoglieranno i loro cani, per poter escludere dalla riproduzione le linee genetiche che hanno portato alla nascita di soggetti epilettici.

Inoltre, viste le limitate pubblicazioni sulle razze da noi indicate come più soggette all'epilessia, sarebbero interessanti e necessari ulteriori studi che prendano in considerazione un'unica razza.

Questa tesi sottolinea dunque quanto la formazione di medici veterinari e allevatori sia fondamentale per contenere la diffusione dell'epilessia. Si è infatti evidenziato il ruolo che la selezione genetica e gli standard di razza hanno nella predisposizione all'epilessia. Il medico veterinario curante ha il compito di esporre all'allevatore i rischi che questa patologia comporta, sia per i cani affetti, sia per il nome del suo allevamento.

Il segnalamento andrebbe considerato in toto, non ha infatti senso basare la lista delle differenziali unicamente su uno dei fattori tra età, taglia, sesso o razza.

Sarebbe infatti interessante incrociare due o più variabili, per meglio ricostruire il prototipo del paziente che si presenta a visita con anamnesi di crisi epilettiche. Non è infatti stato indagato quale variabile del segnalamento sia più indicativa rispetto alle altre, nel determinare la predisposizione all'epilessia, sebbene l'età si sia dimostrata finora il dato che meglio indirizza il sospetto diagnostico.

Ecco che per le suddette ragioni, tale studio potrebbe aprire la via a ricerche future e al contempo essere uno strumento chiave, per il medico veterinario, nella gestione di un cane epilettico.

## 6. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

### BIBLIOGRAFIA SPECIFICA

Armaşu M., Packer R., Cook S., Solcan G., Volk H. (2014). An exploratory study using a statistical approach as a platform for clinical reasoning in canine epilepsy. *The Veterinary Journal*, 202, 292-296.

Berendt M., Farquhar R., Mandigers P., Pakozdy A., Bhatti S., De Risio L., Fischer A., Long S., Matiasek K., Muñana K., Patterson E., Penderis J., Platt S., Podell M., Potschka H., Pumarola Batlle M., Rusbridge C., Stein V., Tipold A., Volk H. (2015). International Veterinary Epilepsy Task Force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Veterinary Research*, 11, 82.

Bhatti S., De Risio L., Muñana K., Penderis J., Stein V., Tipold A., Berendt M., Farquhar R., Fischer A., Long S., Loescher W., Mandigers P., Matiasek K., Pakozdy A., Patterson E., Platt S., Podell M., Potschka H., Rusbridge C., Volk H. (2015). International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe. *BMC Veterinary Research*, 11, 176.

Brauer C., Jambroszyk M., Tipold A. (2011). Metabolic and toxic causes of canine seizure disorders: A retrospective study of 96 cases. *The Veterinary Journal*, 187, 272-275.

De Risio L., Bhatti S., Muñana K., Penderis J., Stein V., Tipold A., Berendt M., Farquhar R., Fischer A., Long S., Mandigers P., Mariasek K., Packer R., Pakozdy A., Patterson N., Platt S., Podell M., Potschka H., Pumarola Batlle M., Rusbridge C., Volk H. (2015). International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. *BMC Veterinary Research*, 11, 148.

De Risio L., Platt S. (2014). *Canine and Feline Epilepsy: diagnosis and management*. Oxfordshire. CABI.

Erlen A., Potschka H., Volk H., Sauter-Louis C., O'Neill D. (2018). Seizure occurrence in dogs under primary veterinary care in the UK: prevalence and risk factors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33, 1667-1676.

Escriou C., Quignon P., Menzer E., Correard S., André C. (2016). Genetic Epilepsy in Cane Corso and Dogue De Bordeaux. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30, 464.

Ghormley T., Feldman D., Cook J. (2015). Epilepsy in dogs five years of age and older: 99 cases (2006-2011). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 246, 4.

Granger N., Smith P., Nick J. (2009). Clinical findings and treatment of non-infectious meningoencephalomyelitis in dogs: A systematic review of 457 published cases from 1962 to 2008. *The Veterinary Journal*, 184, 290-297.

Hall R., Labruyere J., Volk H., Cardy T.J. (2020). Estimation of the prevalence of idiopathic epilepsy and structural epilepsy in a general population of 900 dogs undergoing MRI for epileptic seizures. *The Veterinary Record*, 14, 187.

Hayes H., Priester Jr W., Pendergrass T. (1975). Occurrence of nervous – tissue tumors in cattle, horses, cats and dogs. *International Journal of Cancer*, 15, 39-47.

Heidner L., Kornegay J., Pager L., Dodger K., Thrall D. (1991). Analysis of survival in a retrospective study of 86 dogs with brain tumours. *Journal of Veterinary Medicine*, 5, 219-226.

Heske L., Nødtvedt A., Hultin Jaederlund K., Berendt M., Egenvall A. (2014). A cohort study of epilepsy among 665,000 insured dogs: Incidence, mortality and survival after diagnosis. *The Veterinary Journal*, 202, 471-476.

Huelsmeyer V.I., Fischer A., Mandigers P., De Risio L., Berendt M., Rusbridge C., Bhatti S., Pakozdy A., Patterson E., Platt S., Packer R., Volk H. (2015). International Veterinary Epilepsy Task Force's current understanding of idiopathic epilepsy of genetic or suspected genetic origin in purebred dogs. *BMC Veterinary Research*, 11, 175.

Hunt. (2004). Effect of breed on anatomy of portosystemic shunts resulting from congenital diseases in dogs and cats: a review of 242 cases. *Australian Veterinary Journal*, 82, 12.

James F., Da Costa R., Fauber A., Peregrine A., McEwen B., Parent J., Bergman R. (2012). Clinical and MRI findings in three dogs with polycystic meningiomas. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 48, 331-338.

Koskinen L., Seppälä E., Weissl J., Jokinen T., Viitmaa R., Hänninen R., Quignon P., Fischer A., André C., Lohi H. (2017). ADAM23 is a common risk gene for canine idiopathic epilepsy. *BMC Genetics*, 18, 8.

Lavelly. (2014). Pediatric Seizure Disorders in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 44, 275-301.

LeCouteur R. (1999). Current concepts in the diagnosis and treatment of brain tumours in dogs and cats. *Journal of Small Animal Practice*, 40, 411-416.

Loncarica T., Balducci F., Bernardini M. (2022). Prevalence of idiopathic epilepsy and structural epilepsy in 74 Boxer dogs in a referral hospital. *Comunicazione personale*.

Mayousse V., Desquilbet L., Jeandel A., Blot S. (2017). Prevalence of neurological disorders in French bulldog: a retrospective study of 343 cases (2002-2016). *BMC Veterinary Research*, 13, 212.

Miller A., Miller R., Hossmeisl J. (2019). Canine Primary Intracranial Cancer: a Clinicopathologic and Comparative Review of Glioma, Meningioma, and Choroid Plexus Tumors. *Frontiers in Oncology*, 9, 1151.

Patnaik A., Kay W., Hurvitz A. (1986). Intracranial Meningioma: A Comparative Pathologic Study of 28 Dogs. *Veterinary Pathology*, 23, 369-373.

Platt S., Olby N. (2017). *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology*. Fourth Edition. Gloucester. British Small Animal Veterinary Association.

Podell M., Fenner W.R., Powers J.D. (1995). Seizure classification in dogs from a nonreferral-based population. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 206, 1721-1728.

Potschka H., Fischer A., Loescher W., Bhatti S., Berendt M., De Risio L., Farquhar R., Long S., Mandingers P., Matiasek K., Muñana K., Pakozdy A., Penderis J., Platt S., Podell M., Rusbridge C., Stein V., Tipold A., Volk H. (2015). International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: outcome of therapeutic interventions in canine and feline epilepsy. *BMC Veterinary Research*, 11, 177.

Rusbridge C., Long S., Jovanovik J., Milne M., Berendt M., Bhatti S., De Risio L., Farquhar R., Fischer A., Matiasek K., Muñana K., Patterson E., Pakozdy A., Penderis J., Platt S., Podell M., Potschka H., Stein V., Tipold A., Volk H. (2015). International Veterinary Epilepsy Task Force recommendations for a veterinary epilepsy-specific MRI protocol. *BMC Veterinary Research*, 11, 194.

Sharkey L., McDonnell J., Alroy J. (2004). Cytology of a mass on the meningeal surface of the left brain in a dog. *Veterinary Clinical Pathology*, 33, 111-114.

Synder J., Shofer F., Van Winkle T., Massicotte C. (2006). Canine Intracranial Primary Neoplasia: 173 Cases (1986-2003). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 669-675.



Van Meervenne S., Volk H., Matiasek K., Van Ham L. (2014). The influence of sex hormones on seizures in dogs and humans. *The Veterinary Journal*, 201, 15-20.

Volk H. (2015). International Veterinary Epilepsy Task Force consensus reports on epilepsy definition, classification and terminology, affected dog breeds, diagnosis, treatment, outcome measures of therapeutic trials, neuroimaging and neuropathology in companion animals. *BMC Veterinary Research*, 11, 174.

Wada M., Hasegawa D., Hamamoto Y., Asai A., Shouji A., Chambers J., Uchida K., Fujita M. (2016). A canine case with cystic meningioma showing miraculous reduction of the cystic lesion. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 78, 101-104.

## **TESTI CONSULTATI**

Cozzi B., Granato A., Merighi A. (2009). Neuroanatomia dell'uomo. Roma. Antonio Delfino Editore.

Dewey C.W., da Costa R.C. (2016). Practical Guide to Canine and Feline Neurology. Third edition. Ames. Wiley Blackwell.

Gough A., Thomas A., O'Neill D. (2018). Breed Predispositions to Disease in Dogs and Cats. Oxford. Third edition. Wiley Blackwell

Sanders S. (2015). Seizures in Dogs and Cats. Oxford. Wiley Blackwell.

## **SITOGRAFIA**

<https://www.enci.it/>

<https://www.thekennelclub.org.uk/breed-standards/>

## RINGRAZIAMENTI

Il primo grande grazie va al mio relatore, il professor Marco Bernardini, che mi ha dato la possibilità di costruire la mia tesi sull'epilessia, argomento di mio grande interesse, e che mi ha guidata durante la stesura, dedicandomi tutto il tempo necessario. Nonostante la mia sintesi estrema e i miei telegrammi, ha sempre avuto molta pazienza, senza farmi mai sentire inadatta o impreparata e facendo crescere in me la passione per la neurologia.

Grazie a Tina, che mi ha dato tutte le informazioni utili per inquadrare la mia ricerca e la mia tesi.

Un grazie speciale va ad Alessia, che in quest'anno e mezzo di tesi mi ha permesso di avvicinarmi alla neurologia, senza mai giudicarmi, sempre disponibile a farmi partecipare alle visite in OVUD, insegnandomi la professione e rispondendo ai miei dubbi.

Un grazie di cuore va alla mia famiglia, che mi ha incoraggiata a intraprendere questa strada e non ha mai smesso di supportarmi, appoggiando le mie scelte e condividendo i miei risultati. Grazie al mio papà, che dopo ogni esame era pronto ad ascoltare come era andato, e grazie alla mia mamma, che con me ha riletto ogni pagina di questa tesi. Grazie ai miei fratelli, Ottavia e Pietro, che, tra una litigata e l'altra, sono comunque sempre disposti a combattere dalla mia parte.

Ringrazio il mio fidanzato Antonio, che, negli ultimi due anni, ha sempre cercato di distrarmi e di farmi sorridere, anche nei momenti di maggior tensione.

Ringrazio la mia cockerina Mafalda, compagna preziosa di avventure, custode della mia anima, che fin dalla prima sessione era pronta ad ascoltarmi ripetere ogni pagina, il mio Lupi, boxerone epilettico, ispiratore di questa tesi e del mio futuro, e Astrid per essere stata disponibile a sottoporsi alle mie prime prove pratiche. Grazie anche a Gisellika e Miguelito, e alla loro prole Gino e Belu e a Sbandi detto Nerino. Grazie a Ruri e Luletti, miei piccoli gatti-sfida, sempre pronti per una visita neurologica.

Un enorme grazie va allo Staff della Clinica San Michele, al dottor Bortolotti, che fin dal primo giorno mi ha accolta nella sua struttura, facendomi partecipare all'attività della clinica e credendo in me, sempre disposto a insegnarmi qualcosa di nuovo, nel rispetto delle mie idee e competenze.

Grazie a Simone, amico prezioso e paziente, sempre disponibile a rispondere alle mie domande sulle razze e non solo. Grazie a Mirella, Angelo e Piergiorgio, ad Aurora, Veronica, Denise e Martina per avermi insegnato cosa sia il lavoro di squadra in questa professione. Un grazie di cuore anche a Serena, Maria Stella e Omar, con cui ho potuto partecipare anche alle visite specialistiche di animali esotici, cardiologia e neurologia. Ovviamente un grazie speciale va anche alle nostre mascotte Nina, Pino e Raju.

Ringrazio i nonni, gli zii e i cugini, che da lontano hanno gioito dei miei successi e che mi hanno sempre tenuta sul pezzo, sottoponendomi i casi clinici dei loro quattrozampe, con estrema fiducia nella mia, ancora immatura, preparazione.

Grazie a tutti i miei amici, lontani e vicini, che in questi anni sono sempre rimasti al mio fianco.

Grazie agli amici di Trento, che, nonostante abbia incontrato non più di due volte all'anno, riescono sempre a farmi sentire a casa al mio ritorno, come se il tempo non passasse davvero.

Un grazie speciale a tutti gli amici, e futuri colleghi, che ho incontrato a Legnaro e che hanno colorato il mio percorso universitario. Ringrazio Filippo, la prima persona che ho conosciuto, per le cene colorate, i discorsi filosofici e le passeggiate alla ricerca di gattini. Ringrazio Fede, per tutte le sere pre-esame in cui ci siamo trovati a ripetere, per tutti i ceri accesi e i brindisi, per le feste brutte e per avermi fatto da cavia negli esperimenti culinari. Grazie a Chiara, compagna di serate latine e ballerina improvvisata, pessima guidatrice. Grazie Dani, per essermi corso in soccorso nelle mie centomila sfortune, per le sbobine che non finivano più e per i confronti pre-esame e pre-laurea. Grazie a Gaia, amica dall'inizio e compagna di studio proficuo e di ricette. Ringrazio Jasmin, per aver improved my English skills in questi anni, per la compagnia nello studio a ritmi serrati e per avermi insegnato la disciplina militare, 5 hours are enough for a soldier. Grazie Andre, per i passaggi-salvataggio in macchina, per le feste e per le risate a tirocinio. Ringrazio le mie compagne di tirocinio Giulia e Chiara, per aver reso indimenticabile ogni momento, tra ovud, vacche e cavalli, sempre pronte a una battuta o a sdrammatizzare l'inconciliabilità dei nostri impegni.

Voglio poi ringraziare tutti quei pazienti che hanno lasciato in me un segno e che mi hanno permesso di imparare. Grazie Fuxie, Joy, Silvestro, Cuba e cubetti, Burro, Ananas, Sacher e sacherini, Nuvola, Pixel, Kelly, Quinoa, Anubi, Pongo, Yogurt, Leo, Otto, Claretta, Spritz, Agata, James, Aurelia, Sandrino e tanti altri.

Un grazie di cuore va alla Sissi e alla Lilli, mie prime amiche fedeli, mie prime pazienti, a Giotto ed Asso, con cui da piccolina ho condiviso i miei biscottini Plasmon.

L'ultimo, ma non per importanza, grande grazie va a me stessa, per essere riuscita a coronare il sogno di una bambina.