

IL COLLASSO TRACHEALE DEL CANE: UN NUOVO APPROCCIO TERAPEUTICO

M. DONDI¹, R. SALERI², E. BIANCHI¹, G. PEDRAZZI³, G. ZANNETTI¹

¹Dipartimento di Salute Animale - Sezione di Clinica Medica Veterinaria

²Dipartimento di Produzioni Animali, Biotecnologie Veterinarie, Qualità e Sicurezza degli Alimenti - Sezione di Fisiologia Veterinaria

³Istituto di Scienze Fisiche - Facoltà di Medicina e Chirurgia - Università degli Studi di Parma

Riassunto

Il collasso tracheale del cane, sindrome da insufficienza respiratoria per schiacciamento del lume tracheale, colpisce in prevalenza razze toy e nane. Fra le diverse ipotesi patogenetiche quella più fondata identifica una distrofia degli anelli cartilaginei e delle strutture fibro-muscolari come possibile causa di insorgenza della patologia. Scopo di questo lavoro è stato valutare gli effetti di un trattamento cronico con 0,3 mg/kg di Stanozololo in soggetti con collasso tracheale a vario stadio di gravità, individuato sulla base di un punteggio clinico. I dati sono stati confrontati con quelli ottenuti dagli autori in casi trattati con terapia sintomatica classica. Lo Stanozololo, androgeno di sintesi, manifesta, per le sue caratteristiche chimiche, una maggiore affinità, a basso dosaggio, per i recettori dei glucocorticoidi rispetto a quelli per gli androgeni con esaltazione dei suoi effetti anti-distrofici. I risultati descritti evidenziano una significativa riduzione del punteggio clinico nei soggetti sottoposti alla nuova terapia.

Summary

The tracheal collapse, a respiratory insufficiency syndrome characterized by paroxysmal "goose honk" coughing on excitement, strikes of prevalence toy and miniature dogs. The symptomatic state of tracheal collapse was found to have a multifactorial aetiology: the more recent pathogenetic hypothesis identifies a distrofia of the cartilage of the rings and of the fibro-muscular structures as possible cause of onset of the pathology. This work was undertaken to evaluate the effects of a chronic treatment with 0.3 mg/kg of Stanazolol in subjects with different tracheal collapse gravity, identified on the basis of a clinical score. The data have been compared with those reported by the authors in previous cases treated with classical symptomatic therapy. The Stanazolol, androgen of synthesis, shows, for his chemical characteristics, a great affinity, at low doses, for the glucocorticoid receptors with exaltation of his anti-dystrophic effects. The results underline a significant reduction of the clinical scores in the subjects treated to the new therapy.

INTRODUZIONE

Il Collasso Tracheale (CT) del cane può essere definito come una sindrome da insufficienza respiratoria dovuta a schiacciamento del lume tracheale. Di questa malattia si conoscono due forme: il collasso tracheale latero-laterale e quello dorso-ventrale.

La prima forma, piuttosto rara e di scarsa rilevanza epidemiologica, può essere osservata in cani di tutte le razze ed è generalmente conseguente a compressioni o complicanze postoperatorie in interventi di plastica tracheale. La seconda forma, quella dorso-ventrale, è più comune e nelle sue manifestazioni cliniche è conosciuta da diverse decine di anni ^{1,2,3}. Nonostante ciò a tutt'oggi non è ancora sta-

ta chiarita nei suoi aspetti eziologici e non è stato, altresì, ipotizzato un modello fisiopatologico sulla base del quale proporre terapie mirate ed efficaci.

I soggetti colpiti da CT dorso-ventrale appartengono quasi esclusivamente a razze di cani di piccola e piccolissima taglia (Chihuahua, Barboni nani, Volpini di Pomerania e Yorkshire Terrier) i quali, senza distinzione di sesso, iniziano a manifestare i sintomi verso i 7-8 anni di età, anche se in alcuni gravi casi possono iniziare verso il secondo ed il terzo anno ⁴.

L'evoluzione dei sintomi nel corso degli anni è lenta, ma progressiva ed irreversibile, e può portare a morte per insufficienza respiratoria acuta. Sintomi comuni sono presenza di rumori respiratori anomali, dispnea, intolleranza all'esercizio fisico e agli stimoli emotivi, cianosi ed attacchi sincopali. In particolare le anomalie respiratorie consistono in respirazione stridente e sibilante, associata a tosse secca non produttiva, che per il particolare suono prodotto è definita a "verso d'anatra". All'inizio i sintomi

¹Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 11/9/2001 ed accettato per pubblicazione dopo revisione il 10/1/2002".

sono sporadici e ad accessi, scatenati dal movimento, dall'agitazione e dalle elevate temperature ambientali, ma con l'evoluzione della malattia si accentuano e diventano continui, manifestandosi anche a riposo e durante le ore notturne. Si possono notare peggioramenti repentini della tosse dovuti a complicanze secondarie: il collasso dinamico delle strutture scatena generalmente un'irritazione cronica a carico dell'epitelio tracheale che si traduce in infiammazione, desquamazione epiteliale ed iperplasia delle ghiandole mucose con alterazione della clearance mucociliare e conseguentemente la tosse può divenire produttiva e rantolosa ^{4,5}.

All'auscultazione, durante gli episodi di tosse, è possibile percepire uno "schiocco tracheale" all'entrata del petto, che precede l'apertura della glottide e diviene sempre più sonoro ed evidente negli stadi avanzati della malattia. L'auscultazione del torace non permette di evidenziare rantoli bronchiali, anche se questi possono comparire successivamente per complicazioni broncopolmonari o cardiache.

I sintomi raggiungono l'acme quando il collabimento completo della trachea, anche se transitorio, provoca insufficienza respiratoria acuta ed ipossia e l'animale presenta un caratteristico atteggiamento a "fame d'aria", con bocca aperta, occhi sbarrati, lingua procidente e cianosi delle mucose. In queste condizioni non è raro osservare attacchi sincopali con perdita della conoscenza.

La diagnosi differenziale comprende tracheobronchiti infettive, bronchiti croniche, polmoniti, ostruzione tracheale, paralisi laringea, malformazione del palato molle, insufficienza cardiaca congestizia ed edema polmonare; in alcuni soggetti è possibile osservare la sovrapposizione di una di queste patologie al collasso tracheale. In letteratura non sono disponibili dati significativi che permettano di stabilire un nesso eziologico diretto fra queste patologie e il CT, ma è certo che quest'ultimo, diminuendo le difese aspecifiche dell'apparato respiratorio ne favorisce l'insorgenza. Allo stesso modo malattie tracheo-bronchiali intercorrenti possono esacerbare la tosse e scatenare fenomeni dispnoici acuti in caso di CT ⁶.

Da un punto di vista strettamente anatomico il CT consiste in uno schiacciamento in senso dorso-ventrale del-

l'organo, i cui margini in sezione assumono un profilo a spicchio di luna, con prollasso della membrana tracheale all'interno del lume ed apertura progressiva degli anelli cartilaginei (in Fig. 1 è mostrata la normale struttura tracheale). Tale situazione, a causa della flaccidità assunta dalla struttura cartilaginea, ha una dinamica del tutto particolare durante l'atto respiratorio. Infatti, a causa delle variazioni pressorie interne, nella fase inspiratoria si verifica collasso del tratto cervicale della trachea, mentre in quella espiratoria avviene il contrario, con interessamento della porzione intratoracica ⁴.

La diagnosi di certezza di CT è ottenuta sfruttando diverse tecniche di diagnostica per immagini. Le più utilizzate sono le indagini radiografiche dirette ^{1,7,8,9,3} (Fig. 2), alle quali si aggiungono, a seconda delle circostanze cliniche, la fluoroscopia ¹⁰, l'endoscopia ^{2,11,3} e la Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) (Fig. 3). Meno utilizzata, per evidenti limiti diagnostici, è l'ecografia ¹².

All'esame anatomico-patologico gli anelli maggiormente colpiti sono quelli delle porzioni centrali della trachea. Le principali alterazioni riscontrate sono una diminuzione di

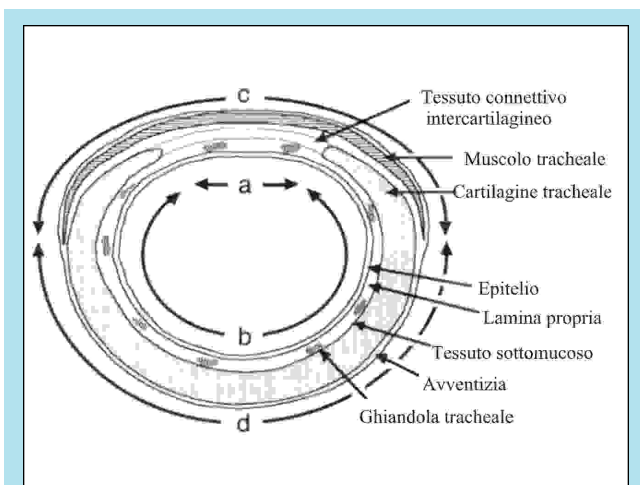


Figura 1 - Rappresentazione schematica delle strutture anatomiche tracheali del cane: sezione trasversale.



Figura 2 - Immagine radiografica cervico-toracica latero-laterale di cane Yorkshire affetto da collasso tracheale di II grado.

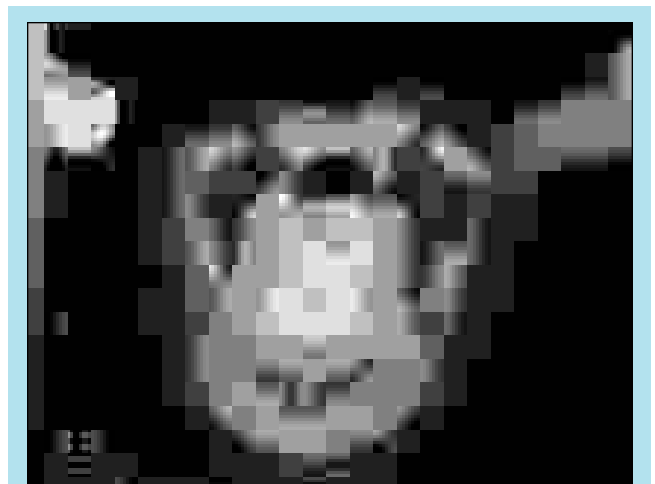


Figura 3 - Immagine TAC ventro-dorsale della sezione trasversale in corrispondenza della V vertebra cervicale di cane Yorkshire affetto da collasso tracheale di II grado.

rigidità degli anelli associata a riduzione di lunghezza, reperti che si accompagnano a vari gradi di appiattimento fino al completo schiacciamento. Le estremità cartilaginee possono essere introflesse all'interno del lume, ma, in ogni caso, non si evidenzia alcuna frattura a loro carico. La membrana tracheale appare notevolmente allungata, flaccida e prolassata all'interno dell'organo: l'allungamento è notevole, circa 4 volte rispetto al normale, e si accompagna ad aumento di spessore per la maggiore presenza di tessuto connettivo lasso⁵.

Da un punto di vista istopatologico le maggiori alterazioni evidenziate sono a carico del tessuto cartilagineo degli anelli, con scomparsa di gran parte della matrice organica, che giustifica le diminuzioni di rigidità e di lunghezza osservate macroscopicamente. Le reazioni infiammatorie riscontrate a carico della trachea sembrano secondarie a questo evento iniziale, poiché i microtraumi dovuti ai movimenti anomali e le elevate variazioni di pressione interna all'organo predispongono ad altre malattie tracheo-bronchiali e polmonari⁵.

Informazioni analoghe giungono da indagini istochimiche e di microscopia elettronica, che permettono di evidenziare una notevole differenza fra l'intima struttura della cartilagine di animali normali rispetto a quella di animali con collasso tracheale. In questi ultimi la matrice amorfa appare porosa e fessurata, senza l'omogeneità tipica della cartilagine, con diminuzione della componente cellulare, dei glicosamminoglicani, del condroitinsolfato e del calcio. Inoltre, la distribuzione delle fibre connettivali è disordinata, con addensamenti in prossimità di nuclei anomali di matrice amorfa. In definitiva, si assiste ad un processo di condromalacia, attraverso il quale la cartilagine ialina si trasforma in fibrocartilagine^{13,14}.

Le conoscenze attuali sul collasso tracheale non indicano alcuna terapia realmente efficace. La terapia medica oggi in uso è applicata a soggetti con sintomi di lieve e media gravità e non arresta l'evoluzione della malattia, ma può dare sollievo transitorio controllando le eventuali patologie secondarie. I farmaci utilizzati allo scopo sono di diversa natura e possono variare a seconda delle circostanze cliniche: antitussigeni, antibiotici ed antiinfiammatori corticosteroidi. In caso di grave dispnea possono rendersi necessarie la sedazione e la somministrazione di ossigeno⁴.

La terapia chirurgica è riservata ai casi più gravi e le tecniche utilizzate comprendono interventi di plastica tracheale, con inserimento o meno di protesi interne od esterne al lume, che non forniscono risultati soddisfacenti in termini di sopravvivenza e di qualità della vita^{3,15,16,17}.

Sulla base degli studi effettuati, in passato sono state proposte diverse ipotesi sull'eziopatogenesi della malattia. In ordine cronologico queste sono state: aspecifica predisposizione ereditaria¹, debolezza del muscolo tracheale⁵, alterazione del tessuto cartilagineo degli anelli e del tessuto connettivo intercartilagineo¹³. Recentemente è stata formulata anche l'ipotesi che lo sviluppo della malattia dipenda dal coinvolgimento del plesso nervoso che avvolge i vari strati della struttura tracheale¹⁸.

In realtà, dall'analisi dei dati disponibili, l'ipotesi tutt'ora più fondata indica una distrofia a carico prevalentemente degli anelli cartilaginei tracheali e delle loro strutture fibro-muscolari. L'aspetto meno chiaro, invece, sul quale si è dibattuto a lungo e sul quale ancora oggi si discute, è se

la distrofia tissutale sia primaria oppure se i fenomeni degenerativi siano secondari all'infiammazione tracheo-bronchiale.

Partendo dal presupposto che la malattia è di natura distrofica e che le terapie correnti sono inefficaci nell'arrestare l'evoluzione, abbiamo trattato alcuni soggetti affetti da CT a vari gradi di gravità con Stanozololo (*Stargate® compresse, ACME*) ed abbiamo confrontato gli esiti con quelli ottenuti utilizzando la terapia sintomatica classica descritta in precedenza.

La nostra scelta è caduta sullo Stanozololo (ST) poiché è un composto steroideo del tutto particolare. È un farmaco di sintesi che presenta caratteristiche chimiche che lo differenziano da altre molecole derivate dal testosterone. Infatti, pur mantenendo effetti anabolizzanti associati a scarsa attività androgenizzante, la presenza di una alchilazione in posizione 17 alfa gli conferisce particolari proprietà metaboliche e farmacocinetiche. Le principali differenze rispetto agli altri composti della sua classe sono: 1) un metabolismo epatico estremamente ridotto, che se per certi aspetti è causa di epatotossicità a posologie elevate, ne permette anche la somministrazione orale e lo rende sicuro ed efficace a dosaggi ridotti; 2) è privo di ogni attività femminilizzante residua, poiché non è convertibile in estradiolo dall'enzima aromatasi¹⁹.

Il presente studio descrive i risultati dell'analisi clinica retrospettiva eseguita, i protocolli impiegati ed i metodi statistici utilizzati per valutarne la significatività. Si propone, inoltre, di formulare un'ipotesi eziologia della malattia mettendo in relazione i risultati ottenuti con quelli resi disponibili da altri ricercatori.

MATERIALI E METODI

Soggetti

Il campione considerato era composto da 15 cani di razza Yorkshire, maschi e femmine, di età compresa fra i 2 ed i 14 anni, fra loro omogenei per peso corporeo ed altezza. Tutti gli animali erano affetti in vario grado da CT dorso-ventrale. Nessuna terapia era in corso al momento della visita iniziale. Ogni proprietario, dopo essere stato informato sullo stato di salute del paziente e sulle opzioni terapeutiche, accettò il protocollo proposto. Nel complesso i dati clinici ed anamnestici coprono un periodo di 10 mesi.

Protocollo diagnostico e terapeutico

Al momento dell'inserimento dei soggetti nello studio clinico su ciascuno fu effettuata diagnosi di CT. Fu attribuito un punteggio clinico basato sulla gravità della sintomatologia e sul grado di schiacciamento tracheale utilizzando i reperti delle indagini radiografiche. Le corrispondenze fra gravità della malattia, grado di schiacciamento del lume tracheale e punteggio clinico sono illustrate nella Tabella 1. Nessun animale presentava complicazioni cardiache, bronco-polmonari o delle prime vie respiratorie.

I soggetti sono stati suddivisi in due gruppi (A e B) in base al tipo di protocollo terapeutico prescelto.

Il primo gruppo (A), composto da 10 soggetti, è stato trattato utilizzando un protocollo farmacologico definito tradizionale: Prednisolone (0,5 mg/kg per os due volte al

Tabella 1
Corrispondenze fra Punteggi Clinici, Sintomatologia
e Grado di Schiacciamento tracheale

Punteggio Clinico	Sintomatologia	Grado di Schiacciamento del lume tracheale (Tangner e Hobson, 1982; modificato)
0	Nessun sintomo	Grado 0: nessuna riduzione del lume tracheale
1	Lieve: tosse assente a riposo, sporadici eccessi di breve intensità, schiocco tracheale assente	Grado I: riduzione del lume tracheale compresa tra 0 e 25%. Il muscolo tracheale è leggermente pendulo ma il lume tracheale è quasi normale, la cartilagine ha ancora forma anulare
2	Media: tosse diurna frequente, schiocco tracheale intensità 1/3, espettorazione sporadica di muco	Grado II: riduzione del lume tracheale compresa tra 25 e 50%. Il muscolo è allungato e pendulo all'interno del lume tracheale e gli anelli tendono ad allargarsi alle estremità
3	Grave: tosse diurna continua, con peggioramenti per minimi movimenti o stimoli emotivi, tosse notturna, espettorazione frequente di muco, schiocco tracheale di intensità 2/3,	Grado III: riduzione del lume tracheale compresa tra 50 e 75%. Il muscolo è quasi in contatto con la parete interna della trachea e gli anelli sono quasi appiattiti
4	Gravissima: tosse diurna continua, con peggioramenti per minimi movimenti o stimoli emotivi, tosse notturna, espettorazione frequente di muco, crisi dispnoiche frequenti con cianosi delle mucose e attacchi sincopali, schiocco tracheale di intensità 3/3, sibilo tracheale	Grado IV: riduzione del lume tracheale compresa tra 75 e 90%. Il lume tracheale è quasi completamente ostruito poiché le cartilagini tracheali sono appiattite ed il muscolo è appoggiato sulla loro superficie interna

giorno, a cicli di 5 giorni con interruzione di una settimana), Aminofillina (10 mg/kg per os due volte al giorno senza interruzioni), Clobutinolo (sciroppo allo 0,4%, 1 ml per os tre volte al giorno senza interruzioni), Doxiciclina (5 mg/kg per os due volte al giorno per 7 giorni consecutivi all'inizio del trattamento).

Il secondo gruppo (B), composto da 5 soggetti, è stato trattato esclusivamente con Stanozololo* (ST), alla posologia di 0,3 mg/kg per os al giorno in un'unica somministrazione.

Ogni animale appartenente ai due gruppi è stato trattato per un periodo continuativo e complessivo di 60 giorni e sottoposto a visite di controllo a scadenza quindicinale: all'inizio del trattamento, al tempo T_0 , e successivamente a T_{15} , T_{30} , T_{45} e T_{60} . Ad ogni visita di controllo sono stati determinati il Punteggio Clinico ed il Grado di schiacciamento tracheale. Al fine di eliminare ogni interferenza dovuta ad eventuali fluttuazioni cliniche transitorie, in ogni gruppo sono stati considerati come "migliorati" solamente i soggetti che presentavano diminuzione di Punteggio Clinico in almeno 2 visite di controllo consecutive successive a quella iniziale (T_0). Il numero di soggetti "migliorati" rispetto a quello dei "non migliorati" è stato utilizzato come parametro statistico per confrontare l'efficacia dei due trattamenti proposti.

Analisi statistica

Le tecniche di analisi statistica impiegate sono di tipo non parametrico e si basano essenzialmente sul test di Fisher. Allo scopo è stato utilizzato il programma statistico

GraphPad InStat® (Version 3.05, 32 bit for Windows 95/NT). La procedura seguita, come consuetudine, si articola nei seguenti punti:

1. Definizione dell'ipotesi nulla e dell'ipotesi alternativa. Ipotesi nulla (H_0): non esiste alcuna differenza fra il trattamento del gruppo A e quello del gruppo B. Ipotesi alternativa (H_1): il trattamento B procura un miglioramento delle condizioni cliniche non transitorie (espresse come Punteggio Clinico) e del Grado di schiacciamento tracheale rispetto al trattamento A.

2. Scelta del test statistico: lo studio richiede un test che permetta di determinare la significatività delle differenze osservate fra due campioni indipendenti (gruppo A e gruppo B) in cui la variabile dipendente sia dicotomica ("migliorati" - "non migliorati"). Siccome il campione è piccolo ($N=15$) risulta idoneo l'uso del "test esatto di Fisher".

3. Definizione a priori del livello di significatività: $\alpha = 0,05$

4. Determinazione della distribuzione campionaria: quando l'ipotesi H_0 è vera il test esatto di Fisher può calcolare la probabilità che si verifichi l'insieme dei valori osservati in una tabella 2x2 e, nel caso limite, tutti i possibili campioni della stessa dimensione estratti a caso dalla medesima popolazione.

5. Definizione della regione critica (zona di rifiuto): poiché H_1 prevede la distribuzione delle differenze fra i gruppi, la zona di rifiuto è a una coda. Quindi, si negherà H_0 se i valori osservati nelle celle differiscono nella direzione prevista e se tali valori sono di grandezza tale che la probabilità associata al loro manifestarsi sia uguale od inferiore a $\alpha = 0,05$.

*Stargate® compresse, ACME.

Tabella 2
Punteggi Clinici ai tempi T₀, T₁₅, T₃₀, T₄₅, T₆₀ attribuiti ad ogni soggetto del campione

	Età anni	Sesso	Gruppo	T ₀	T ₁₅	T ₃₀	T ₄₅	T ₆₀
1	6	M	A	2	2	2	3	2
2	10	F	A	2	1	1	2	2
3	3	M	A	1	1	1	1	1
4	7	F	A	3	2	3	3	3
5	10	M	A	2	2	2	2	2
6	6	M	A	3	3	2	3	3
7	2	M	A	1	1	1	1	1
8	3	F	A	1	1	0	1	1
9	6	M	A	2	1	2	2	3
10	7	M	A	2	2	2	2	2
11	11	M	B	2	1	0	0	0
12	2	M	B	1	1	0	0	0
13	2	F	B	1	1	0	0	0
14	14	M	B	3	2	1	1	1
15	7	F	B	2	1	0	0	0

RISULTATI

I risultati dei trattamenti eseguiti sui Gruppi A e B del campione sono espressi in forma di Punteggi Clinici dalla Tabella 2. La Tabella 3 evidenzia la sintesi dei risultati ottenuti e la significatività statistica (P) calcolata utilizzando il Test esatto di Fisher in una tabella 2x2.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Dall'esame dei risultati sopra esposti appare evidente che nei 2 mesi presi in considerazione i Punteggi Clinici dei soggetti appartenenti al Gruppo A rimangono, in accordo con i dati disponibili in letteratura sull'argomento, sostanzialmente invariati, mentre quelli che si riferiscono al Gruppo B (trattati con ST) appaiono significativamente diminuiti. In particolare, 4 soggetti con Punteggio Clinico compreso fra 1 e 2 risultano completamente guariti dopo 1 mese di terapia e non mostrano recidive per tutta la durata del trattamento. Solo un soggetto particolarmente anziano non guarisce completamente, ma mostra un notevole miglioramento clinico passando da un punteggio 3 ad un punteggio 1. Nel complesso, facendo riferimento all'ipotesi di lavoro, possono essere conteggiati 5 soggetti Migliorati appartenenti al gruppo B e 10 soggetti Non Migliorati appartenenti al Gruppo A.

Il test esatto di Fisher applicato alla Tabella 3 permette di calcolare la probabilità che si verifichi casualmente un

tale insieme di frequenze, che nella specifica circostanza è uguale a 0,0003 (P=0,0003). In altre parole, supponendo che i due trattamenti siano equivalenti, possiamo affermare che le probabilità che avvengano casualmente gli effetti terapeutici osservati nel presente studio sono 3 su 10000.

Siccome la probabilità ottenuta è molto inferiore al livello di significatività specificato ($\alpha = 0,05$) dobbiamo rifiutare l'ipotesi H_0 in favore dell'ipotesi alternativa H_1 . Quindi, è possibile affermare che il farmaco utilizzato nella terapia del Gruppo B (ST) procura un miglioramento statisticamente significativo delle condizioni cliniche non transitorie e del grado di schiacciamento tracheale. I farmaci utilizzati nel trattamento A (Prednisolone, Aminofilina, Clobutinolo, Doxiciclina) non provocano alcun miglioramento della malattia, confermando quanto riportato dalla letteratura medica internazionale sull'argomento.

Il miglioramento, ed in diversi casi la guarigione completa, ottenuti mediante la sola somministrazione di ST, confermano indirettamente quanto ipotizzato nelle premesse, e cioè che la malattia derivi da un fatto distrofico primario a carico del tessuto cartilagineo degli anelli e del tessuto fibroso contenitivo dorsale, e che i fenomeni infiammatori riscontrati siano conseguenti a questo evento iniziale per le gravi disfunzioni meccanico-pressorie cui è sottoposto l'organo.

Anche se le cause della distrofia tracheale non sono note, il "follow up" dei pazienti trattati con ST ha messo in risalto alcune risposte al farmaco che, se confrontate con quanto è noto relativamente ai suoi diversi meccanismi

Tabella 3
Sintesi dei risultati

	Trattamento A	Trattamento B	Totale
Migliorati	0	5	5
Non Migliorati	10	0	10
Totale	10	5	15

Per il "Test Esatto di Fisher" P = 0,0003

d'azione, potrebbero contribuire a chiarire l'eziologia della malattia o, quanto meno, a fornirne un'ipotesi specifica.

In corso di trattamento con ST, alla posologia di 0,3 mg/kg/die, nei soggetti del Gruppo B non sono stati rilevati segni di virilizzazione nelle femmine, né riduzione del volume testicolare nei maschi (in due soggetti anche dopo 10 mesi di terapia), fenomeni normalmente rilevabili a dosaggi maggiori, in accordo con la sua attività androgenizzante dose dipendente²⁰.

Non si è osservata, altresì, ipertrofia delle masse muscolari, anche se i soggetti anziani hanno tratto giovamento dall'aumentata tonicità muscolare e dal miglioramento delle principali funzioni organiche. Il fatto che nel periodo considerato non siano stati osservati apprezzabili aumenti di volume delle masse muscolari, parametro principale per determinare l'effetto anabolizzante di un farmaco, indica che alla posologia utilizzata tale azione è ininfluente e non chiarisce da sola l'elevata capacità antidistrofica riscontrata.

L'azione farmacologica "classica" degli steroidi anabolizzanti derivati dal testosterone è mediata dai recettori per gli androgeni (AR), proteine specifiche situate nel citoplasma o nel nucleo delle cellule che, se attivati, danno inizio alla trascrizione del DNA e modulano i meccanismi enzimatici di sintesi proteica. È riconosciuto che i recettori per i diversi steroidi hanno similitudini strutturali e funzionali che starebbero ad indicare l'evoluzione da un gene ancestrale comune e vengono, per questo motivo, raggruppati in una singola "superfamiglia" recettoriale. Secondo un'ipotesi largamente condivisa dalla comunità scientifica, di questa superunità fanno parte tre sottofamiglie: classificate di Tipo I, II e III. I recettori per gli androgeni appartengono alla sottofamiglia di Tipo I, della quale fanno anche parte i recettori per i glucocorticoidi (GR), per i mineralcorticoidi (MR) e per il progesterone (PR). La sottofamiglia di tipo II include i recettori per gli ormoni tiroidei e per le vitamine A e D, mentre nel tipo III sono inclusi i recettori per gli estrogeni²¹.

Lo ST a differenza degli androgeni naturali, per la 17-alfa-alchilazione che lo caratterizza, è in grado di interagire con i recettori per i glucocorticoidi (GR) e per il progesterone (PR) attraverso un legame ad elevata affinità. Il legame che si crea provoca un'inibizione irreversibile delle strutture recettoriali attraverso un meccanismo allosterico negativo che si traduce in una modulazione dell'attività del progesterone e, soprattutto, in una riduzione dell'attività catabolica tissutale legata al blocco dell'azione dei glucocorticoidi^{22,23,24,25}. Da un punto di vista generale è possibile quindi definire l'azione del farmaco primariamente *antidistrofica*, e solo secondariamente *anabolizzante*, poiché il blocco dei GR è efficace a basse concentrazioni, quali quelle utilizzate nella presente ricerca, e precede l'attivazione degli AR.

Studi *in vitro* su colture cellulari di fibroblasti hanno permesso di evidenziare meglio l'azione dello ST, che incrementa la formazione di collagene con dinamica dose dipendente attraverso la sintesi di Transforming Growth Factor 1 (TGF- 1), promuovendo in questo modo la crescita e la riparazione tissutale. Tale meccanismo è da considerarsi "non classico", cioè non mediato dai recettori per gli androgeni (AR), poiché il testosterone non possiede attività analoga²⁰.

Il TGF- 1 appartiene alle citochine, numerosa famiglia di proteine regolatorie che controllano sopravvivenza, crescita, differenziazione e funzioni cellulari. Relativamente alla proliferazione cellulare ha azione mitogenica positiva, che si esplica soprattutto sulle cellule di derivazione mesenchimale, mentre sulla matrice extracellulare influisce promuovendo la sintesi e la secrezione di diversi tipi di proteine ed aumentando la produzione di integrine, recettori cellulari di superficie che si legano alle proteine della matrice. Infine, diminuisce la sintesi di proteasi che degradano la matrice proteica extracellulare ed aumenta la secrezione di inibitori delle proteasi stesse. Gli effetti dell'azione del TGF- 1, anche se sono variabili e dipendono dal tipo e dalla linea cellulare, hanno sempre come effetto finale l'aumento di produzione della matrice cellulare e della sua interazione con la componente cellulare²⁶.

Con riferimento al tessuto cartilagineo è stato osservato che anche in questa specifica circostanza il TGF- 1 promuove la proliferazione e la differenziazione dei condrociti ed incrementa la sintesi e la deposizione di matrice extracellulare, sia direttamente, sia indirettamente, modulando sinergicamente l'azione degli estrogeni sul tessuto cartilagineo²⁷.

L'azione positiva dello ST sul CT sarebbe da imputare, in questa prospettiva, ad una maggiore sintesi di TGF- 1 da parte dei fibroblasti e dei condrociti tracheali attraverso un meccanismo non androgenizzante, il che giustificherebbe l'efficace e specifica azione antidistrofica del farmaco slegata da quella anabolizzante propriamente detta.

In sintesi, quali premesse alla formulazione di una specifica ipotesi eziopatogenetica della malattia, dovrebbero essere considerate le seguenti argomentazioni:

1. la distrofia cartilaginea e fibro-connettivale riscontrata nel CT è primaria ed il possibile aumento della sintesi tissutale di TGF- 1 procurata dallo ST ne permette la regressione, con miglioramento clinico e riduzione dello schiacciamento tracheale;

2. il CT dorso-ventrale colpisce esclusivamente razze di cani di piccola taglia e, all'interno di queste, i soggetti maggiormente a rischio sono i più piccoli, che si ammalano anche in giovane età, e gli anziani;

3. tutti i soggetti a rischio hanno attitudinalmente una modesta espressione di fattori trofici tissutali, in particolare modo Insulin-like Growth Factor I (IGF1)^{28,29};

4. le IGF1 sono citochine funzionalmente simili al TGF- 1 e sulle cellule differenziate, soprattutto sui condrociti, anch'esse agiscono promuovendo la sintesi di collagene, di proteoglicani e delle altre proteine della matrice extracellulare²⁶;

5. IGF1 e TGF- 1 unitamente ad altre citochine formano un network ormonale autocrino e paracrino di primaria importanza per la vita delle cellule. Le funzioni da loro regolate sono salvaguardate da sistemi "failsafe", cioè a prova di danno, all'interno dei quali la mancanza di una citochina può essere completamente sostituita da un'altra con la stessa azione²⁶.

Sulla base di tali presupposti è possibile ipotizzare che la causa della distrofia cartilaginea e fibro-connettivale del CT risieda in una carenza primaria di fattori trofici tissutali legati alla taglia e quindi all'asse ormonale somatotropo (GH-IGF1), e che la carenza di IGF1 possa essere sostituita da un'altra citochina con la stessa azione.

tuita nella sua funzione dall'aumento della concentrazione tissutale di TGF- 1 ottenuta mediante somministrazione di ST. Se questa ipotesi fosse verificata si potrebbe intendere il CT, non come una patologia a sé stante, ma piuttosto come sintomo di una più generale sindrome disendocrina: una forma parafisiologica di Iposomatotropismo Acquisito in cani di piccola taglia, e porrebbe le basi per comprendere e forse curare altre malattie distrofiche che colpiscono gli animali domestici e l'uomo.

Ringraziamenti

Si ringrazia il prof. Fausto Quintavalla per aver reso disponibili alla pubblicazione le immagini TAC.

Parole chiave

Cane, Collasso tracheale, Stanozololo.

Key words

Dog, Tracheal collapse, Stanozolol.

Bibliografia

- O'Brien JA, Buchanan JW, Kelly DF: Tracheal collapse in the dog. *J Am Vet Radiol Soc* 7: 12-19, 1966.
- Amis, C: Tracheal collapse in the dog. *Austr Vet J* 50: 285-289, 1974.
- White RAS, Williams JM: Tracheal collapse in the dog - is there really a role for the surgery? A survey of 100 cases. *J Small Anim Pract* 35: 191-196, 1994.
- Fossum TW: Collasso tracheale: analisi delle esperienze personali su vantaggi e svantaggi dei differenti metodi proposti per il trattamento. 42° Congresso Nazionale SCIVAC, Milano, 2000, p119.
- Done SH, Drew RA: Observation on the pathology of tracheal collapse in dogs. *J Small Anim Pract* 17: 783-791, 1976.
- Johnson L: Tracheal collapse. *Diagnosis and Medical and Surgical Treatment. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 30 (6): 1253-1266, 2000.
- Ettinger SJ, Ticer JW: Disease of the trachea. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine, Disease of the dog and cat, 2nd edn.* Ed. by Ettinger SJ, WB Saunders, Philadelphia, 1983, pp724-726.
- Suter PF, Lord PF: Disease of the nasal cavity, larynx and trachea. In: *Thoracic Radiography: A Text Atlas of Thoracic Diseases of the Dog and Cat.* Selbstverlag, Wettswil, 1984, pp247-248.
- Sullivan M: The head and the neck. In: *Manual of Radiography and Radiology in Small Animal Practice.* Ed by R Lee. British Small Animal Veterinary Association, Cheltenham, 1989, p50.
- Bagnasco G, Mingardi P, Ulbano M: Collasso tracheale del cane. Trattamento chirurgico con protesi anulare spiralata extraluminale. *ODV* 5: 11-17, 1995.
- Johnson LR, Krahwinkel DJ, McKiernan BB: Surgical of atypical lateral tracheal collapse in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 203: 1693-1696, 1993.
- Rudorf H, Herrtage ME, White RAS: Use of ultrasonography in the diagnosis of tracheal collapse. *J Small Anim Pract* 38: 513-518, 1997.
- Dallman MJ, McClure RC, Brown EM: Normal and collapsed trachea in the dog: Scanning electron microscopy study. *Am J Vet Res* 46: 2110-2115, 1985.
- Dallman MJ, McClure RC, Brown EM: Histochemical study of normal and collapsed tracheas in dogs. *Am J Vet Res* 49: 2117-2122, 1988.
- Buback JL, Boothe HW, Hobson HP: Surgical treatment of tracheal collapse in dogs: 90 cases (1983-1993). *JAVMA* 208 (3): 380-384, 1996.
- Ayres SA, Holmberg DL: Surgical treatment of tracheal collapse using pliable total ring prostheses: Results in one experimental and 4 clinical cases. *Can Vet J* 40 (11): 787-791, 1999.
- Tangner CH, Hobson HP: A retrospective study of surgically managed cases of collapsed trachea. *Vet Surgery* 11: 146-152, 1982.
- Yamamoto Y, Ootsuka T, Atoji Y, Suzuki Y: Morphological and Qualitative Study of the intrinsic Nerve Plexuses of the Canine Trachea as Revealed by Immunohistochemical staining of Protein Gene Product 9.5. *Anatom Rec* 250: 438-447, 1998.
- Rogozkin VA: Anabolic androgenic steroids (AAS): structure, nomenclature and classification, biological properties. In: *CRC Press Metabolism of AAS.* CRC Press, Boca Raton, Florida, 1991, pp 1-23.
- Falanga V, Greenberg AS, Zhou L, Ochoa SM, et al.: Stimulation of Collagen Synthesis by the Anabolic Steroid Stanozolol. *J Invest Dermatol* 111: 1193-1197, 1998.
- Foye WO, Lemke TL, Williams DA: *Principles of Medicinal Chemistry.* Williams & Wilkins. IV Ed., 1995.
- Ellis AJ, Cawson TE, Mackie EJ: The different effects of stanozolol on human skin and synovial fibroblast in vitro: DNA synthesis and receptor binding. *Agent Action* 41 (4): 37-43, 1994.
- Fernandez L, Chirino R, Boada LD, Navarro D, et al.: Stanozolol and danazol, unlike natural androgens, interact with the low affinity glucocorticoid-binding sites from male rat liver microsomes. *Endocrinology* 134 (3): 1401-1408, 1994.
- Fernandez L, Boada LD, Luzardo OP, Zumbado M, et al.: [3H] dexamethasone binding activity in liver microsomes is modulated differently by 17 alpha-alkylated androgens and testosterone in vivo. *Pharmacol Toxicol* 77 (4): 264-269, 1995.
- Boada LD, Zumbado M, Luzardo OP, Chirino R, et al.: Description of a new anabolic steroid binding site on hepatic microsomes of rats. *Rev Toxicol* 13: 26-31, 1996.
- Nicola NA: *Guidebook to cytokines and their receptors.* Sambrook and Toose Publication. Oxford University Press, New York, 1994, pp 223-230.
- Nasatzky E, Grinfeld D, Boyan BD, Dean DD, et al.: Transforming growth factor-beta 1 modulates chondrocyte responsiveness to 17-beta-estradiol. *Endocrinology* 11 (3): 241-249, 1999.
- Eigenmann JE, Patterson DF, Zapf J, Froesch ER: Insulin-like growth factor I in the dog: a study in different dog breeds and in dogs with growth hormone elevation. *Acta Endocrinol* 105: 294-301, 1984.
- Eigenmann JE, Amador A, Patterson DF: Insulin-like growth factor I levels in proportionate dogs, chondrodystrophic dogs and giant dogs. *Acta Endocrinol* 118: 105-108, 1988.