

IL COLPO DI CALORE NEL CANE: FISIOPATOLOGIA E FATTORI PREDISPONENTI^{1*}

W. SHANNON FLOURNOY, MS (Chemistry), DVM, MS (Biomedical Sciences)

JAMES S. WOHL, DVM, DACVIM, DACVECC

DOUGLASS K. MACINTIRE, DVM, MS, DACVIM, DACVECC

Auburn University

Riassunto

Il colpo di calore è un'emergenza potenzialmente letale e rapidamente progressiva che deriva da un danno termico diretto dei tessuti cardiovascolari, gastroenterici, renali, epatici, endoteliali, muscoloscheletrici e del sistema nervoso centrale. Il danno termico alle cellule provoca una necrosi cellulare generalizzata attraverso la denaturazione delle proteine, l'inattivazione dei sistemi enzimatici, la distruzione dei lipidi della membrana cellulare e l'alterazione della funzione mitocondriale. Il colpo di calore viene scatenato dall'incapacità complessiva dell'organismo di mantenere la normale termoregolazione attraverso gli appropriati meccanismi di raffreddamento e dissipazione del calore. Nella maggior parte dei casi, la forma classica (o non da sforzo) di questa condizione si sviluppa quando i cani vengono tenuti confinati in un ambiente chiuso e surriscaldato. Il colpo di calore da sforzo è invece associato all'attività muscolare e si osserva più comunemente nei cani che presentano dei fattori predisponenti come l'obesità, la paralisi laringea e la conformazione brachicefala. Le comuni complicazioni del colpo di calore sono rappresentate da insufficienza renale oligurica, coagulazione intravasale disseminata, aritmie cardiache, shock settico e crisi convulsive.

Summary

Heatstroke is a rapidly progressive life-threatening emergency resulting from direct thermal injury to cardiovascular, gastrointestinal, renal, hepatic, endothelial, musculoskeletal, and central nervous tissues. Thermal injury to cells causes generalized cellular necrosis through denaturation of proteins, inactivation of enzyme systems, destruction of cell membrane lipids, and alteration of mitochondrial function. Heatstroke is precipitated by the collective inability of the body to maintain normal thermoregulation through proper cooling and heat dissipation mechanisms. Classic (or nonexertional) heatstroke most commonly develops when dogs are confined in an overheated enclosure. Exertional heatstroke is associated with muscular activity and is most common in dogs with such predispositions as obesity, laryngeal paralysis, and brachycephalic conformation. Common complications of heatstroke include oliguric renal failure, disseminated intravascular coagulation, cardiac arrhythmias, septic shock, and seizures.

Il colpo di calore è una sindrome di comune riscontro nel cane che colpisce nella maggior parte dei casi nei mesi estivi, soprattutto negli Stati Uniti meridionali. Si tratta di una malattia da cause termiche, provocata dall'esposizione a temperature ambientali estremamente elevate, che determinano un innalzamento della temperatura corporea ed

un danno diretto da ipertermia a carico dei tessuti dell'organismo. Le alterazioni delle normali funzioni di raffreddamento interferiscono con la termoregolazione e l'incapacità dell'organismo a dissipare in modo inappropriato il calore e possono scatenare una malattia da cause termiche.¹⁻³ Nel cane, parecchie malattie e condizioni fisiologiche possono perpetuare questi eventi ipertermici.³⁻⁵

Nell'uomo, le malattie indotte dal calore vengono distinte in funzione del tipo e della gravità dei segni clinici^{2,3}:

- I **Crampi da calore**, la forma meno grave della condizione, sono caratterizzati da estrema disidratazione, crampi muscolari e deplezione di sodio. Si tratta della più comune forma di malattia da cause termiche nell'uomo e

¹Si veda l'articolo correlato a pag. 17. Le opinioni contenute nel presente lavoro costituiscono i punti di vista privati dell'autore e non devono essere considerati come ufficiali o riflettenti quelli del Department of the Army o del Department of Defense.

*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian", Vol. 25, N. 6, giugno 2003, 410. Con l'autorizzazione dell'Editore.

viene raramente rilevata o riconosciuta come un problema in medicina veterinaria.

- Lo **sfinimento da calore** è l'incapacità di svolgere un lavoro dovuta alla letargia causata da situazioni termiche estreme. Si tratta di una forma avanzata di malattia da cause termiche che viene spesso descritta dalle persone colpite come una sensazione di freddo o di cute viscida durante un'attività fisica intensa in condizioni di temperatura estreme.
- La **prostrazione da calore** è più grave ed è caratterizzata da mal di testa, vomito, tachicardia ed ipotensione.
- Il **colpo di calore**, che esita in disfunzione del sistema nervoso centrale (SNC), insufficienza circolatoria ed interruzione delle normali funzioni enzimatiche e cellulari è la forma più grave di malattia indotta dal calore.

La maggior parte delle informazioni cliniche relative al colpo di calore nel cane è stata tratta dalla medicina umana o da un limitato numero di studi basati su episodi sperimentalmente indotti nel cane.⁶⁻⁸ Gli animali di questa specie sono considerati modelli inadatti allo studio delle malattie da calore nell'uomo a causa delle differenti risposte che manifestano alle alte temperature.⁹ Tuttavia, uno studio nel cane ha segnalato che le alterazioni istopatologiche conseguenti all'ipertermia sono parallele alle medesime lesioni irreversibili descritte nei pazienti umani venuti a morte per colpo di calore.¹⁰ Poche segnalazioni hanno descritto le osservazioni cliniche ed il trattamento del colpo di calore nel cane.¹¹⁻¹³ Uno studio retrospettivo ha correlato i riscontri di laboratorio, l'anamnesi, l'esame clinico e l'esito in 42 cani con malattia indotta da cause termiche.¹⁴

FISIOLOGIA E TERMOREGOLAZIONE

I normali meccanismi omeostatici operano per mantenere la temperatura corporea entro un intervallo molto ristretto detto punto di taratura (*set-point*),² che agisce come "causa scatenante" che spinge l'organismo ad attivare i processi fisiologici per aumentare o diminuire la temperatura corporea. Ad esempio, quando questa diminuisce al di sotto del punto di taratura insorgono brividi, aumento dell'attività volontaria, incremento della secrezione di catecolamine, vasocostrizione cutanea, modificazioni posturali, piloerezione e aumento della produzione di tiroxina che esitano in un innalzamento della temperatura corporea. Quando quest'ultima è elevata, si hanno invece vasodilatazione cutanea, incremento della respirazione, polipnea, anoressia e sudorazione che raffreddano l'organismo e ne abbassano la temperatura.^{2,4}

Il centro della termoregolazione controlla il punto di taratura critico ed è localizzato nella regione preottica dell'ipotalamo anteriore.² Qui sono presenti numerosi recettori termostatici che agiscono da sensori termici. Quando la temperatura corporea interna aumenta, l'ipotalamo è vascolarizzato da sangue più caldo, che stimola i meccanismi compensatori di refrigerazione. Inoltre, segnali afferenti che originano da tutto l'organismo (ad es., cute, visceri, SNC) rilevano la temperatura del sangue circolante e convergono nell'ipotalamo caudale. Qui confluiscono i segnali provenienti dall'area preottica e dalla periferia, dando ini-

zio alle risposte compensatorie neurogene finalizzate a diminuire la temperatura corporea. Nel cane, il primo meccanismo compensatorio è l'attivazione del centro della polipnea nel ponte.²

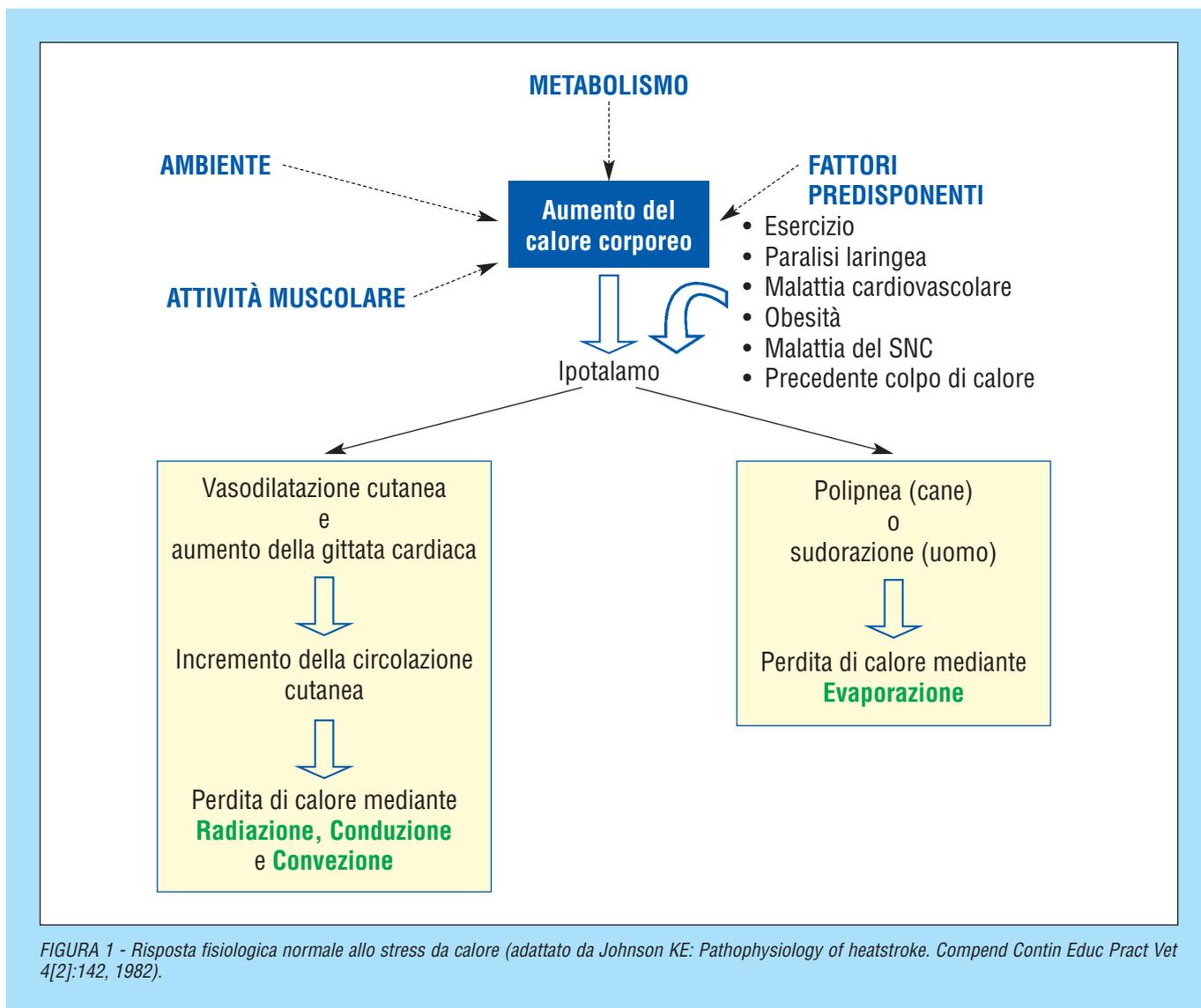
La termoregolazione è semplicemente l'equilibrio fra la produzione e la dissipazione del calore. A livello corporeo, questo viene prodotto da tre processi principali: 1) il metabolismo basale, 2) l'attività muscolare e 3) il metabolismo dei principi nutritivi (ossidazione). Il calore corporeo viene dissipato in diversi modi, quali: 1) evaporazione, 2) radiazione, 3) conduzione e 4) convezione. Nell'uomo, la maggior parte della eliminazione dell'eccesso termico dall'organismo avviene attraverso l'evaporazione della sudorazione e la radiazione di onde di calore infrarosse.^{2,3} Nel cane, i meccanismi di refrigerazione primari sono la radiazione, la convezione e l'evaporazione attraverso la polipnea piuttosto che la sudorazione (Fig. 1).^{2,7,15,16} Una quota molto piccola di calore va persa in associazione con l'escrezione di feci ed urina.

A temperature ambientali inferiori a 32°C, la convezione, la conduzione e la radiazione contribuiscono al mantenimento della normotermia. Man mano che la temperatura ambientale aumenta e si avvicina a quella corporea, per il mantenimento della normotermia diviene più importante l'evaporazione. Questa avviene principalmente attraverso la polipnea. I turbinati nasali offrono un'ampia superficie per la perdita di acqua dalle mucose umide. La polipnea aumenta l'evaporazione, ma richiede un'attività della muscolatura respiratoria che di per sé genera calore.

Più del 70% della perdita totale di calore corporeo nel cane e nel gatto è dovuta alla radiazione ed alla convezione dalla superficie corporea.¹⁶ Il movimento continuo dell'aria più fredda adiacente alla cute consente la conduzione del calore all'aria stessa, o convezione, che costituisce un significativo meccanismo di raffreddamento nel cane. La conduzione è lo scambio di calore fra due oggetti a diretto contatto reciproco. Mentre nell'uomo costituisce solo il 3% circa della perdita totale di calore, nel cane probabilmente svolge un ruolo maggiore.² Gli animali spesso si coricano su superfici fredde, permettendo alla parte relativamente glabra della cute del tratto ventrale dell'addome di perdere calore per trasferimento o conduzione con la superficie di contatto. Il raffreddamento attraverso la conduzione è favorito dalle risposte cardiovascolari in presenza di temperature ambientali calde. La vasodilatazione periferica e l'aumento della gittata cardiaca incrementano la circolazione cutanea, permettendo una maggiore perdita di calore attraverso la conduzione (Fig. 1).⁷

IPERTERMIA

L'ipertermia può essere descritta come un innalzamento pirogeno o non pirogeno della temperatura corporea. La febbre, o ipertermia pirogena, è caratterizzata da un incremento della temperatura corporea mediato da meccanismi termoregolatori funzionali in risposta ad un'infiammazione sistemica non infettiva (ad es., pancreatite, trauma, malattia immunomediata) o alle infezioni che producono pirogeni. Questi ultimi (ad es., interleuchina 1, fattore di necrosi tumorale, virus, batteri) agiscono sull'ipotalamo anteriore determinando l'innalzamento del



punto di taratura a valori più elevati, producendo la febbre, che in medicina veterinaria è raramente tale da mettere a rischio i pazienti. Invece, l'ipertermia non pirogena si ha quando i meccanismi di dissipazione del calore non sono in grado di compensare adeguatamente quelli della sua produzione, portando così ad un incremento della temperatura corporea al di sopra del punto di taratura e talvolta sino al colpo di calore.

COLPO DI CALORE

In condizioni di temperature estreme o umidità elevata, esiste un limite alla velocità con cui un cane può perdere calore attraverso la polipnea, la conduzione o la convezione. Questa soglia di temperatura probabilmente varia da un animale all'altro in funzione di diversi fattori (ad es., stato fisico, tasso metabolico, stato di idratazione). Durante l'ipertermia, l'elevata temperatura corporea interna stimola un incremento del tasso metabolico e della produzione di calore endogeno, perpetuando così l'ipertermia.³ Questo ciclo di aumento della temperatura interna persiste e l'ipotalamo viene colpito, esitando nella depressione e nell'indebolimento della funzione di termoregolazione.¹⁷

La perdita di regolazione ipotalamica esita in una diminuzione di quella centrale e in un'abnorme attivazione dei meccanismi di raffreddamento compensatorio periferici, permettendo alla temperatura corporea interna di aumentare ulteriormente, portando al colpo di calore.

Il colpo di calore può essere distinto in due forme, da sforzo oppure no.⁶ Il **colpo di calore da sforzo** ha maggiore probabilità di verificarsi alla fine della primavera o all'inizio dell'estate, prima che i cani si siano acclimatati alle elevate temperature ambientali. Si tratta di una condizione poco comune nei cani da lavoro e nei soggetti atletici, nonostante svolgano la propria attività in ambienti caldi ed umidi. I levrieri da corsa degli Stati Uniti meridionali mostrano raramente il colpo di calore, anche se spesso presentano temperature rettali superiori a 42 °C dopo una corsa di 400 m.¹⁸ Analogamente, i cani da lavoro militari operano per ore a temperature superiori a 60 °C in condizioni desertiche senza essere colpiti da colpi di calore. I cani atleti e quelli da lavoro sono ben idratati ed acclimatati e, durante lo svolgimento delle loro attività i conduttori badano ad evitare loro sforzi eccessivi. Il **colpo di calore non da sforzo** si sviluppa nella maggior parte dei casi nei cani tenuti confinati in un ambiente ristretto e surriscaldato o lasciati alla catena o all'aperto privi di acqua o ombra.⁴

Nelle condizioni di elevata umidità ambientale, la polipnea risulta meno efficace per dissipare il calore. Cani esposti ad una umidità del 35% e ad una temperatura di 54,4 °C hanno mostrato significative differenze nella frequenza cardiaca, nel pH venoso, nella temperatura rettale e nella pressione parziale venosa di biossido di carbonio in confronto ad altri esposti ad una umidità del 15% nelle medesime condizioni di temperatura.¹⁰ Anche la staticità dell'aria impedisce il movimento dell'aria calda, riducendo la convezione e l'ulteriore perdita di calore corporeo. Gli animali posti in un ambiente chiuso senza alcun flusso d'aria, come un'automobile, soffrono di un'estrema mancanza di raffreddamento per convezione. La chiusura all'interno di un veicolo è una causa comune di colpo di calore nel cane.⁴ Uno studio ha suggerito che il 50% dei cani ipertermici intrappolati in un'automobile può avere un tempo di sopravvivenza di appena 48 minuti con una temperatura ambientale di 29 °C ed un'umidità del 90%.¹⁹ In passato, l'ipertermia da calore era uno dei principali problemi del trasporto degli animali nei mesi estivi.¹⁰ Prima della stesura delle linee guida di controllo delle temperature, gli animali potevano essere esposti a valori superiori a 54 °C nei compartimenti dei cargo delle linee aeree. Inoltre, nella maggior parte delle comunità esistono norme che regolano il confinamento dei cani. Gli animali che vengono lasciati alla catena all'aperto o il cui movimento viene notevolmente limitato sono predisposti al colpo di calore quando non possono disporre adeguatamente di ombra ed acqua. Inoltre, il colpo di calore si riscontra raramente nei cani in grado di muoversi liberamente, indipendentemente dai livelli di esercizio, temperatura o umidità.

FATTORI PREDISPONENTI

I fattori che possono predisporre i cani alla grave ipertermia possono essere suddivisi nelle seguenti due categorie: 1) diminuzione della capacità di dissipare il calore e 2) aumento della produzione di calore (si veda il riquadro a destra). Entrambi gli aspetti della termoregolazione possono essere influenzati sia da stimoli esogeni che endogeni.

Le condizioni esogene che esitano in una diminuzione della dissipazione del calore sono rappresentate da mancanza di acclimatamento, privazione di acqua, elevata umidità ambientale e confinamento in compartimenti con scarsa ventilazione. I più comuni farmaci capaci di causare eventi ipertermici idiosincrasici o di predisporre i cani al colpo di calore sono i derivati fenotiazinici (ad es., acepromazina, clorpromazina), i diuretici (ad es., furosemide), gli agenti cardiaci e gli anestetici inalatori (ad es., alotano).^{3,5,20,21} L'ipertermia maligna indotta dall'alotano, una rara complicazione dell'anestesia, provoca una miopatia che esita in un aumento della rigidità muscolare ed in una produzione di eccessivo calore corporeo. I diuretici promuovono la deplezione di fluidi ed elettroliti, portando ad un calo del volume ematico circolante e ad una impropria attività elettrica della muscolatura cardiaca e scheletrica. I derivati fenotiazinici sono stati implicati nella produzione del colpo di calore per la loro capacità di alterare i meccanismi di dissipazione termica attraverso la ipoidrosi e l'instabilità autonoma nell'uomo. L'uso di agenti inotropi ne-

Fattori che predispongono il cane al colpo di calore^a

Dissipazione del calore

1. Esogena
 - a. Mancanza di acclimatamento
 - b. Confinamento/cattiva acclimatazione
 - c. Umidità
 - d. Privazione dell'acqua
 - e. Farmaci (ad es., furosemide)
2. Endogena
 - a. Anatomia brachicefala
 - b. Obesità
 - c. Malattia laringea (paralisi)
 - d. Malattia cardiovascolare
 - e. Malattia del sistema nervoso centrale o periferico
 - f. Età (geriatrica)
 - g. Precedente colpo di calore
 - h. Mantello

Produzione del colpo di calore

1. Esogena - Farmaci/tossicità
 - a. Amfetamine
 - b. Noce di macadamia
2. Endogena
 - a. Esercizio
 - b. Piressia (malattia febbrile)
 - c. Ipertermia ormonale (ipertiroidismo)
 - d. Crisi convulsive
 - e. Eclampsia

^aAdattato da Johnson KE: Pathophysiology of heatstroke. *Compend Contin Educ Pract Vet* 4(2):142, 1982.

gativi come i beta-bloccanti (ad es., atenololo, propranololo) può ulteriormente compromettere la gittata cardiaca durante l'ipertermia.

I comuni fattori endogeni che ostacolano la dissipazione del calore sono rappresentati dall'anatomia brachicefala, dalle affezioni delle vie aeree superiori, dalle malattie cardiovascolari e neurologiche, dall'obesità, dall'età e dal mantello. Nelle razze brachicefale con palato molle allungato e narici stenotiche il flusso dell'aria nel tratto superiore dell'apparato respiratorio può risultare inadeguato, ostacolando i meccanismi della polipnea. Analogamente, i cani con affezioni delle vie aeree superiori, come la paralisi laringea o il collasso tracheale, sono colpiti da una ventilazione inefficiente.

La malattia cardiovascolare provoca una diminuzione della gittata cardiaca e porta ad un calo della perfusione della vascolarizzazione periferica e della circolazione cutanea. Durante l'ipertermia, la ridotta perfusione della cute può impedire la perdita di calore per radiazione e convezione. L'insufficienza cardiaca può essere associata ad una diminuzione del volume ematico circolante ed all'ipotensione portando ad un calo dell'idratazione delle mucose dei turbinati nasali per la refrigerazione mediante evaporazione durante la polipnea. Uno studio condotto nell'uomo ha riferito che il 78% dei pazienti con insufficienza cardiaca compensata sviluppava un'insufficienza cardiaca palese in appena due ore dopo esposizione a temperature di 32,2 °C e umidità relativa del 75%.²²

La compromissione neurologica della funzione respiratoria o la presenza di malattie intracraniche che colpiscono il centro della termoregolazione può alterare i meccanismi di raffreddamento fisiologici.²³⁻²⁵ I disordini dei nervi periferici come il botulismo, la poliradicoloneurite acuta (paralisi del coonhound) e la paralisi da zecche possono esitare in un'insufficienza della respirazione (paralisi respiratoria). Le malattie intracraniche comprendono i tumori encefalici e le lesioni neurologiche centrali che colpiscono il centro della termoregolazione nell'ipotalamo.

L'eccesso di grasso, che provoca un aumento dell'isolamento negli animali obesi, ostacola la normale dissipazione del calore.²⁶ Nell'uomo, i soggetti più anziani sono esposti ad un maggior rischio di colpo di calore per la loro incapacità di sudare, la cattiva acclimatazione, la deficienza del controllo volontario, la compromissione della risposta cardiovascolare e il consumo di farmaci che influiscono negativamente sulla termoregolazione.²⁷ Negli ambienti molto caldi, i cani anziani possono essere colpiti da problemi funzionali analoghi.²⁸ Non esistono specifiche razze che sembrano essere maggiormente a rischio; tuttavia, in uno studio, è stata rilevata una maggiore frequenza di soggetti di razza pura (bulldog, San Bernardo, pastore australiano, weimaraner).¹⁴ Inoltre, possono essere considerati più a rischio gli animali a pelo lungo ed a mantello scuro.²⁹ Per il colpo di calore nel cane non sono segnalate predilezioni legate al sesso.

Tutti i cani, indipendentemente dalla taglia, dall'età o dalla razza, necessitano di un periodo di transizione per acclimatarsi ai climi caldi, perché, in assenza di un adeguato condizionamento, i soggetti costretti a svolgere un'attività fisica (ad es., a fare jogging con i proprietari) possono essere maggiormente esposti al rischio di colpo di calore. Le condizioni endogene che aumentano la produzione fisiologica di calore come la piressia,⁵ e l'ipertermia ormonale (ad es., ipertiroidismo, feocromocitoma),^{30,31} possono agire sinergicamente per causare una malattia indotta da calore. L'eclampsia e lo stato epilettico esitano in un'estrema attività muscolare che può portare ad una significativa produzione di calore e, di conseguenza, ad una grave ipertermia.^{32,33} Anche l'intossicazione da amfetamine e da noce di macadamia possono causare ipertermia nel cane.^{34,35}

EFFETTI FISIOPATOLOGICI DELLA GRAVE IPERTERMIA

Una volta raggiunta una temperatura critica, le alterazioni intracellulari permanenti e l'instabilità della membrana citoplasmatica portano a molteplici deterioramenti dei tessuti e degli organi. In modo specifico, il danno termico provoca una necrosi cellulare generalizzata attraverso la denaturazione delle proteine, l'inattivazione dei sistemi enzimatici, la distruzione dei lipidi della membrana cellulare e l'alterazione della funzione mitocondriale.^{10,36} L'ischemia globale abbinata all'imponente distruzione cellulare indotta dalla temperatura può scatenare una sindrome di disfunzione a carico di più organi. Questa disfunzione o insufficienza multiorganica può interessare gli apparati cardiopolmonare, nervoso centrale, gastroenterico, renale, ematologico e della coagulazione.

Sistemi cardiovascolari e polmonari

Inizialmente, l'ipertermia è associata ad un aumento della gittata cardiaca e ad una diminuzione della resistenza vascolare sistemica. La risposta barocettoriale alla bassa resistenza vascolare sistemica è la vasocostrizione periferica per mantenere normale la pressione sanguigna ed il volume del plasma circolante per gli organi vitali. Tuttavia, durante l'estrema ipertermia, la vasocostrizione è impedita dall'inibizione dei centri simpatici dell'ipotalamo.² Man mano che la temperatura corporea interna continua ad aumentare, la vasodilatazione cutanea persiste e quella arteriolare splancnica porta ad un ristagno venoso. La perdita selettiva di vasocostrizione splancnica sembra essere un punto chiave nella patogenesi del colpo di calore.^{24,37,38} Inoltre, lo shock ipodinamico associato alla preesistente disidratazione esita in un basso volume di plasma circolante e nell'ipoperfusione. Il basso volume plasmatico impedisce al calore corporeo interno di circolare e di raggiungere la periferia dove si trovano i meccanismi di dissipazione. Quindi, la temperatura corporea interna continua ad aumentare e gli eventi cellulari che stanno alla base del colpo di calore progrediscono.

Il danno dei miociti secondario all'ipertermia, la diminuzione della perfusione, l'acidosi, le anomalie elettrolitiche ed il tromboembolismo contribuiscono alla disfunzione cardiaca.^{10,37} Nell'uomo, durante l'ipertermia sono state osservate ischemia miocardica e tachiaritmia.³⁷ Le principali alterazioni tissutali rilevate nell'ipertermia sperimentale del cane sono rappresentate da grave frammentazione del miocardio e perdita delle striature miofibrillari.¹⁰ Il danno miocardico e delle fibre di Purkinje predispone il cuore a difetti di conduzione miocardica ed aritmie ventricolari. Fibre di Purkinje isolate di cani esposte ad ischemia (ad es., ipossia, acidosi, elevati livelli di lattati) in vitro mostrano difetti di conduzione miocardica ed aritmia ventricolare.⁴⁰

I marcati incrementi della resistenza vascolare polmonare ed il danno termico diretto a carico dell'endotelio polmonare possono condurre al *cor pulmonale* o alla sindrome da difficoltà respiratoria acuta (ARDS) nell'uomo.^{3,37,38} Il significativo danno polmonare durante il colpo di calore spesso conduce alla coagulazione intravasale disseminata (DIC), all'edema polmonare non cardiogeno o all'ARDS.^{3,41} Anche se nel cane non sono stati valutati gli aspetti emodinamici polmonari durante l'ipertermia, sembra probabile che questi animali possano essere esposti anche al rischio di sviluppo della ARDS. Sperimentalmente, la deposizione di fibrinogeno e la microembolizzazione nei polmoni hanno determinato nel cane un grave edema polmonare non cardiogeno.⁴² Inoltre, le lesioni istopatologiche del polmone nei cani che hanno subito un colpo di calore sono caratterizzate da marcata emorragia o edema alveolare ed ispessimento e congestione dei setti.¹⁰

Sistema nervoso centrale

L'ipertermia grave esita in un'imponente danno neurologico con morte cellulare. Dati sperimentali indicano che temperature di appena 40 °C possono causare un danno encefalico permanente.¹⁶ Le conseguenze comuni della

grave ipertermia nel cane sono rappresentate da edema cerebrale, emorragia, infarto e disfunzione cerebellare.⁸ Gli esatti meccanismi che portano all'edema cerebrale non sono noti. Come mediatori dell'edema cerebrale, del danno del tessuto neuronale e della diminuzione della pressione di perfusione cerebrale durante l'ipertermia sono stati ipotizzati la dopamina, la serotonina e le citochine (ad es., interleukina-1, interleukina-6, fattore di necrosi tumorale- α).⁴³ Anche le cellule di Purkinje del cervelletto sono molto suscettibili all'ipertermia.¹⁰ Lo sviluppo dell'edema cerebrale e cerebellare e di aree localizzate di necrosi dovuta all'emorragia intracranica possono portare a disorientamento, crisi convulsive, coma e talvolta morte. L'alterazione della captazione degli aminoacidi essenziali (ad es., glutamina) durante l'ipertermia è stata implicata come causa di disorientamento e coma.⁴⁴ Temperature eccessive dell'ipotalamo possono danneggiare il centro della termoregolazione, portando ad una compromissione della regolazione della temperatura.¹⁷ Anomalie permanenti del centro della termoregolazione possono predisporre gli animali a successivi episodi ipertermici.⁴⁵

Recentemente, nei ratti l'induzione della proteina da shock da calore e l'antagonismo dell'interleukina-1 hanno consentito di ottenere la protezione dall'ipotensione arteriosa indotta dal colpo di calore e dal danno ischemico cerebrale.⁴⁶ Questi dati implicano che nello sviluppo del colpo di calore nel cane possono essere coinvolte anche l'ipotensione arteriosa e l'ischemia cerebrale.

Apparato gastroenterico

Nell'uomo, il danno intestinale svolge un ruolo cardine nella patogenesi della morte da colpo di calore.⁴⁷ L'ipovolemia, il ristagno del sangue ed i microtrombi causano una diminuzione della perfusione ed alterano la circolazione periferica a livello del tratto gastroenterico, determinando un'ischemia che conduce ad una perdita dell'integrità strutturale della mucosa del tratto digerente. Negli animali da laboratorio con colpo di calore è stata descritta un'alterazione del flusso ematico splancnico diretto al tratto gastroenterico. Tuttavia, è possibile che nel cane non si verificano alterazioni analoghe.^{37,48} Dopo che l'integrità della parete gastroenterica è stata compromessa, si possono avere la traslocazione batterica o la filtrazione di endotossine e la comparsa di batteriemia da microrganismi Gram-negativi o Gram-positivi, endotossinemia o sepsi.^{49,50} La traslocazione batterica e lo shock settico si possono propagare, portando ad un'ulteriore disfunzione cardiovascolare, ischemia globale e spesso morte.^{51,52} Nei cani con shock settico, il ristagno splancnico e la maldistribuzione del flusso ematico possono esitare in ischemia dei villi gastroenterici ed endotossinemia.⁵³ Le anomalie della coagulazione associate allo shock settico possono andare da lievi alterazioni del conteggio piastrinico e modificazioni subcliniche del tempo di coagulazione alla DIC fulminante.⁵⁴

Sia nell'uomo che nel cane sono state descritte degenerazione vascolare epatocellulare associata ad ipertermia con necrosi centrolobulare e colestasi.^{11,14,15} Il danno epatico indotto dal colpo di calore deriva dalla lesione termica diretta subita dagli epatociti e dalla prolungata ipotensio-

ne splancnica.⁶ Il profilo biochimico dei cani con ipertermia mostra comunemente degli aumenti degli enzimi epatici (alanina-transaminasi e fosfatasi alcalina) e delle concentrazioni di bilirubina, suggerendo sia la colestasi che il danno epatico.¹⁴ In una percentuale di cani con colpo di calore che può arrivare al 50% è stata descritta la presenza di elevati livelli sierici di bilirubina.¹⁴

Sistema renale

L'insufficienza renale acuta da necrosi tubulare si verifica come conseguenza del danno termico diretto, dell'ipossia e della microtrombosi associata alla DIC.^{7,10,14,15,55} Le fasi iniziali dell'insufficienza renale acuta sono associate ad oliguria ed aumento dei livelli di azotemia e creatinina. L'iperazotemia spesso riconosce nel cane con colpo di calore una componente prerenale e renale, dovuta, rispettivamente, alla grave disidratazione ed al danno diretto del tessuto dell'organo. In una rassegna, sono stati segnalati valori di creatinina più elevati ed un calo della funzione renale nei soggetti non sopravvissuti in confronto a quelli sopravvissuti.¹⁴ La filtrazione della mioglobina derivante dall'imponente rhabdmiolisi associata alla necrosi muscolare è nefrotossica e può esacerbare l'insufficienza renale (Fig. 2).⁷ Anche se potenzialmente reversibile con un intervento rapido, in seguito al superamento di un colpo di calore si può avere lo sviluppo di un deficit renale permanente o di una profonda poliuria.^{11,56,57}

Sistema ematologico e della coagulazione

Nei pazienti con colpo di calore, è stata stabilita un'associazione fra valori di ematocrito fino all'82% e grave disidratazione ed emoconcentrazione.¹⁴ La disidratazione deriva molto probabilmente dalle perdite di fluidi attraverso il tratto gastroenterico e l'evaporazione respiratoria. I pazienti possono anche essere anemici nonostante una significativa emoconcentrazione. I meccanismi proposti per l'anemia in corso di colpo di calore sono rappresentati da 1) riduzione del tempo di sopravvivenza ed



FIGURA 2 - Sezione longitudinale di un rene di cane con alterazioni cromatiche da emoglobinuria e mioglobinuria.

emolisi degli eritrociti, 2) emorragia nel tratto gastroenterico e 3) aumento della permeabilità capillare durante la DIC.^{1,8,15,47,58,59} L'emoconcentrazione degli eritrociti circolanti determina un ristagno di sangue ed un aumento della viscosità.⁶⁰ Il ristagno o stasi vascolare nei capillari diminuisce l'apporto di ossigeno e la captazione dai tessuti periferici, il che determina la propagazione dell'ipossitemia cellulare. Inoltre, il ristagno contribuisce allo sviluppo di microtrombi e determina un'ulteriore esacerbazione dell'ischemia.

L'endotelio capillare e quello venoso sono molto sensibili al danno termico diretto. L'endotelio leso rilascia sostanze trombotoplastiche (tromboplastina, fattore XII), che attivano le cascate della coagulazione ed il complemento, determinando una risposta infiammatoria ed una coagulazione diffusa o sistemica. Questa risposta infiammatoria e coagulativa comprende l'aumento dell'aderenza delle piastrine e dei leucociti all'endotelio danneggiato. L'attivazione piastrinica indotta dall'ipertermia, il fattore di coagulazione ed il danno piastrinico, nonché la diffusa distruzione dell'endotelio, esitano nella deplezione delle piastrine e dei fattori della coagulazione.⁶⁰⁻⁶³ Inoltre, la diminuzione della sintesi epatica dei fattori della coagulazione e la fibrinolisi diffusa sono causa di DIC.^{4,11,14,15,64} Nei soggetti che non sopravvivono ad un colpo di calore, l'imponente diatesi emorragica dovuta alla DIC costituisce un riscontro necroscopico comune.¹⁴ I megacariociti sono molto sensibili alle alte temperature, che causano una diminuzione del rilascio di piastrine dal midollo osseo.⁴ La trombocitopenia che ne deriva può essere ritardata di diversi giorni e non va confusa con il basso conteggio piastrinico osservato in una fase più precoce del processo dell'ipertermia.

Sistema muscoloscheletrico

La degenerazione e la necrosi muscolare insorgono come conseguenza diretta delle temperature estremamente elevate. È possibile osservare significativi aumenti degli enzimi muscolari, come la creatininafosfochinasi, e un'ipermioglobinemia.^{7,14} La grave rhabdmiolisi è più comune nei pazienti che riconoscono una componente da sforzo del colpo di calore in confronto ai cani colpiti dalla forma classica della condizione.

Status acido-basico

Nei cani con colpo di calore si riscontra comunemente un disordine acido-basico misto caratterizzato da alcalosi respiratoria ed acidosi metabolica.^{6,65} L'alcalosi respiratoria è causata dall'eccessiva polipnea che riduce la concentrazione ematica di biossido di carbonio attraverso l'iperventilazione. Un'acidosi metabolica (da titolazione) è prodotta da un aumento delle domande tissutali, dall'ipossitemia e dal metabolismo anaerobico che esita nella produzione di acido lattico.⁴ È stato dimostrato che l'acidosi incrementa significativamente la morte cellulare durante l'ipertermia.⁶⁶ Le alterazioni acido-basiche possono complicare gli effetti cardiovascolari, elettrolitici e gastroenterici dell'ipertermia.

CONCLUSIONI

La termoregolazione coinvolge l'equilibrio fra perdita e produzione di calore. Il colpo di calore viene scatenato dall'incapacità complessiva dell'organismo di mantenere normale l'equilibrio della termoregolazione attraverso appropriati processi di raffreddamento e dissipazione termica. Nel cane, questi ultimi sono rappresentati da radiazione, conduzione, convezione ed evaporazione mediante polipnea. La temperatura ambientale, i valori di umidità e ventilazione ed il confinamento sono i principali fattori che contribuiscono alla condizione. Inoltre, eventuali malattie e condizioni fisiche sottostanti possono predisporre i cani allo sviluppo dell'ipertermia.

Le lesioni subcellulari associate al danno termico sono rappresentate da necrosi cellulare generalizzata mediante denaturazione delle proteine, inattivazione di sistemi enzimatici, distruzione di lipidi della membrana cellulare ed alterazione della funzione mitocondriale. Il colpo di calore può quindi colpire molti organi, compresi encefalo, cuore, polmoni, tratto gastroenterico, fegato e reni. Le complicazioni che si possono incontrare comunemente in medicina veterinaria durante il colpo di calore sono la nefropatia oligurica, i disturbi acido-basici, le alterazioni della coagulazione, il collasso cardiovascolare e le sindromi neurologiche.

Bibliografia

1. Ganong WF: Central regulation of visceral function: Temperature regulation, in Ganong WF (ed): Review of Medical Physiology, ed 19. Stanford, CT, Appleton & Lange, 1999, pp 238-43.
2. Guyton A: Body temperature, temperature regulation and fever, in Guyton A (ed): Textbook of Medical Physiology, ed 8. Philadelphia, WB Saunders, 1991, pp 797-807.
3. Curley FJ, Irwin RS: Disorders of temperature control: Hyperthermia, in Rippe JM, Irwin RS, Fink MP, Cerra FB (eds): Intensive Care Medicine, ed 3. Boston, Little Brown and Co, 1996, pp 859-874.
4. Ruslander D: Heat stroke, in Kirk RW, Bonagura JD (eds): Kirk's Current Veterinary Therapy XI: Small Animal Practice. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 143-146.
5. Miller JB: Hyperthermia and hypothermia, in Ettinger SJ, Feldman EC (eds): Textbook of Veterinary Internal Medicine, ed 5. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 6-10.
6. Holloway SA: Heatstroke in dogs. Compend Contin Educ Pract Vet 14:1598-1604, 1992.
7. Johnson K: Pathophysiology of heat stroke. Compend Contin Educ Pract Vet 4(2):141-145, 1982.
8. Larson RL, Carithers RW: A review of heat stroke and its complications in the canine. N Zealand Vet J 33:202-206, 1985.
9. Damanhoury ZA, Tayeb OS: Animal models for heat stroke studies. J Pharmacol Toxicol Meth 28(3):119-127, 1992.
10. Hanneman GD, Higgins EA, Price GT, et al: Transient and permanent effects of hyperthermia in dogs: A study of a simulated air transport environmental stress. Am J Vet Res 38:955-958, 1977.
11. Krum SH, Osborne CA: Heatstroke in the dog: A polysystemic disorder. JAVMA 170(5):531-535, 1977.
12. Caird JJ, Mann N: Fatal heatstroke in a dog. Vet Rec 121(3):72, 1987.
13. Omamegbe JO: Heatstroke in dogs: Clinical observations and therapy in six cases. Trop Vet J 1:116-120, 1983.
14. Drobatz KJ, Macintire DK: Heat-induced illness in dogs: 42 cases (1976-1993). JAVMA 209(11):1894-1899, 1996.
15. Shapiro Y, Rosenthal T, Sohar E: Experimental heatstroke, a model in dogs. Arch Intern Med 131:688-692, 1973.
16. Lewis S: Effect of heat on canine and feline. ISU Vet 38(3):117-121, 1976.
17. Chun-Jen S, Mao-Tsun L, Shih-Han T: Experimental study on the pathogenesis of heat stroke. J Neurosurg 60:1246-1251, 1984.
18. Rose RJ, Bloomberg MS: Responses to sprint exercise in the greyhound: Effects on hematology, serum biochemistry, and muscle metabolism. Res Vet Sci 47:212-218, 1989.

19. Gregory NG, Constantine E: Hyperthermia in dogs left in cars. *Vet Rec* 139:349-50, 1996.
20. Adams BE, Manoguerra AS, Lijla GP, et al: Heat stroke: Associated with medications having anticholinergic effects. *Minn Med* 60:103-106, 1977.
21. Ellis FP: Heat illness. II. Pathogenesis. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg* 70(5-6):412-418, 1977.
22. Ansari A, Burch GE: Influence of hot environment on the cardiovascular system. A clinical study of 23 cardiac patients at rest. *Arch Intern Med* 123:371-378, 1969.
23. Miller JB: Peripheral nerve disorders, in Ettinger SJ, Feldman EC (eds): *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, ed 5. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 671-674.
24. Clar HE: Disturbances of the hypothalamic thermoregulation. *Acta Neurochirurgica* 75(1-4):106-112, 1985.
25. Blackmore JA, Schaer M: Idiopathic polyradiculoneuritis and impaired ventilation in a dog: A case report. *JAAHA* 20:3, 487-490, 1984.
26. Durkot MJ, Francesconi RP, Hubbard RW: Effect of age, weight, and metabolic rate on endurance, hyperthermia, and heatstroke mortality in a small animal. *Aviat Space Environ Med* 57(10):974-979, 1986.
27. Sprung CL: Hemodynamic alterations of heat stroke in the elderly. *Chest* 75:362-366, 1979.
28. Shapiro Y, Seidman DS: Field and clinical observations of exertional heat stroke in dogs. *Med Sci Sports Exer* 22(1):6-14, 1990.
29. Rozanski EA, Boyen S: Heatstroke. *Compend Stand Care: Emerg Crit Care Med* 3(2):4-8, 2001.
30. Greco DS: Endocrine emergencies: Part II. Adrenal, thyroid, and parathyroid disorders. *Compend Contin Educ Pract Vet* 19:27-34, 1997.
31. Locke-Bohannon LG, Mauldin GE: Canine pheochromocytoma: Diagnosis and management. *Compend Contin Educ Pract Vet* 23(9):807-15, 2001.
32. Biddle D, Macintire DK: Obstetrical emergencies. *Clin Tech Small Anim Pract* 15:88-93, 2000.
33. Platt SR, McDonnell JJ: Status epilepticus: Clinical features and pathophysiology. *Compend Contin Educ Pract Vet* 22:660-669, 2001.
34. Stowe CM, Werdin RE, Barnes DM, et al: Amphetamine poisoning in dogs. *JAVMA* 168:504-06, 1976.
35. Hansen SR: Macadamia nut toxicosis in dogs. *Vet Med* 274-275, 2002.
36. Hubbard RW: Heatstroke pathophysiology: The energy depletion model. *Med Sci Sports Exerc* 22(1):19-28, 1990.
37. O'Donnell TF, Clowes GHA: The circulatory abnormalities of heat stroke. *N Eng J Med* 287:734-737, 1972.
38. Kregel KC, Wall TP, Gisolfi CV: Peripheral vascular responses to hyperthermia in the rat. *J Appl Physiol* 64(6):2582-2588, 1988.
39. Horowitz M, Nadel ER: Effect of plasma volume on thermoregulation in the dog. *Pflugers Arch* 400:211-213, 1984.
40. Ferrier GR, Moffat MP, Lukas A: Possible mechanisms of ventricular arrhythmias elicited by ischemia followed by reperfusion. Studies on isolated canine ventricular tissues. *Circ Res* 56(2):184-194, 1985.
41. Abdullah AK, El-Kassimi FA: The lungs in heatstroke. *J Assoc Physicians India* 40(11):749-750, 1992.
42. Malik AB, Van Der Zee H: Mechanism of pulmonary edema induced by microembolization in dogs. *Circ Res* 42:72-79, 1978.
43. Lin MT: Heatstroke-induced cerebral ischemia and neuronal damage. Involvement of cytokines and monoamines. *Ann N Y Acad Sci* 813:572-580, 1997.
44. Madl JE, Allen DL: Hyperthermia depletes adenosine triphosphate and decreases glutamate uptake in rat hippocampal slices. *Neuroscience* 69(2):395-405, 1995.
45. Shapiro Y, Magazanik A, Udassin R, et al: Heat intolerance in former heat stroke patients. *Ann Intern Med* 90(6):913-916, 1979.
46. Lin MT: Pathogenesis of an experimental heatstroke model. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 26(10):826-827, 1999.
47. Eschel GM, Safar P, Stezoski W: The role of the gut in the pathogenesis of death due to hyperthermia. *Am J Forensic Med Pathol* 22(1):100-104, 2001.
48. Hayano Y: Influence of induced hyperthermia on intestinal blood flow, translocation of endotoxin and other factors in mongrel dogs. *Masui* 40:769-781, 1991.
49. Deitch EA, Rutan R, Waymack JP: Trauma, shock, and gut translocation. *New Horiz* 4(2):289-299, 1996.
50. Shiholeit S, Lancaster MC, Danon Y: Heat stroke: A review. *Aviat Space Environ Med* 47(3):280-301, 1976.
51. Natanson C, Danner RL, Elin RJ, et al: Role of endotoxemia in cardiovascular dysfunction and mortality: *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* challenges in a canine model of human septic shock. *J Clin Invest* 83:243-251, 1989.
52. Graber CD, Reinhold RB, Breman JG, et al: Fatal heat stroke. Circulating endotoxin and gram-negative sepsis as complications. *JAMA* 216:1195-1196, 1971.
53. Guntheroth WG, Kawabori I: The contribution of splanchnic pooling to endotoxin shock in the dog. *Circ Res* 41:467-472, 1977.
54. Levi M: Sepsis and the coagulation system. *Adv Sepsis* 1(1):16-22, 2000.
55. Raju SF, Robinson GH, Bower JD: The pathogenesis of acute renal failure in heat stroke. *South Med J* 66(3):330-333, 1973.
56. Preiss H: Remission of an acute renal failure after heat stroke in a dog [German]. *Klientierpraxis* 39(3):191-194, 1994.
57. Kew MC, Abrahams C, Seftel HC: Chronic interstitial nephritis as a consequence to heatstroke. *Q J Med* 39:189-199, 1970.
58. Sefanini M, Spicer DD: Hemostatic breakdown, fibrinolysis and acquired hemolytic anemia in a patient with fatal heatstroke. Pathogenetic mechanisms. *Am J Clin Pathol* 55:180-186, 1971.
59. Iampietro PF, Burr MJ, Fiorica V, et al: pH-dependent lysis of canine erythrocytes. *J Appl Physiol* 23:505-510, 1967.
60. Keatinge WR, Coleshaw SRK, Easton JC, et al: Increased platelet and red cell counts, blood viscosity, and plasma cholesterol levels during heat stress, and mortality from coronary and cerebral thrombosis. *Am J Med* 81:795-800, 1986.
61. Gader AMA, Al-Mashhadani SA, Al-Harthy SS: Direct activation of platelets by heat is the possible trigger of coagulopathy of heat stroke. *Br J Haematol* 74:86-92, 1990.
62. White JG: Effects of heat on platelet structure and function. *Blood* 32(2):324-335, 1968.
63. Sohal RS, Sun CS, Colcolough HL, et al: Heat stroke. *Arch Intern Med* 122:43-47, 1968.
64. Rosenthal T, Shapiro Y, Seligsohn V, et al: Disseminated intravascular coagulation in experimental heat stroke. *Thromb Diath Haemor* 26:417-425, 1971.
65. Magazanik A, Shapiro Y, Sohar E: Dynamic changes in acid-base balance during heatstroke in dogs. *Pflugers Arch* 388:129-35, 1980.
66. Gapen CJ, Moseley PL: Acidosis alters the hyperthermic cytotoxicity and the cellular stress response. *J Therm Biol* 20(4):321-325, 1995.