

# L'epilessia del cane: un moderno approccio clinico e terapeutico

## parte II: Diagnosi differenziali e terapia



Nel cane, la maggior parte delle forme epilettiche è riconducibile all'Epilessia Idiopatica [EI] (primaria o genetica).

Le neoplasie, le malattie infiammatorie/infettive e gli accidenti vascolari sono le cause più frequenti di epilessia strutturale.

Le situazioni dismetaboliche più frequentemente associate alle crisi epilettiche sono l'ipoglicemia, l'ipocalcemia e l'encefalopatia epatica.

La terapia dell'EI è una terapia sintomatica.

L'obiettivo della terapia consiste nella riduzione della frequenza e dell'intensità delle crisi epilettiche.

Il principale criterio guida è il bilanciamento tra il buon controllo delle crisi epilettiche e gli effetti collaterali del/i farmaco/i impiegati.

I due farmaci ancor oggi più comunemente usati nel trattamento dell'EI del cane sono il Fenobarbitale e il Bromuro.

Tra i farmaci di nuova generazione, i più conosciuti in medicina veterinaria sono lo Zonisamide e il Levetiracetam.

L'Imepitoina è una molecola di recente introduzione, sviluppata specificatamente per il cane con l'obiettivo di sostituire il fenobarbitale come farmaco di prima scelta nel trattamento dell'EI.



Gualtiero Gandini,  
Med Vet, PhD,  
Dipl ECVN

### DOPO LA VISITA NEUROLOGICA: LE IPOTESI DIAGNOSTICO DIFFERENZIALI (VITAMIN D)

Nella prima parte di questa review è stato descritto nel dettaglio l'approccio clinico e l'esecuzione dell'esame fisico e neurologico. Al momento della formulazione delle ipotesi diagnostico-differenziali, i dati del segnalamento devono essere presi in seria considerazione. Il fatto che la prima crisi epilettica si verifichi in un soggetto che abbia meno di sei mesi di età o, al contrario, si manifesti in animali con più di sei anni, deve fare seriamente pensare alla possibilità che si tratti di una epilessia strutturale o metabolica. In particolare, nell'animale adulto/anziano le crisi epilettiche sono spesso il primo (e a volte unico) segno con cui si manifestano le neoplasie cerebrali. Il reperto di segni *lateralizzati* o *focali* depone per la presenza di una patologia struttu-

rale, come ad esempio una neoplasia, un ascesso, un granuloma o una patologia vascolare. Al contrario, segni *multifocali* dovrebbero indirizzare il clinico verso il sospetto di una malattia infiammatoria o infettiva.

L'acronimo **VITAMIN D** (V= Vascolare; I= Infiammatorio/Infettivo; T=Traumatico; A=Anomalo congenito; M=Metabolico; I=Idiopatico; N=Neoplastico; D=Degenerativo) definisce e sintetizza le diverse classi di malattie in base alla tipologia di origine. Quando si considerano le possibili cause di crisi epilettiche tutte le voci dell'acronimo VITAMIN D sono potenzialmente chiamate in causa. Ciò non semplifica il lavoro del clinico, che deve impostare un protocollo diagnostico, adeguato ma privo di ridondanze, per cercare di dare un nome alla malattia che causa le crisi epilettiche.

Nel cane, la maggior parte delle forme epilettiche è riconducibile all'Epilessia Idiopatica (primaria o ge-

netica). Le forme di Epilessia strutturale/metabolica comprendono le malattie strutturali dell'encefalo (*in passato definite epilessia sintomatica o secondaria*) e le malattie metaboliche (*in passato definite crisi reattive*).

Secondo il VITAMIN D, a parte la I (che comprende l'Epilessia Idiopatica) e la M (che comprende le forme metaboliche), tutte le altre voci dell'acronimo illustrano malattie del Sistema Nervoso responsabili di epilessia strutturale.

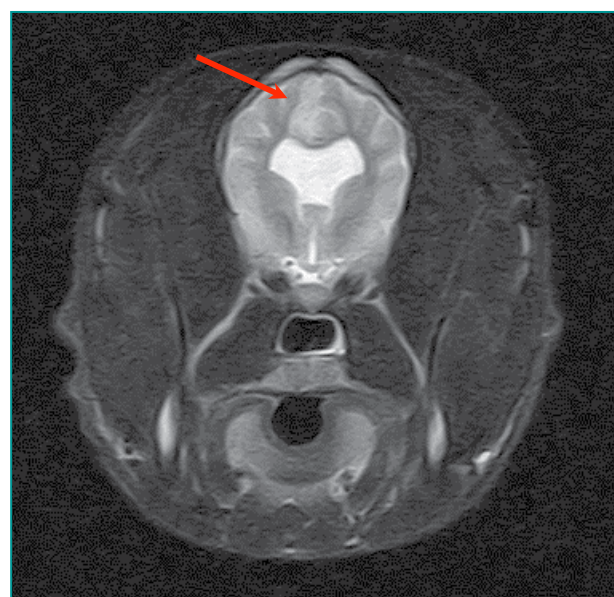
In **Tabella 1** è riportato un elenco delle principali malattie responsabili di epilessia e crisi epilettiche, secondo lo schema "VITAMIN D"

| Tabella 1. Elenco delle principali cause di epilessia/crisi epilettiche, secondo lo schema «VITAMIN D» |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| V                                                                                                      | Vascolare               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ischemie</li> <li>• Emorragie</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| I                                                                                                      | Infiammatorio/Infettivo | <p><b>Infettive:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cimurro</li> <li>• Rabbia</li> <li>• Altre encefaliti virali (WND, <i>encefalite da zecche</i>, etc..)</li> <li>• Meningoencefaliti batteriche, micotiche e protozoarie</li> </ul> <p><b>Infiammatorie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meningoencefaliti ad eziologia sconosciuta (MUE)</li> <li>• Meningoencefalite granulomatosa (GME)</li> <li>• Meningoencefalite necrotizzante (NME)</li> <li>• Leucoencefalite necrotizzante (NLE)</li> </ul>                                                                          |
| T                                                                                                      | Traumatico              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Traumi esogeni recenti e remoti</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| A                                                                                                      | Anomalo/Congenito       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Idrocefalo</li> <li>• Porencefalia</li> <li>• Lissencefalia</li> <li>• Polimicrogria</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| M                                                                                                      | Metabolico              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ipoglicemia</li> <li>• Ipocalcemia</li> <li>• Encefalopatia epatica</li> <li>• Tossici (<i>Metaldeide, organofosfati/carbamati, stricnina, glicole etilenico, etc...</i>)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| I                                                                                                      | Idiopatico              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Epilessia Idiopatica (primaria o genetica)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| N                                                                                                      | Neoplastico             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neoplasie primarie                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Meningioma</li> <li>- Neoplasie gliali (<i>astrocitoma, oligodendroglioma, ependimoma, tumori dei plessi corioidei</i>)</li> <li>- Linfoma</li> <li>- Istiocitoma</li> </ul> </li> <li>• Neoplasie secondarie                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Metastasi ematogene (<i>emangiosarcomi, carcinomi, melanomi, linfomi</i>)</li> <li>- Da estensione diretta (<i>adenomi ipofisari, carcinomi nasali, osteosarcomi</i>)</li> </ul> </li> </ul> |
| D                                                                                                      | Degenerativo            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Malattie da accumulo lisosomiale</li> <li>• Acidurie organiche</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

**Se la prima crisi epilettica si verifica in un soggetto che abbia meno di sei mesi o più di sei anni di età, è necessario valutare seriamente la possibilità di una epilessia strutturale o metabolica.**

## V – Malattie vascolari

I problemi vascolari sono distinti in *forme ischemiche* (più frequenti) e *forme emorragiche* (più rare). Nelle forme ischemiche, l'ostruzione di un vaso comporta il mancato apporto di sangue al distretto tributario, con conseguenze a volte devastanti in base al calibro del vaso ostruito e all'entità del territorio irrorato<sup>1,2</sup>. Tipicamente, le forme vascolari ischemiche producono *segni focali* (legati al distretto irrorato) *ad insorgenza iperacuta e a decorso non progressivo*. In un quadro sintomatologico stabile o in miglioramento, le crisi convulsive si inquadrano come possibili esiti di un insulto vascolare. La Risonanza Magnetica Nucleare è la modalità di scelta per la conferma del sospetto di una lesione vascolare intracranica<sup>1,2</sup>.



**Figura 1.** Immagine RM pesata in T2 di una sezione trasversale dell'encefalo di un Boxer di otto mesi di età presentato per crisi epilettiche. La freccia mostra un infarto ischemico

## I – Malattie infiammatorie e infettive

Tutte le malattie infiammatorie ed infettive del SNC, quando si rendono responsabili di una encefalite o di una meningoencefalite, rappresentano una potenziale causa di convulsioni nel cane. In presenza di segni multifocali a decorso progressivo che colpiscono soprattutto animali giovani o immunocompromessi, le malattie infiammatorie/infettive devono essere considerate tra le ipotesi diagnostiche più probabili<sup>3</sup>.

Il *cimurro*, morbillivirus appartenente alla famiglia paramyxoviridae (RNA virus), colpisce soprattutto cani giovani sprovvisti di immunità producendo una encefalite/encefalomielite acuta, non sempre preceduta dai classici segni sistemici a carico degli apparati respiratorio e digerente<sup>4</sup>. Questa forma è quella maggiormente legata al riscontro di crisi epilettiche ed è ancor oggi quella di più frequente riscontro nella pratica clinica. I segni neurolo-



**Video 1** - <http://youtu.be/QdYVUIWZc30>  
Cucciolo meticcio di cane affetto da cimurro: crisi convulsiva caratterizzata da decubito laterale, alterazione della coscienza, movimenti abnormi di masticazione con scialorrea, estensione tonica degli arti anteriori e retrazione dei posteriori. Si notino in particolare i movimenti

di masticazione abnormi, tipici delle crisi epilettiche in corso di cimurro ("chewing-gum fits").

gici dimostrano un coinvolgimento del prosencefalo e del tronco cerebrale. Il mioclono è un segno particolarmente indicativo di infezione cimurrosa, anche se non patognomonico. Tipiche del cimurro sono le cosiddette "Chewing-gum fit", crisi focali caratterizzate da movimenti ritmici di masticazione della mandibola e salivazione<sup>4</sup>.

Anche le *meningoencefaliti batteriche*, *protozoarie* (Toxoplasmosi, Neosporosi) e *micotiche* (quale la Criptococcosi) possono rendersi responsabili di crisi convulsive.

Con la denominazione di *meningoencefaliti ad eziologia sconosciuta* (Meningoencephalitis of Unknown Etiology: MUE) si definisce un gruppo di patologie infiammatorie del SNC del cane molto più comuni rispetto alle forme infettive, accomunate dal fatto di avere un'origine sconosciuta e un meccanismo patogenetico di probabile origine immunomediata<sup>5</sup>. Queste meningoencefaliti sembrano essere causate da una risposta immunitaria aberrante rivolta contro le componenti del SNC, in presenza di possibili fattori scatenanti ambientali (agenti patogeni, vaccinazioni ecc.) e di un particolare corredo genetico. Le MUE tendono a colpire individui di razze specifiche e a manifestarsi in età giovane/adulta con un esordio acuto e un decorso progressivo<sup>5</sup>. Ad esempio la Meningoencefalite Necrotizzante (NME) colpisce soprattutto alcune razze quali il Carlino, il Maltese e il Pinscher; la Leucoencefalite Necrotizzante (NLE) predilige lo Yorkshire, la Meningoencefalomielite Granulomatosa (GME) i soggetti di razze toy<sup>5</sup>. I deficit neurologici variano molto in dipendenza della regione neuroanatomica colpita ma, soprattutto nelle forme necrotizzanti, le crisi epilettiche sono uno dei segni più frequentemente riportati.

I passi diagnostici finalizzati alla conferma del sospetto di malattia infiammatoria del SNC e alla sua individua-



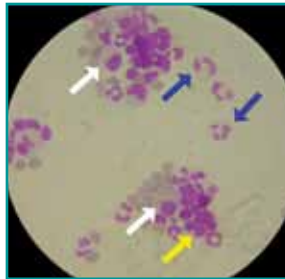
**Video 2** - <http://youtu.be/j8NmdVHwE7A>  
Esame neurologico di un cane Carlino, femmina di 5 anni, affetto da Meningoencefalite Necrotizzante. L'esame mostra i segni di una lesione prosencefalica destra: da notare lo stato mentale depresso, modico disorientamento e compulsione, deficit propriocettivi spontanei dell'arto

anteriore sinistro (confermate dai deficit dell'emilato sinistro rilevati durante l'esecuzione del test delle reazioni posturali e propriocettive), alterata reazione al gesto di minaccia, più marcata a sinistra.



**Figura 2.** Deficit propriocettivi sugli arti anteriore e posteriore sinistro in un Carlino di 5 anni presentato per convulsioni e affetto da una meningoencefalite necrotizzante (NME) con lesioni dell'emisfero cerebrale destro.

zione eziologica, considerano essenzialmente l'esecuzione di esami del sangue (comprendendo tra questi le indagini sierologiche e PCR), ma soprattutto dell'esame del liquido cerebrospinale (LCS) e di Risonanza Magnetica Nucleare (RMN).



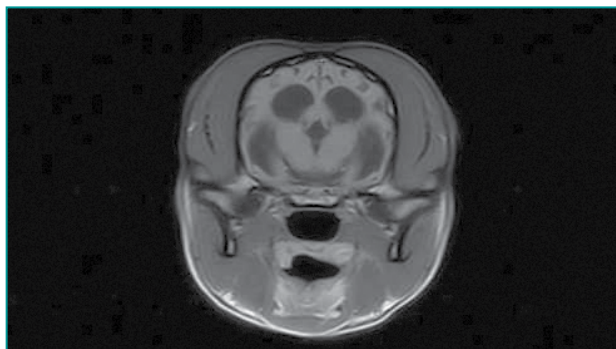
**Figura 3.** Esame citologico del liquido cerebrospinale di un cane affetto da Meningoencefalite ad Eziologia Sconosciuta (MUE). Nel vetrino si osserva una pleocitosi mista costituita da neutrofili (frecce blu), grosse (frecce bianche) e piccole (frecchia gialla) cellule mononucleate.

### T – Traumi

Il trauma cranico può rendersi responsabile di crisi epilettiche, che possono presentarsi anche molto tempo dopo il fatto. Specie nei casi ad insorgenza differita, non è facile dimostrare il nesso tra trauma e crisi convulsiva. La terapia sarà, di necessità, una terapia sintomatica<sup>6</sup>.

### A – Anomalie congenite

Le crisi che si manifestano in animali molto giovani possono sottendere un problema di natura congenita. Tra questi, quello di più frequente riscontro è l'*idrocefalo congenito*<sup>7</sup>.



**Figura 4.** Immagine RM pesata in T1 dell'encefalo di un bassotto di un anno che mostra un marcato idrocefalo ex vacuo. In questo caso l'idrocefalo non è di tipo ostruttivo ma è l'esito dell'atrofia del parenchima cerebrale dovuta a una malattia degenerativa (sospetta neuropilofuscinosi ceroidale).



L'idrocefalo è una dilatazione completa o parziale del sistema ventricolare cerebrale dovuto ad uno squilibrio tra produzione, flusso e riassorbimento del liquor, tale da alterarne la normale circolazione<sup>8</sup>. L'idrocefalo congenito può associarsi a numerose altre malformazioni quali l'oloprosencefalia, la displasia occipitale, la mielodisplasia, la spina bifida, l'idromielia, le anomalie cranio-facciali. L'idrocefalo congenito è considerato un idrocefalo ostruttivo in quanto è conseguente ad un ostacolo del flusso liquorale<sup>7</sup>.

La conferma del sospetto diagnostico di idrocefalo congenito è relativamente semplice e si può ottenere tramite un'indagine ecografica, effettuata a livello della finestra acustica permessa (nel cucciolo) dalla pervietà delle fontanelle, oppure utilizzando procedure di diagnostica per immagini avanzate, quali la Tomografia Computerizzata (TC) o la RMN<sup>7</sup>.

**Le malattie metaboliche più frequentemente associate alle crisi epilettiche sono l'ipoglicemia, l'ipocalcemia e l'encefalopatia epatica.**

### M – Malattie Metaboliche

Molte malattie metaboliche, causando una perturbazione nel funzionamento dei neuroni corticali, possono rendersi responsabili di crisi epilettiche, denominate fino ad un recente passato "crisi reattive" in quanto sviluppatosi in assenza di una vera e propria lesione strutturale<sup>9</sup>. In questa categoria rientrano anche le crisi convulsive dovute all'ingestione di tossici, quali la *metaldeide*, gli *organofosfati*, la *stricnina*. In questi casi però ci si trova più spesso di fronte ad uno status epilepticus piuttosto che ad una epilessia vera e propria.

Le situazioni dimetaboliche più frequentemente associate alle crisi epilettiche sono l'*ipoglicemia*, l'*ipocalcemia* e l'*encefalopatia epatica*<sup>9</sup>.

Si definisce *ipoglicemia* una concentrazione di glucosio nel sangue inferiore a 60 mg/dl. Nel cane, la causa più frequente di convulsioni legate ad uno stato ipoglicemico è l'*insulinoma*, ovvero la neoplasia delle cellule  $\beta$  del pancreas endocrino. Queste neoplasie si presentano tipicamente in soggetti di mezza età o anziani<sup>10,11</sup>.



#### Video 3 -

Crisi convulsiva in un cane con severa ipocalcemia secondaria ad insufficienza

renale

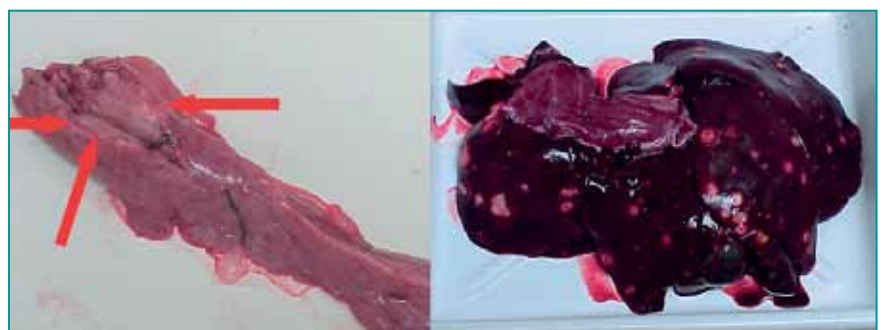
<http://youtu.be/HeKSCE8GeJU>

L'ipoglicemia iatrogena è un problema relativamente comune in medicina veterinaria che può instaurarsi nei soggetti diabetici in terapia con quantità eccessive di insulina.

I cani affetti da forme croniche d'ipoglicemia sviluppano una certa tolleranza a tassi glicemici anche molto contenuti (25-30 mg/dl). Oltre alle convulsioni, i segni clinici della carenza di glucosio nel sistema nervoso centrale sono rappresentati da minor vitalità, disorientamento, collassi, debolezza generalizzata, barcollamenti e incoordinazione, comportamenti bizzarri, fino allo stupor e al coma<sup>11</sup>.

La conferma del sospetto clinico di insulinoma si ha quando si documentano l'ipoglicemia e la concomitante iperinsulinemia (concentrazioni sieriche di insulina superiori a 20  $\mu$ U/ml); l'identificazione di una massa pancreatica per mezzo della diagnostica per immagini contribuisce a rafforzare il sospetto. La diagnosi definitiva di insulinoma è data dall'esame istologico e dalle colorazioni immunoistochimiche della massa pancreatica<sup>10</sup>.

L'*encefalopatia epatica (EE)* è una sindrome neurologica dovuta all'incapacità del fegato di detossificare sostanze di derivazione gastroenterica che, riversate nella circolazione sistemica, sono in grado di passare la barriera ematoencefalica e causare una disfunzione del prosencefalo<sup>12</sup>. Nei nostri animali, i maggiori responsabili di encefalopatia epatica sono gli *shunt portosistemici* dove, per condizioni congenite o acquisite, esiste un by-pass del fegato da parte del sangue della circolazione portale che si rende alla circolazione sistemica saltando il filtro epatico. Gli *shunt portosistemici congeniti* sono più frequentemente rappresentati da vasi singoli che forniscono una comunicazione diretta tra il sistema portale e la circolazione sistemica venosa, di norma la vena cava caudale o la vena azigos, bypassando il fegato. Le insufficienze croniche del fegato legate a gravi fenomeni degenerativi, come ad esempio le fibrosi e le cirrosi epatiche, o neoplastici, possono rendersi responsabili di quadri di encefalopatia epatica, spesso associata alla formazione di *shunt portosistemici acquisiti multipli*<sup>12</sup>.



**Figura 5.** A sinistra: pancreas di cane affetto da insulinoma (freccie rosse). A destra: quadro anatomopatologico macroscopico di fegato di cane con metastasi di insulinoma. Immagini: prof. G. Bettini – Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie, Università di Bologna.

Le convulsioni, pur possibili in corso di EE, non sono tra i segni clinici di più frequente riscontro. L'encefalopatia epatica si manifesta con una sintomatologia neurologica quanto mai variabile in termini di severità, ma sempre ascrivibile ad una disfunzione del prosencefalo. Ai segni neurologici, che possono anche essere fluttuanti nel tempo, si accompagnano di norma dei segni aspecifici o prettamente gastroenterici.



**Video 4** - <http://youtu.be/C6yaRnzs020>  
Esame neurologico di un cane Cairn terrier, femmina di 4 mesi, affetto da Encefalopatia Epatica dovuta alla presenza di microdisplasia vascolare. Da notare i tipici segni di una alterazione prosencefalica: da notare lo stato mentale depresso, il profondo disorientamento, la compulsione,

l'ambio, i deficit bilaterali delle reazioni posturali e propriocettive, della reazione al gesto di minaccia, e del test del batuffolo di cotone.



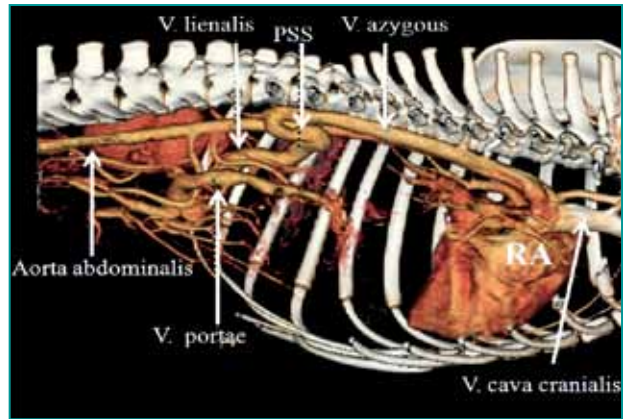
**Figura 6.** Fegato di cane affetto da cirrosi epatica. Nel riquadro in alto a sinistra, fegato normale di cane. Immagini: prof. G. Bettini – Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie, Università di Bologna.

Negli shunt portosistemici acquisiti, un segno tipico è rappresentato dall'ascite, dovuta allo stato di ipertensione del circolo portale<sup>12</sup>.

La diagnosi di encefalopatia epatica si basa sul riscontro dell'alterazione dei parametri ematici di funzionalità epatica, in particolare l'aumento delle concentrazioni di ammoniaca e degli acidi biliari, l'ipoalbuminemia e l'ipocolesterolemia. L'ecografia è in grado di dimostrare sia la presenza di alterazioni del parenchima epatico alla base di situazioni di shunt acquisiti, che di vasi anomali, come nel caso delle forme congenite<sup>13</sup>.

L'angio-TC e la angio-RM attualmente rappresentano il gold standard in medicina veterinaria per la diagnosi di PSS, permettendo anche di ottenere informazioni utili per l'eventuale pianificazione di un intervento chirurgico<sup>14,15</sup>.

L'ipocalcemia consegue a diverse situazioni patologiche, tra le quali è opportuno segnalare soprattutto l'ipopa-



**Figura 7.** Volume Rendering da angio-TC multidetettore toraco-addominale (vista laterale destra) in un cane con shunt porto sistemico congenito (PSS) tra la vena splenica (v. lienalis) e la vena azygos destra. RA, atrio destro. Cortesia dr.ssa G. Bertolini – Radiologia Diagnostica e Interventistica, Clinica Veterinaria Privata San Marco – Padova.

ratiroidismo primario e nutrizionale, l'eclampsia puerperale, l'insufficienza renale e le pancreatiti. La condizione ipocalcémica si manifesta soprattutto con una sintomatologia crampiforme e con rigidità muscolare, associata a irrequietezza, aggressività e nervosismo. Nei casi più gravi l'ipocalcemia può rendersi responsabile di vere e proprie crisi epilettiche. La diagnosi si basa sulla determinazione della concentrazione del calcio ionizzato a livello ematico<sup>16</sup>.

**L'Epilessia Idiopatica è di gran lunga la causa più frequente di convulsioni nel cane. Nell'impossibilità di una conferma genetica, la diagnosi di epilessia idiopatica è una diagnosi per esclusione.**

### I – Malattie idiopatiche

L'*Epilessia Idiopatica* (EI; definita anche epilessia primaria o genetica), è di gran lunga la causa più frequente di convulsioni nel cane<sup>17</sup>. In un recente lavoro retrospettivo, Ekenstedt e Oberbauer identificano 20 razze di cani in cui viene dimostrata una componente ereditaria sulla base dello studio dei pedigree, anche se per diverse altre razze è più che robusto il sospetto di una componente genetica alla base della malattia<sup>18</sup>. Attualmente, nel cane è stata documentata solo una mutazione genetica responsabile di EI nel Lagotto Romagnolo<sup>19</sup> mentre nove mutazioni sono state scoperte come responsabili di epilessie metaboliche, tra cui quella responsabile della malattia di Lafora nel Bassotto<sup>18</sup>.

Nell'impossibilità di una conferma genetica, la diagnosi di epilessia idiopatica rimane una *diagnosi per esclusione*, dove la malattia si presenta con caratteristiche cliniche ben precise, i cui punti chiave si riassumono *nell'età di insorgenza*, nella *normalità del periodo interictale* e nell'*as-*

senza di reperti all'esame fisico e neurologico<sup>20</sup>. Nel tempo, alcuni "dogmi" relativi all'EI sono stati messi in seria discussione: tra questi, la tipologia delle crisi epilettiche, che può essere diversa nelle diverse razze e non più, come si riteneva in passato, caratterizzata da crisi tonico-cloniche generalizzate<sup>17,21</sup>. Nell'EI, anche tutte le tappe del procedimento diagnostico (esami del sangue, diagnostica per immagini avanzata) devono risultare nella norma, eccetto che per quelle modificazioni indotte dalle crisi stesse<sup>20</sup>.

L'EI ha un'età di insorgenza della prima crisi in un periodo compreso tra i sei mesi e i sei anni (con un picco tra il primo e il terzo anno)<sup>22,23,24,25</sup>. Con l'eccezione dell'epilessia giovanile descritta nel Lagotto, il soggetto affetto da EI è un animale che, al di là delle crisi, è perfettamente normale. Il proprietario descriverà il *periodo interictale*, inteso come quel periodo compreso tra una crisi e la successiva, come assolutamente normale, così come privo di deficit sarà l'esame neurologico. Questo non esime il medico veterinario dal proporre ed effettuare un adeguato protocollo diagnostico che, partendo da una valutazione ematobiochimica completa, comprenda anche un esame di Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) e, eventualmente, l'esame del liquido cerebrospinale. Tutte queste indagini, eccetto che per le alterazioni indotte direttamente dalle crisi (come l'iperintensità a livello dei lobi piriformi osservate in RMN) devono risultare normali.

Alla diagnosi di EI consegue l'impostazione di una terapia sintomatica, che di norma si protrae per tutta la vita. I cani affetti da EI hanno un rischio di morte prematura aumentato rispetto alla popolazione generale. Tra gli elementi chiave, sono da citare l'età di insorgenza della prima crisi, la frequenza delle crisi epilettiche e il loro controllo<sup>26,27,28</sup>.

### N – Malattie Neoplastiche

Le neoplasie sono una delle cause più frequenti di crisi epilettiche nel cane e pertanto, sebbene l'età mediana degli animali affetti sia di circa 9 anni, devono essere tenute in gran conto dal veterinario non solo in presenza di un animale anziano, ma di fronte a qualsiasi soggetto adulto<sup>29,30,31,32</sup>. La prevalenza delle crisi epilettiche in cani affetti da neoplasie intracraniche varia nei diversi studi dal 45%<sup>29</sup> al 73%<sup>33</sup>. Le neoplasie intracraniche causano segni clinici principalmente attraverso due meccanismi: l'effetto massa e la conseguente compressione con aumento della pressione intracranica (dovuti alla neoplasia stessa e all'edema circostante) e l'infiltrazione o la distruzione del tessuto sano da parte della neoplasia.

Le neoplasie del prosencefalo rappresentano la maggioranza delle neoplasie intracraniche e sono responsabili di una sintomatologia spesso non riconosciuta

nelle sue prime fasi dal proprietario. Le crisi epilettiche sono il sintomo di esordio più frequentemente riportato in animali affetti da neoplasie intracraniche; secondariamente, sono lamentati i classici segni di disfunzione prosencefalica, tra cui si segnalano il disorientamento, la compulsione, la perdita delle funzioni cognitive<sup>31,32,33</sup>.



**Video 5** - <http://youtu.be/xnls4CLDqHI>

Esame neurologico di un cane Boxer, maschio di 9 anni, affetto da una lesione occupante spazio prosencefalica. Il cane negli ultimi tre mesi aveva manifestato diverse crisi epilettiche. Da notare il profondo ottundimento dello stato mentale, il drammatico disorientamento, la compulsione,

l'antropulsione, i deficit delle reazioni posturali e propriocettive e della reazione al gesto di minaccia. L'esame neurologico mostra i segni di una lesione prosencefalica i cui segni sono esacerbati dagli effetti di un probabile aumento della pressione intracranica. Va sottolineato infatti che molte lesioni neoplastiche prosencefaliche decorrono con una sintomatologia decisamente più lieve di quella mostrata nel video.

Non va dimenticato che spesso le neoplasie possono causare, almeno inizialmente, crisi epilettiche in assenza di altri deficit neurologici interictali. Questo è particolarmente vero se la neoplasia si sviluppa in aree prosencefaliche cosiddette quiescenti: neoplasie dei lobi olfattori o dei lobi frontali decorrono spesso con crisi epilettiche e nessun altro segno neurologico interictale<sup>17,34,35</sup>.

**Le neoplasie sono una delle cause più frequenti di crisi epilettiche nel cane e, pertanto, devono essere tenute in gran conto non solo in presenza di un animale anziano, ma di fronte a qualsiasi soggetto adulto.**

Diverse sono le modalità di classificazione delle neoplasie: in queste note ci si limita ad accennare a quelle di maggiore utilità nella pratica clinica. Le neoplasie intracraniche possono essere distinte in due categorie: le *neoplasie primarie del SN* e le *neoplasie secondarie* (queste ultime ulteriormente divise in metastatiche e da estensione diretta). Ulteriori categorizzazioni di utilità clinica sono quelle che dividono le neoplasie in *extraassiali* (cioè originanti all'esterno del nevrasso) e *intraassiali* (cioè originanti all'interno del nevrasso).

Per importanza, le neoplasie primarie sono quelle che rivestono un ruolo di maggior rilievo. Le neoplasie primarie più frequentemente riportate sono i *meningiomi* e le neoplasie gliali<sup>31</sup>. I *meningiomi* sono neoplasie extraassiali che, seppur con diversi gradi di malignità, crescen-



do tendono a comprimere i tessuti circostanti. Per la loro origine mesenchimale, i meningiomi derivano dai tessuti di rivestimento del SNC e, spesso, si trovano a contatto con la teca ossea. Appare evidente che, in dipendenza anche delle dimensioni e della localizzazione, queste neoplasie sono più facilmente asportabili con un intervento chirurgico.

Le **neoplasie gliali** sono neoplasie di origine neuroepiteliale che prendono nomi diversi in base alla tipologia cellulare dalla quale originano. Si distinguono pertanto astrocitomi, oligodendrogliomi, ependimomi, neoplasie dei plessi corioidei. Le neoplasie gliali di più frequente riscontro sono gli astrocitomi e gli oligodendrogliomi. Una caratteristica comune a queste neoplasie è il fatto di essere masse singole ad origine intraassiale. Questa caratteristica, unitamente alle loro modalità di crescita per infiltrazione e sovrappiombamento dei tessuti circostanti, le rende difficilmente asportabili con successo. Le neoplasie gliali sono di più frequente riscontro nelle razze brachicefale.

Le **neoplasie secondarie** sono rappresentate soprattutto dalle metastasi ematogene di carcinomi mammari o polmonari, melanomi ed emangiosarcomi. Le neoplasie che invadono il SN per estensione diretta sono soprattutto osteo- e condrosarcomi ossei, tumori ipofisari oppure carcinomi delle cavità nasali<sup>3</sup>.

Il sospetto clinico di neoplasia intracranica dovrebbe sempre essere confermato o escluso da un esame di diagnostica per immagini avanzata (TC o, meglio, RMN).



**Figura 8.** A: Gatto: immagine TC di una lesione occupante spazio extraassiale (meningioma) del lobo parietale sinistro di sinistra; B: Cane: immagine RM T2 pesata di una lesione occupante spazio intraassiale (glioma) del lobo frontale destro.

## D – Malattie Degenerative

Le malattie degenerative del SNC che possono causare convulsioni sono soprattutto le rare malattie da accumulo e le acidurie organiche che, trasmesse per via ereditaria, si manifestano in soggetti giovani e sono caratterizzate da una sintomatologia diffusa a carico del SN e da un decorso più o meno velocemente progressivo. La diagnosi, confermata al tavolo anatomopatologico,

si compie sui dati di segnalamento e anamnestici e, eventualmente, su test genetici se disponibili<sup>3</sup>.

**L'obiettivo della terapia dell'epilessia idiopatica consiste nella riduzione della frequenza e dell'intensità delle crisi epilettiche, e non nella loro scomparsa.**

## TERAPIA DELLE CRISI CONVULSIVE

**Generalità e obiettivi** - La terapia dell'epilessia idiopatica rappresenta al pari una sfida ed una opportunità per il medico veterinario. Una sfida perché si tratta di una terapia che deve essere protratta, nella stragrande maggioranza dei casi, per tutta la vita dell'animale, con possibili rilevanti effetti collaterali e con possibilità di successo terapeutico non sempre garantite. Contemporaneamente, il trattamento di un animale affetto da epilessia idiopatica è un'evenienza che può essere gestita con successo senza la necessità di un particolare strumentario specialistico e offre al veterinario l'opportunità di qualificarsi adeguatamente presso il proprietario.

**L'obiettivo della terapia** consiste nella **riduzione della frequenza e dell'intensità delle crisi epilettiche**, e non nella loro scomparsa. Questo obiettivo deve essere comunicato con estrema chiarezza al proprietario fin dall'inizio del trattamento, in quanto una sua normale aspettativa è la totale scomparsa degli attacchi epilettici. Tale aspettativa purtroppo non

può quasi mai essere premiata, e questo ingenera nel proprietario un senso di sfiducia non solo nei confronti della prognosi per il proprio animale, ma anche del veterinario curante, che ai suoi occhi non sta operando adeguatamente. È quindi fondamentale chiarire fin dal principio al proprietario le reali possibilità terapeutiche. La maggior parte degli insuccessi terapeutici deriva dalla scarsa (o non adeguata) comunicazione tra veterinario e proprietario, che porta spesso quest'ultimo ad agire senza con-

sultarsi e produrre, a volte, conseguenze drammatiche per la salute dell'animale. Ancora troppo frequenti sono i casi di proprietari di animali epilettici che decidono in completa autonomia di sospendere la terapia anticonvulsivante, con effetti che possono rivelarsi devastanti per il paziente.

**Quando iniziare la terapia antiepilettica?** - Nell'epilessia idiopatica, in termini generali, si era soliti af-

fermare che prima si inizia il trattamento anticonvulsivante e meglio è. Ancor oggi questa affermazione non è supportata da nessuna significatività statistica e, di fatto, non è possibile produrre regole di valenza generale su tempi e modalità di intervento in quanto l'epilessia si manifesta con un ampio ventaglio di corredi fenotipici, molto variabili tra loro in termini di aggressività della malattia e risposta alla terapia<sup>36</sup>.

Di norma, le linee guida generali per la terapia dell'EI prevedono l'inizio del trattamento antiepilettico dopo che si è confermata la ricorrenza delle crisi e, naturalmente, dopo che il protocollo diagnostico ha escluso altre cause di convulsioni. Esiste una concordanza tra gli autori nell'identificare una frequenza di due crisi per semestre come soglia per l'inizio del trattamento, che è invece immediato in un soggetto che esordisce con cluster di crisi o con uno "status epilepticus"<sup>36,37</sup>.

**Scelta e requisiti del farmaco** - In linea generale, al farmaco anticonvulsivante è richiesta la capacità di bloccare le crisi epilettiche del paziente in oggetto, con effetti collaterali minimi o quantomeno accettabili. Al di là della circolarità quasi tautologica di questa affermazione, il farmaco dovrebbe essere in grado di bloccare gli eventi depolarizzanti dei neuroni cerebrali. La terapia dell'epilessia idiopatica è infatti una *terapia sintomatica*, in quanto non è possibile agire sulla causa delle crisi epilettiche.

Il "farmaco ideale" dovrebbe essere:

- in grado di penetrare la barriera ematoencefalica velocemente e in quantità adeguate,
- capace di prevenire e/o neutralizzare gli eventi depolarizzanti parossistici cerebrali,
- facilmente somministrabile; non più di due volte nell'arco della giornata,
- privo di effetti collaterali rilevanti nel breve e nel lungo periodo,
- privo di tossicità acuta e, soprattutto, cronica,
- poco costoso.

Tradizionalmente si è sempre suggerito di iniziare il trattamento preferendo la monoterapia alla combinazione di farmaci. Attualmente non esiste un rigido criterio a cui attenersi e ciò che guida la scelta di eventuali combinazioni è il binomio rappresentato dal buon controllo delle crisi unito alla tollerabilità del farmaco per quello specifico paziente<sup>37</sup>. In linea generale, il trattamento di un soggetto che non sia mai stato sottoposto a terapia incomincia ai dosaggi più bassi

raccomandati. La terapia di cani che si presentano con cluster di crisi o crisi molto aggressive, può richiedere un esordio con dosi elevate (a volte una c.d. "dose da carico") ed un successivo aggiustamento della terapia.

**La maggior parte degli insuccessi terapeutici deriva dalla scarsa (o non adeguata) comunicazione tra veterinario e proprietario, che porta spesso quest'ultimo ad agire senza consultarsi e produce, a volte, conseguenze drammatiche per la salute dell'animale.**

Un criterio che deve essere debitamente tenuto presente è quello del "*risparmio dei farmaci*". Il medico veterinario sa che la terapia antiepilettica deve spesso essere mantenuta per tutta la vita del soggetto e che questa tende ad essere meno efficace nel tempo, sia per una migliore acquisita capacità dell'organismo di smaltire i farmaci che per una intrinseca maggior refrattarietà della malattia nel tempo. Queste considerazioni devono condurre il medico veterinario ad essere estremamente cauto nel "bruciarsi" le poche possibilità terapeutiche di cui dispone, ben sapendo che queste devono bastare per diversi anni. Ne consegue che prima di abbandonare un farmaco perché ritenuto "non efficace" si dovrebbe avere agito in modo estremamente rigoroso e consequenziale, verificando fino in fondo le possibilità terapeutiche di quel determinato principio attivo, rispettando dosaggi e modalità di somministrazione.

## FARMACI ANTICONVULSIVANTI

In **tabella 2** sono elencati i farmaci antiepilettici (FAE) divisi per generazioni in dipendenza della data di immissione sul mercato. I farmaci riportati, con l'unica eccezione dell'imepitoina, sono molecole pensate per il trattamento dell'epilessia nell'uomo e, in alcuni casi, successivamente traslate alla medicina veterinaria. In grassetto azzurro sono riportati i farmaci più comu-

**Tabella 2. Farmaci antiepilettici categorizzati in base alla generazione (anno di immissione sul mercato) (modificato da De Risio, 2014)**

| VECCHIA GENERAZIONE                                                                                                                       | NUOVA GENERAZIONE                                                                                                                                                                               |                                        |                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                           | Prima generazione (1957-1988)                                                                                                                                                                   | Seconda generazione (1989 - 2007)      | Terza generazione (2008- 2009)                                                                                                                                               |
| <b>Bromuro Fenobarbitale</b><br><b>Benzodiazepine</b><br><b>Primidone</b><br><b>Fenitoina</b><br><b>Carbamazepina</b><br><b>Valproato</b> | <b>Felbamato</b><br><b>Gabapentin</b><br><b>Zonisamide</b><br><b>Levetiracetam</b><br><b>Pregabalin</b><br><b>Topiramato</b><br><b>Lamotrigina</b><br><b>Oxcarbazepina</b><br><b>Vigabatrin</b> | <b>Lacosamide</b><br><b>Rufinamide</b> | <b>Imepitoina</b><br><b>Brivaracetam</b><br><b>Fluorofelbamato</b><br><b>Tiagabina</b><br><b>Losigamone</b><br><b>Retigabina</b><br><b>Remacemide</b><br><b>Seletracetam</b> |



nemente usati nella pratica clinica veterinaria e in grassetto nero quelli per i quali esistono lavori scientifici sulle proprietà farmacologiche o cliniche. Gli altri farmaci riportati in tabella sono molecole non impiegate nel cane per aspetti farmacocinetici o di tossicità che li rendono inadatti. Infine, per molte molecole di nuova generazione, non esistono ancora studi sul cane.

I due farmaci ancor oggi più comunemente usati nel trattamento dell'EI del cane appartengono alla prima generazione: il *Fenobarbitale (PB)*, barbiturico descritto per la prima volta nel 1912<sup>38</sup>, e il *Bromuro (Br)*, introdotto per la prima volta nel 1857. Per decenni il fenobarbitale è stato il farmaco di prima scelta nella terapia dell'EI del cane, affiancato dal Br in quei casi in cui la risposta non era ottimale o in presenza di pazienti epatopatici.

Tra i farmaci di vecchia generazione vanno annoverate le *benzodiazepine*, ed in particolare il *diazepam* che, pur avendo ottime proprietà anticonvulsivanti, non è però utilizzato nella terapia a lungo termine delle crisi del cane, per via del brevissimo tempo di emivita (circa 2,5 ore) e per la rapida assuefazione che produce<sup>39</sup>.

Tra i farmaci di nuova generazione, i più conosciuti in medicina veterinaria sono lo *Zonisamide* e il *Levetiracetam*. Questi farmaci, così come più raramente il *Felbamato*, il *Topiramato*, il *Gabapentin* e il *Pregabalin*, sono stati di norma affiancati al PB e al Br nelle epilessie non responsive, sia in caso di reale refrattarietà ma anche in soggetti ormai da anni in terapia anticonvulsivante. È opinione di chi scrive che sia sempre opportuno l'intervento di un neurologo specialista per guidare la scelta della combinazione terapeutica più opportuna. Modestissima è invece la documentazione sull'impiego di questi farmaci come primo trattamento in monoterapia.

Infine, l'*imepitoina* è una molecola di recentissima introduzione (2013), pensata specificatamente per il cane con l'ambizioso obiettivo di sostituire il fenobarbitale come farmaco di prima scelta nel trattamento dell'EI del cane<sup>40,41</sup>.

Nel tempo, ha assunto sempre più significato tra i proprietari il concetto di qualità di vita dell'animale, garantito non solo dal buon controllo delle crisi epilettiche, ma anche dalla modestia degli effetti collaterali indotti dalla terapia. Sulla crescente importanza di questo secondo aspetto si stanno modificando gli orientamenti terapeutici di veterinari e proprietari.

Di seguito verranno brevemente discusse le caratteristiche delle principali molecole attualmente impiegate nel trattamento dell'epilessia del cane, rimandando a

testi specifici per una trattazione più ampia delle loro caratteristiche farmacologiche e di impiego clinico.

**Fenobarbitale** - Il fenobarbitale appartiene alla classe dei barbiturici ed è da più di cento anni in prima linea nel trattamento dell'epilessia nell'uomo e in molti animali domestici. Il meccanismo di azione del PB è ben conosciuto e si traduce in un effetto iperpolarizzante per la membrana del neurone, ottenuto attraverso diversi meccanismi: il fenobarbitale facilita l'effetto inibitorio diretto dell'acido gammaaminobutirrico (GABA) agendo sullo stesso complesso recettoriale che apre i canali per il cloro e ha inoltre un effetto inibente sull'attività del glutammato e sui flussi transmembrani di calcio<sup>42</sup>.

Il fenobarbitale è un farmaco liposolubile che è ben assorbito dopo somministrazione orale, raggiungendo un picco ematico 4-6 ore dopo l'assunzione<sup>43</sup>, circola parzialmente legato alle proteine plasmatiche (circa 45%) ed è sostanzialmente metabolizzato nel fegato<sup>44</sup>. Un terzo della quota è eliminata immodificata attraverso il rene<sup>43</sup>. Il fenobarbitale ha una straordinaria capacità di indurre la produzione degli enzimi epatici preposti al suo catabolismo, per cui nel tempo, a parità di dose assunta quotidianamente, i livelli plasmatici del farmaco tendono a diminuire e, di conseguenza, la sua efficacia terapeutica a ridursi<sup>45</sup>.

Il fenobarbitale ha un tempo di emivita plasmatica abbastanza variabile tra soggetti, compreso comunque nel cane in un intervallo tra 40 e 90 ore. Lo "steady state" viene raggiunto dopo 10-15 giorni dall'inizio del trattamento<sup>43,46</sup>.

Il dosaggio con cui viene iniziato il trattamento terapeutico nel cane è di norma di 2,5 mg/kg somministrato per os ogni dodici ore. Questo dosaggio è generalmente sufficiente per un buon controllo delle crisi nella maggior parte dei casi, almeno per il primo anno della terapia. Il proprietario deve essere avvertito della possibile minor efficacia del farmaco nel tempo legata all'induzione degli enzimi epatici, cui si ovvia con un aggiustamento del dosaggio nel tempo (vedi in seguito). La somministrazione cronica di fenobarbitale produce effetti collaterali che generalmente sono ben tollerati dai pazienti se la fenobarbitalemia si mantiene negli intervalli indicati (20-35 µg/ml). I più comuni effetti collaterali "cronici" associati alla somministrazione del fenobarbitale sono rappresentati da un *aumento dell'appetito* (polifagia) e dal conseguente aumento di peso del cane, dalla *poliuria* e dalla *polidipsia*<sup>46,47</sup>. Nelle prime settimane di terapia, se il dosaggio iniziale è elevato, si può notare sedazione, tendenzialmente reversibile, che scompare alcune settimane dopo l'inizio del trattamento. Se l'animale è particolarmente sedato, è possibile che a questa si associ anche atassia. In qualche raro caso è stata

**Il fenobarbitale è un barbiturico che da più di cento anni è in prima linea nel trattamento dell'epilessia nell'uomo e in molti animali domestici.**

documentata invece una ipereccitazione e inquietudine paradossale<sup>48,49</sup>. Il fenobarbitale è tossico in animali che siano portatori di epatopatie e siano sottoposti ai normali dosaggi terapeutici o in animali che assumono fenobarbitale in quantità eccessiva. I segni clinici di tossicità epatica includono l'anoressia, l'atassia, la sedazione, l'ittero e l'ascite<sup>50,51</sup>. Di norma, per livelli plasmatici al di sotto dei 35 µg/ml, non si osservano segni di epatopatia significativi in animali sani. Quanto appena riportato giustifica un controllo della funzionalità epatica che prevede l'esecuzione di esami ematobiochimici con frequenza semestrale. Dal momento che il fenobarbitale attiva gli enzimi epatici, il controllo non deve prevedere solo la valutazione di ALP e ALT, che saranno ovviamente più elevate senza che questo significhi un segnale di epatopatia, quanto quella di  $\gamma$ GT, acidi biliari pre e post prandiali e albuminemia<sup>52</sup>.

**Bromuro (Br)** - Il Bromuro (di potassio o di sodio) è un sale inorganico con proprietà anticonvulsivanti conosciute fin dalla metà del diciannovesimo secolo, utilizzato con successo e poi abbandonato nel trattamento dell'epilessia nell'uomo per via dei suoi effetti collaterali fortemente inibenti la libido e il desiderio sessuale. Sebbene la prima descrizione nel cane di trattamento con il Bromuro risalga al 1907<sup>53</sup>, questo farmaco è stato rivalutato solo nella prima metà degli anni ottanta come potenziale farmaco da associare al fenobarbitale nelle cosiddette "epilessie refrattarie"<sup>54</sup>. Il suo impiego terapeutico è stato coronato da notevole successo e, da allora il bromuro, sotto forma di sale di potassio o di sodio, è frequentemente impiegato sia come farmaco da associare al fenobarbitale, che in monoterapia<sup>42,55</sup>.

Il bromuro si presenta come un sale inorganico che viene bene assorbito dopo somministrazione orale, circola non legato alle proteine ed è pertanto in grado di attraversare facilmente le membrane. È escreto immodificato per via renale e non coinvolge nessun passaggio metabolico attraverso il fegato<sup>56</sup>. Il meccanismo di azione non è ancora completamente svelato: si ipotizza che il KBr abbia un effetto iperpolarizzante sulla membrana postsinaptica attraverso una azione sui canali del cloro<sup>57,58</sup>.

Il bromuro ha un tempo di emivita molto lungo (circa 28 giorni) e pertanto lo "steady state" viene raggiunto non prima di 2,5-3 mesi di terapia<sup>57,59,60,61</sup>. Questo lungo periodo prima di raggiungere l'efficacia piena può rappresentare uno svantaggio quando il KBr viene scelto come monoterapia.

Il dosaggio terapeutico iniziale è compreso tra i 20 e i 30 mg/kg di Bromuro di Potassio die, anche se alcuni protocolli iniziano con 40 mg/kg die divisi in due somministrazioni<sup>62</sup>. La finalità è quella di ottenere un

livello di bromuro plasmatico compreso tra 1 e 2 mg/ml se usato in associazione con il fenobarbitale, e tra 2 e 3 mg/ml se usato in monoterapia<sup>62</sup>.

Per favorire una azione più immediata, il bromuro di potassio può essere somministrato come "loading dose" (dose da carico). Esistono diversi protocolli, tra i quali quello di fornire una dose di 400 (fino a 600) mg/kg di KBr suddivisa in diverse somministrazioni nell'arco di 48 ore per via orale<sup>58</sup> o rettale<sup>42</sup>.

L'assunzione e l'eliminazione del Bromuro può essere modificata dalla dieta: diete ad alto contenuto in cloro aumentano la velocità di escrezione del bromuro, riducendone di conseguenza i livelli plasmatici con possibili ricadute sull'efficacia della terapia<sup>63</sup>. In letteratura sono segnalati effetti collaterali lievi-moderati, che comprendono atassia e sedazione dose-dipendenti, rash cutanei pruriginosi, vomito, polifagia, poliuria e polidipsia<sup>49,57,58,64,65</sup>. La pancreatite acuta è considerata da alcuni autori come una possibile sporadica complicanza associata alla somministrazione di Br<sup>54,57,66,67</sup>.

Il bromuro non altera i valori del profilo biochimico, se non per dei valori di Cloremia artificialmente elevati, in quanto la maggior parte degli strumenti non differenzia nella lettura gli ioni cloro da quelli bromo e, pertanto, li somma<sup>62</sup>.

**L'Imepitoina è una molecola sviluppata specificatamente per il cane e recentemente distribuita sul mercato Europeo del farmaco veterinario.**

**Imepitoina** - L'imepitoina è una molecola recentemente distribuita sul mercato Europeo del farmaco veterinario con l'obiettivo di diventare il farmaco di prima scelta nella terapia dell'EI del cane. Il suo meccanismo di azione è di tipo classico: l'imepitoina principalmente potenzia l'azione del GABA, legandosi al sito per le benzodiazepine del recettore GABA<sub>A</sub><sup>68,69</sup>. Una ulteriore azione antiepilettica è legata al blocco, con azione dose-dipendente, dei canali del Calcio voltaggio-dipendenti<sup>68</sup>.

L'imepitoina dopo somministrazione orale raggiunge rapidamente (dopo due ore) il picco di concentrazione plasmatica e presenta un tempo di emivita altrettanto breve (meno di due ore), permettendo una immediata azione terapeutica<sup>70</sup>. Le proprietà farmacodinamiche dell'imepitoina dimostrano un'azione più lunga rispetto al tempo di emivita, evitando così di dover procedere a somministrazioni troppo frequenti<sup>71</sup>. Il farmaco viene metabolizzato per ossidazione a livello epatico senza coinvolgere, diversamente dal fenobarbitale, gli enzimi epatici<sup>70,71</sup>. L'imepitoina non produce tolleranza

za e non sono segnalati fenomeni di astinenza alla sospensione del farmaco<sup>72,73</sup>.

Il dosaggio raccomandato è compreso tra i 10 e i 30 mg/kg somministrati per via orale ogni dodici ore<sup>40,70</sup>. Il margine di sicurezza del farmaco è estremamente ampio: somministrazioni di 150 mg/kg BID per sei mesi su cani sani non hanno comportato significativi effetti negativi<sup>72</sup>. Nell'impiego su campo in monoterapia, in uno studio comparato con il fenobarbitale, l'imepitoina ha dimostrato pari efficacia del PB e minori effetti collaterali<sup>40</sup>. Gli effetti collaterali includono polifagia, poliuria e polidipsia transitori, iperattività ed eccitazione, sonnolenza e vomito, e sono descritti come transitori e dose-dipendenti<sup>73,74</sup>. Dopo un anno di osservazioni personali, la raccomandazione di chi scrive è di partire con il dosaggio più basso e, in assenza di un buon controllo delle crisi e di effetti collaterali, aumentare il dosaggio anche del 100%.

**Levetiracetam** - Il Levetiracetam è una molecola di recente introduzione che possiede un meccanismo anticonvulsivante non ancora completamente conosciuto. Si ritiene che esplichi una azione modulatrice sul rilascio dei neurotrasmettitori, agendo su una specifica proteina (SV2A) delle vescicole a livello di terminale presinaptico<sup>75,76</sup>. Il Levetiracetam, in medicina umana, si è dimostrato uno dei farmaci anticonvulsivanti di nuova generazione più efficaci e meglio tollerati, risultando molto efficace nel trattamento delle epilessie refrattarie ad altri farmaci<sup>77</sup>.

Anche nel cane il farmaco è molto ben tollerato e privo di effetti collaterali rilevanti. Tuttavia i dati sull'efficacia clinica sono ancora molto limitati<sup>78,79,80,81</sup>. Nel cane il farmaco ha una emivita di circa 4 ore, anche se pare che la sua permanenza a livello cerebrale sia più prolungata<sup>82</sup>. Il metabolismo del Levetiracetam non coinvolge il fegato, in quanto è eliminato per oltre l'80% a livello renale<sup>83</sup>. La contemporanea somministrazione di fenobarbitale diminuisce l'emivita del farmaco, pur mantenendone livelli terapeutici<sup>80,84</sup>.

I protocolli terapeutici nel cane consigliano una dose di 20 mg/kg per os ogni 8h<sup>82</sup>. Recentemente è stata valutata la farmacocinetica di una preparazione a rilascio prolungato, con lo scopo di ridurre la frequenza di somministrazione, proponendo un dosaggio di 30 mg/kg ogni 12h<sup>85</sup>.

**Zonisamide** - È, tra le nuove molecole, una delle meglio conosciute in medicina veterinaria. Lo Zonisamide è commercializzato in USA e in Europa rispettivamente dal 2000 e dal 2005.

Il farmaco è ben assorbito ed ha un tempo di emivita di circa 15 ore, è metabolizzato a livello epatico<sup>86</sup>. I primi studi sembrano dimostrare l'efficacia dello Zonisamide nel trattamento dell'epilessia refrattaria al fenobarbitale. Il dosaggio iniziale consigliato è di 3-7 mg/kg BID,

incrementato a 7-10 mg/kg BID in cani che assumono PB<sup>86,87</sup>. Tra gli effetti collaterali, è stata osservata modesta sedazione, atassia e disoressia<sup>88</sup>. In due casi è stata segnalata una epatopatia acuta, verosimilmente di natura idiosincratca<sup>89,90</sup>. Nonostante lo Zonisamide abbia una frequenza di somministrazione più favorevole rispetto al levetiracetam, molti neurologi come terapia aggiuntiva al PB preferiscono il secondo per evitare un eccessivo impegno metabolico del fegato<sup>91</sup>.

**Il successo terapeutico si ottiene quando si ha una diminuzione di almeno il 50% della frequenza delle crisi epilettiche dopo una terapia con uno o due farmaci a dosaggi plasmatici adeguati.**

## MONITORAGGIO DELLA TERAPIA ANTICONVULSIVANTE

La terapia dell'epilessia idiopatica deve essere costantemente seguita dal medico veterinario ed eventualmente aggiustata alle nuove esigenze del paziente, pena l'insuccesso nella gestione delle crisi. Purtroppo, la mancata comprensione di questo principio fondamentale produce frequenti insuccessi terapeutici che esitano nelle più disparate conseguenze, dalla sostituzione del veterinario curante fino all'eutanasia dell'animale perché "non curabile". Non è certamente facile stabilire quando la terapia delle crisi convulsive può venire definita un successo. Variabili importanti sono rappresentate dalle differenti aspettative dei proprietari, dalla variabilità dell'aggressività dell'epilessia, dalla difficoltà a valutare l'intensità di una crisi. Attualmente, il concetto di *successo terapeutico* che raccoglie il maggior consenso è quello che prevede *una diminuzione di almeno il 50% della frequenza delle crisi epilettiche dopo una terapia con uno o due farmaci a dosaggi plasmatici adeguati*<sup>92</sup>. Questa definizione, non scevra da limitazioni, ha il pregio di essere di semplice comprensione e utilizzabile nella pratica quotidiana.

Non esistono regole dettagliate cui affidarsi per il monitoraggio della terapia. Il principale criterio guida è *il bilanciamento tra il buon controllo delle crisi epilettiche e gli effetti collaterali del/i farmaco/i impiegati*. In questo contesto, l'attività del veterinario è comparabile al lavoro di un sarto che, modulando la terapia, crea una sorta di "vestito" su misura per quello specifico paziente, in dipendenza dell'aggressività della malattia e/o della presenza di effetti collaterali che possono pregiudicare la qualità della vita dell'animale.

Per quei farmaci che lo richiedono, *il monitoraggio dei livelli sierici* permette di avere sempre un importante punto di riferimento, per guidare le scelte terapeutiche in rapporto alla situazione clinica. In base ai risultati ottenuti, è possibile decidere se incrementare i dosaggi o, al contrario, non insistere su farmaci inefficaci per



dosaggi ormai prossimi alla tossicità. Il monitoraggio e l'aggiustamento della terapia nel tempo sono indispensabili se il farmaco impiegato è il fenobarbitale, per la sua capacità di indurre l'attivazione degli enzimi microsomiali epatici con conseguente più rapida eliminazione. In questo contesto, il proprietario non si accorge che, a parità di dosaggio somministrato oralmente, i livelli plasmatici possono diminuire significativamente nel tempo, con minor controllo delle crisi epilettiche. Il dosaggio del livello sierico dovrebbe essere determinato in prima istanza quando il farmaco ha raggiunto il suo "steady-state" dopo l'inizio della terapia. Per il fenobarbitale significa 2-3 settimane dopo; per il bromuro di potassio circa 2-3 mesi dopo. Dopo la prima determinazione della *fenobarbitalemia* si consiglia l'effettuazione del dosaggio sierico su base semestrale oppure secondo necessità in presenza di crisi mal controllate e, infine, dopo tre settimane da ogni cambio di posologia<sup>52</sup>. In soggetti con un controllo problematico delle crisi, è opportuno effettuare un prelievo immediatamente prima dell'assunzione della dose (pre-pill) e un altro circa quattro ore dopo l'assunzione del farmaco (post-pill). In situazioni di controllo delle crisi molti autori ritengono sufficiente il dosaggio pre-pill<sup>52</sup>. Il sangue prelevato dovrebbe essere raccolto in provette prive di gel separatore, in grado di trattenere il farmaco, viziando così il risultato finale<sup>93</sup>.

Per animali che presentano un inadeguato controllo delle crisi e notevoli variazioni tra valori pre e post-pill, può essere indicata la ripartizione della dose giornaliera in tre somministrazioni anziché in due<sup>94</sup>. Appare inoltre chiaro che, se a dosaggi che ormai raggiungono il limite superiore dell'intervallo (oltre i 30-35 µg/ml) non si ha un adeguato controllo dell'attività epilettica, non ha senso continuare ad aumentare il dosaggio del fenobarbitale ma è senz'altro tempo di associare altri farmaci.

Molti farmaci di nuova generazione non producono induzione degli enzimi microsomiali epatici e pertanto non è necessaria la determinazione periodica dei livelli sierici per il monitoraggio della terapia; è questo il caso dell'imepitoina. In queste situazioni, gli aggiustamenti dei dosaggi si decidono sulla base del mancato controllo clinico dell'epilessia e della presenza/assenza di effetti collaterali rilevanti. La determinazione della bromuremia è invece da ritenersi appropriata, in considerazione delle forti oscillazioni nell'assorbimento del bromuro in dipendenza della dieta.

**Quando associare un altro farmaco?** – L'aggiunta di un secondo farmaco si prospetta ogni qualvolta non si riesca ad ottenere un buon controllo delle crisi epilettiche con una monoterapia a dosaggi adeguati o in presenza di effetti collaterali inaccettabili per il proprietario<sup>36</sup>. Ipotizzando che la maggior parte dei casi sia stata fino ad oggi

**L'aggiunta di un secondo farmaco si prospetta ogni qualvolta non si riesca ad ottenere un buon controllo delle crisi epilettiche con una monoterapia a dosaggi adeguati o in presenza di effetti collaterali inaccettabili per il proprietario.**

trattata con fenobarbitale, il farmaco da aggiungere è in molte istanze rappresentato dal bromuro, che possiede il pregio di non coinvolgere il metabolismo epatico. Una ulteriore possibile scelta è rappresentata dall'imepitoina o dal levetiracetam, anche se per quest'ultimo è necessario prevedere una somministrazione ogni otto ore. Vi sono diverse situazioni in cui l'associazione di due farmaci dovrebbe essere seriamente considerata fin dal principio del trattamento. Ad esempio, sebbene non sia documentato scientificamente, l'esperienza di numerosi neurologi concorda nel dire che i cani di grossa taglia con ricorrenza di crisi a cluster sono poco o nulla rispondenti alla terapia con fenobarbitale. In questi casi è opportuno anticipare la terapia combinata aggiungendo un secondo farmaco, quale il bromuro di potassio.

**Epilessia refrattaria** - Capovolgendo la definizione di successo terapeutico, per epilessia refrattaria (ER) si intende una forma di epilessia che non risponde ad una adeguata terapia: quando cioè *non si ottiene una diminuzione di almeno il 50% della frequenza delle crisi epilettiche dopo una terapia con uno o due farmaci a dosaggi plasmatici adeguati*.

I casi di ER rappresentano una vera e propria frustrazione e, purtroppo, spesso si concludono con l'eutanasia dell'animale perché, oltre alle difficoltà gestionali del proprietario, la qualità della vita del paziente è seriamente compromessa dalla gravità e frequenza delle crisi convulsive. Attualmente si pensa che alla base della refrattarietà dell'epilessia ci siano tre meccanismi<sup>95</sup>:

- L'ipotesi *farmaco-target (drug-target)*, per la quale si ipotizza che nel tessuto epilettogeno vi sia una ridotta sensibilità delle strutture bersaglio ai farmaci<sup>96,97,98</sup>;
- L'ipotesi dei *trasportatori multifarmaco (multidrug transporter)*, per la quale si ipotizza una clearance maggiore del normale dei farmaci antiepilettici, in virtù di una sovraespressione di proteine trasportatrici di farmaci (come ad esempio la glicoproteina-P)<sup>99,100,101,102,103</sup>;
- Modificazioni nelle proprietà dei network neuronali.

Queste ipotesi chiamano in causa soprattutto anomalie genetiche, supportate dall'osservazione di una predominanza di ER in alcune razze e dal fatto che spesso il paziente refrattario non risponde ad alcuna terapia fin dall'inizio<sup>95,96,104,105</sup>. Tra i fattori clinici di rischio, va senz'altro considerata la severità e la frequenza delle crisi, che possono alimentare un circolo vizioso, producendo nuovi foci epilettogeni che contribuiscono alla genesi di nuove crisi<sup>23,28,106,107</sup>.

Prima di definire un paziente refrattario, dovrebbe es-

sere riconsiderato l'intero protocollo diagnostico e terapeutico nel tentativo di rilevare errori diagnostici o nella gestione terapeutica. Sovente il motivo dell'insuccesso è da riferirsi ad un uso non corretto dei farmaci e ad una scarsa compliance tra veterinario e proprietario. Molto spesso il farmaco viene "bruciato" e sostituito senza che siano stati fatti i corretti tentativi per valutarne l'efficacia, in particolare nei confronti dell'aggiustamento del dosaggio e della durata della terapia. Questi casi dovrebbero sempre essere riferiti al neurologo specialista.

**Quando smettere la terapia?** - Smettere la terapia rappresenta sempre una scelta discretamente rischiosa. Questo perché molti cani possono riprendere l'attività convulsivante in modo devastante dopo la sospensione o anche solo la riduzione della terapia<sup>36</sup>. La terapia non dovrebbe essere discontinuata in pazienti in cui si sospetta un'epilessia su base genetica, in quanto regolarmente le crisi si

ripresentano. Nel caso del fenobarbitale, si può sviluppare una vera e propria dipendenza fisica dal farmaco e si possono avere delle crisi convulsive "da astinenza" quando il livello del farmaco viene ridotto eccessivamente. Nell'esperienza di chi scrive, la ripresa dell'attività convulsivante può essere drammatica e estremamente difficile da riprendere e mantenere sotto controllo.

Il candidato ideale per la sospensione della terapia deve essere esente da crisi da almeno un anno. Un possibile modo di procedere è il seguente: si effettua una riduzione del 25% del dosaggio giornaliero del farmaco e si osserva l'attività convulsivante nei sei mesi successivi, quindi si riduce la dose di un ulteriore 25% mantenendo dei periodi di osservazione di circa sei mesi tra le successive riduzioni. Se l'attività convulsivante riprende, è opportuno ritornare immediatamente ai livelli terapeutici iniziali<sup>36</sup>.

## PUNTI CHIAVE

- Nel cane, la maggior parte delle forme epilettiche è riconducibile all'Epilessia Idiopatica [EI] (primaria o genetica).
- Nell'impossibilità di una conferma genetica, la diagnosi di epilessia idiopatica è una diagnosi per esclusione, dove la malattia si presenta con caratteristiche cliniche ben precise i cui punti chiave si riassumono nell'età di insorgenza, nella normalità del periodo interictale e nell'assenza di reperti all'esame fisico e neurologico.
- Se la prima crisi epilettica si verifica in un soggetto che abbia meno di sei mesi o più di sei anni di età, è necessario valutare seriamente la possibilità che si tratti di una epilessia strutturale o metabolica.
- Le neoplasie, le malattie infiammatorie/infettive e gli accidenti vascolari sono le cause più frequenti di epilessia strutturale. Le situazioni dismetaboliche più frequentemente associate alle crisi epilettiche sono l'ipoglicemia, l'ipocalcemia e l'encefalopatia epatica.
- La terapia dell'EI è una terapia sintomatica. L'obiettivo della terapia consiste nella riduzione della frequenza e dell'intensità delle crisi epilettiche.
- Il principale criterio guida è il bilanciamento tra il buon controllo delle crisi epilettiche e gli effetti collaterali del/i farmaco/i impiegati.
- I due farmaci ancor oggi più comunemente usati nel trattamento dell'EI del cane sono il Fenobarbitale e il Bromuro. Tra i farmaci di nuova generazione, i più conosciuti in medicina veterinaria sono lo Zonisamide e il Levetiracetam.
- L'Imepitoina è una molecola di recente introduzione, sviluppata specificatamente per il cane con l'obiettivo di sostituire il fenobarbitale come farmaco di prima scelta nel trattamento dell'EI.
- L'epilessia refrattaria riconosce meccanismi genetici e, in minor misura, acquisiti.

## Epilepsy in the dog: a modern clinical and therapeutic approach Part II: differential diagnoses and therapy

### Summary

*Idiopathic Epilepsy (IE) in the dog is the major cause of epileptic seizures. Neoplasia, inflammatory/infectious diseases, cerebrovascular accidents are the most common causes of structural epilepsy. Hypoglycemia, Hypocalcemia and Hepatic Encephalopathy are the most common causes of reactive seizures. IE treatment is symptomatic. The goal of the therapy is the reduction of severity and frequency of seizures. The most important guideline includes the balance between a good control of seizures activity and development of relevant side effects. Phenobarbital and Bromide are still the two drugs most commonly used in the IE treatment. Among the new generation drugs, Zonisamide and Levetiracetam are the best known and most commonly used in veterinary medicine. Imepitoin is a new drug, recently and specifically developed for dogs, aimed to replace phenobarbital in the treatment of IE.*

### BIBLIOGRAFIA

- Wessmann, A., Chandler, K. and Garosi, L. Ischaemic and haemorrhagic stroke in the dog. *The Veterinary Journal* 180, 290–303, 2009.
- Garosi, L., Cerebrovascular Disease in Dogs and Cats. *The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 40, 65–79, 2010.
- De Risio L. “Structural epilepsy”. In: Canine and feline epilepsy: diagnosis and management. CABI, London (UK) 2014a, pp. 101-206.
- Greene, C.E. and Vandevelde, M. *Canine distemper*. In: Infectious Diseases of the Dog and Cat, 4th edn. Saunders-Elsevier, London, 2012, pp. 25–42.
- Talarico, L.R. and Schatzberg, S.J. Idiopathic granulomatous and necrotising inflammatory disorders of the canine central nervous system: a review and future perspectives. *Journal of Small Animal Practice* 51(3), 138–149, 2010.
- Friedenberg, S.G., Butler, A.L., Wei, L., et al Seizures following head trauma in dogs: 259 cases (1999-2009). *Journal of American Veterinary Medical Association* 241(11), 1479–1483, 2012.
- Coates, J.R., Axlund, T.W., Dewey, C.W. et al. Hydrocephalus in Dogs and Cats. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 136–145, 2006.
- DeLahunta, A. and Glass, E. *Cerebrospinal fluid and hydrocephalus*. In: Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology. Saunders-Elsevier, St Louis, Missouri, 2009, pp. 54–76.
- De Risio L. “Reactive seizures”. In: Canine and feline epilepsy: diagnosis and management. CABI, London (UK), 2014, pp. 54- 100.
- Hess, R.S. *Insulin-secreting islet cell neoplasia*. In: Disorders of the Parathyroid glands. In: Ettinger, S.J. and Feldman, E.C. (eds) Textbook of Veterinary Internal Medicine, 7th edn. Saunders Elsevier, 2010, pp. 1779–1782.
- Goutal, C.M., Brugmann, B.L. and Ryan, K.A. Insulinoma in dogs: a review. *Journal of American Animal Hospital Association* 48(3), 151–163, 2012.
- Berent, A.C. and Tobias, K.M., Portosystemic vascular anomalies. *The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 39(3), 513–541, 2009.
- D’Anjou, M.A., Penninck, D., Cornejo, L. et al. Ultrasonographic diagnosis of portosystemic shunting in dogs and cats. *Veterinary Radiology and Ultrasound* 45(5), 424–437, 2004.
- Nelson, N.C. and Nelson, L.L. Anatomy of extrahepatic portosystemic shunts in dogs as determined by computed tomography angiography. *Veterinary Radiology and Ultrasound* 52(5), 498–506, 2011.
- Mai, W. and Weisse, C. Contrast-enhanced portal magnetic resonance angiography in dogs with suspected congenital portal vascular anomalies. *Veterinary Radiology and Ultrasound* 52(3), 284–288, 2011.
- Schenck, P.A. and Chew, D.J. (2008) Hypocalcemia. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 38(3), 455–458, 2008.
- Platt SR: *Epidemiology of Canine Seizures*. In: Canine and feline epilepsy: diagnosis and management. CABI, London (UK), 2014, pp 219-234.
- Ekenstedt, K.J. and Oberbauer, A.M. Inherited epilepsy in dogs. *Topics in Companion Animal Medicine* 28(2), 51–58, 2013.
- Jokinen, T.S., Metsahonkala, L., Bergamasco, L., et al. Benign familial juvenile epilepsy in Lagotto Romagnolo dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, 464–471, 2007.
- Thomas, W.B. Idiopathic epilepsy in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* 40, 161–179, 2010.
- Platt SR and De Risio L. *Idiopathic epilepsy and genetics*. In: Canine and feline epilepsy: diagnosis and management. CABI, London (UK), 2014 pp. 207-218.
- Podell, M., Fenner, W.R. and Powers, J.D. Seizure classification in dogs from a nonreferral-based population. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 206, 1721–1728, 1995.
- Heynold, Y., Faissler, D., Steffen, F. et al. Clinical, epidemiological and treatment results of idiopathic epilepsy in 54 labrador retrievers: a long-term study. *Journal of Small Animal Practice* 38, 7–14, 1997.
- Jaggy, A. and Bernardini, M. Idiopathic epilepsy in 125 dogs: a long-term study. Clinical and electroencephalographic findings. *Journal of Small Animal Practice* 39, 23–29, 1998.
- Berendt, M. and Gram, L. Epilepsy and seizure classification in 63 dogs: a reappraisal of veterinary epilepsy terminology. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 13, 14–20, 1999.
- Proschowsky, H.F., Rugbjerg, H. and Ersboll, A.K. Mortality of pure-bred and mixed-breed dogs in Denmark. *Preventive Veterinary Medicine* 58, 63–74, 2003.
- Berendt, M., Gredal, H., Ersboll, A.K. et al. Premature death, risk factors, and life patterns in dogs with epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, 754–759, 2007.
- Hulsmeyer, V., Zimmermann, R., Brauer, C., et al. Epilepsy in Border Collies: clinical manifestation, outcome, and mode of inheritance. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, 171–178, 2010.
- Bagley, R.S., Gavin, P.R., Moore, M.P., et al. Clinical signs associated with brain tumors in dogs: 97 cases (1992-1997). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 215, 818–819, 1999.
- Platt, S.R. and Haag, M. Canine status epilepticus: a retrospective study of 50 cases. *Journal of Small Animal Practice* 43, 151–153, 2002.
- Snyder, J.M., Shofer, F.S., Van Winkle, T.J. et al. Canine intracranial primary neoplasia: 173 cases (1986-2003). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20, 669–675, 2006.
- Schwartz, M., Lamb, C.R., Brodbelt, D.C. et al. Canine intracranial neoplasia: clinical risk factors for development of epileptic seizures. *Journal of Small Animal Practice* 52, 632–637, 2011.
- Rossmel, J.H., Jones, J.C., Zimmerman, K.L. et al. Survival time following hospital discharge in dogs with palliatively treated primary brain tumors. *Journal of American Veterinary Medical Association* 15, 242(2), 193–198, 2013.
- Foster, E.S., Carrillo, J.M. and Patnaik, A. Clinical signs of tumours affecting the rostral cerebrum in 43 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2, 71–74, 1988.
- Smith, M.O., Turrel, J.M., Bailey, C.S. et al. Neurologic abnormalities as the predominant signs of neoplasia of the nasal cavity in dogs and cats: seven cases (1973–1986). *Journal of American Veterinary Medical Association* 195, 242–245, 1989.
- De Risio L. “Principles of anti-epileptic treatment”. In: Canine and feline epilepsy: diagnosis and management. CABI, London (UK), 2014, pp. 347-373.
- Podell, M.: Antiepileptic Drug Therapy and Monitoring. *Topics in Companion Animal Medicine*, 2013a 28; 59-66.
- Hauptmann, A. Luminal bei Epilepsie. *Munch Med Wochenschr* 59, 1907–1909, 2012.

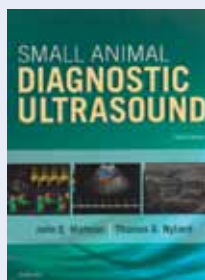


39. Platt SR: *Benzodiazepines*. In: Canine and feline epilepsy: diagnosis and management. CABI, London (UK), 2014, pp 476-495.
40. Tipold A1, Keefe TJ, Löscher W, et al. Clinical efficacy and safety of imepitoin in comparison with phenobarbital for the control of idiopathic epilepsy in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Jul 31, 2014 doi: 10.1111/jvp.12151. [Epub ahead of print]
41. Charalambous M, Brodbelt D, Volk HA. Treatment in canine epilepsy—a systematic review. *BioMed Central Veterinary research* Oct 22;10:257, 2014. doi: 10.1186/s12917-014-0257-9.
42. Boothe, D.M. Anticonvulsant and other neurologic therapies in small animals. In: Boothe, D.M. (ed.) *Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2<sup>nd</sup> edn. Elsevier, St Louis, Missouri, 2012, pp. 950–955.
43. Ravis, W.R., Pedersoli, W.M. and Wike, J.S. Pharmacokinetics of phenobarbital in dogs given multiple doses. *American Journal of Veterinary Research* 50, 1343–1347, 1989.
44. Frey, H.H., Gobel, W. and Loscher, W. Pharmacokinetics of primidone and its active metabolites in the dog. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie* 242, 14–30, 1979.
45. Hojo, T., Ohno, R., Shimodo, M. et al. Enzyme and plasma protein induction by multiple oral administrations of phenobarbital at a therapeutic dosage regimen in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 25, 121–127, 2002.
46. Thurman, G.D., McFayden, M.L. and Miller, R. The pharmacokinetics of phenobarbitone in fasting and non-fasting dogs. *Journal of the South Africa Veterinary Association* 61, 86–89, 1990.
47. Frey, H.H. Use of anticonvulsants in small animals. *The Veterinary Record* 118, 484–486, 1986.
48. Farnbach, G.C. Serum concentrations and efficacy of phenytoin, phenobarbital and primidone in canine epilepsy. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 184, 1117–1120, 1984.
49. Chang, Y., Mellor, D.J. and Anderson, T.J. Idiopathic epilepsy in dogs: owners' perspectives on management with phenobarbitone and/or potassium bromide. *Journal of Small Animal Practice* 47(10), 574–581, 2006.
50. Dayrell-Hart, B., Steinberg, S.A., VanWinkle, T.J. et al. Hepatotoxicity of Phenobarbital in dogs: 18 cases (1985-1989). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 199, 1060–1066, 1991.
51. Gaskill, C.L., Miller, L.M., Mattoon, J.S., et al. Liver histopathology and liver and serum alanine aminotransferase and alkaline phosphatase activities in epileptic dogs receiving phenobarbital. *Veterinary Pathology* 42, 147–160, 2005.
52. De Risio L "Phenobarbital". In: Canine and feline epilepsy: diagnosis and management. CABI, London (UK), 2014, pp. 374-396.
53. Swell, A.J. *The Dog's Medical Dictionary*. EP Dutton, New York, 1907.
54. Schwartz-Porsche, D. and Jürgens, U. Efficacy of potassium bromide against canine epilepsy unresponsive to other treatments. *Tierärztliche Praxis* 19, 395–401, 1991.
55. Trepanier, L.A., Van Schoick, A., Schwark, et al. Therapeutic serum drug concentrations in epileptic dogs treated with potassium bromide alone or in combination with other anticonvulsants: 122 cases (1992–1996). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 213, 1449–1453, 1998.
56. Palmer, J.W. and Clarke, H.T. The elimination of bromides from the bloodstream. *Journal of Biological Chemistry* 99, 435–444, 1933.
57. Podell, M. and Fenner, W.R. Bromide therapy in refractory canine idiopathic epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 7, 318–327, 1993.
58. Trepanier, L. Use of bromide as an anticonvulsant for dogs with epilepsy. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 207, 163–166, 1995.
59. Trepanier, L.A. and Babish, B.J. Pharmacokinetics properties of bromide in dogs after the intravenous and oral administration of single doses. *Research in Veterinary Science* 58, 248–251, 1995a.
60. Ducoté, J.M. Potassium Bromide. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 21, 638–639, 1999.
61. March, P.A., Podell, M. and Sams, R.A. Pharmacokinetics and toxicity of bromide following high-dose oral potassium bromide administration in healthy Beagles. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 25, 425–432, 2002.
62. De Risio L "Bromide". In: Canine and feline epilepsy: diagnosis and management. CABI, London (UK), 2014, pp. 397-413.
63. Trepanier, L.A. and Babish, B.J. Effect of dietary chloride on the elimination of bromide by dogs. *Research in Veterinary Science* 58, 252–255, 1995b.
64. Baird-Heinz, H.E., Van Schoick, A.L., Pelsor, F.R., et al. A systematic review of the safety of potassium bromide in dogs. *Journal of The American Veterinary Medical Association* 15, 705–715, 2012.
65. Podell, M. and Fenner, W.R. Use of bromide as an antiepileptic drug in dogs. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 16, 767–774, 1994.
66. Hess, R.S., Kass, P.H., Shofer, F.S., et al. Evaluation of risk factors for fatal acute pancreatitis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 214, 46–51, 1999.
67. Gaskill, C.L. and Cribb, A.E. Pancreatitis associated with potassium bromide/Phenobarbital combination therapy in epileptic dogs. *The Canadian Veterinary Journal* 41, 555–558, 2000.
68. Sigel, E., Baur, R., Netzer, R. et al. The antiepileptic drug AWD 131–138 stimulates different recombinant isoforms of the rat GABA(A) receptor through the benzodiazepine binding site. *Neuroscience Letters* 245, 85–88, 1998.
69. Rundfeldt, C. and Löscher, W. The pharmacology of imepitoin: the first partial benzodiazepine receptor agonist developed for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* Dec 20. [Epub ahead of print], 2013.
70. Rundfeldt C., Gasparic A. and Wlaz P. Imepitoin as novel treatment option for canine idiopathic epilepsy: pharmacokinetics, distribution, and metabolism in dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* Oct;37(5):421-34, 2014. doi: 10.1111/jvp.12117. Epub 2014 Mar 10.
71. De Risio L "Imepitoin (Pexion®)". In: Canine and feline epilepsy: diagnosis and management. CABI, London (UK), 2014, pp. 496-503.
72. Schneider, S., 13-week oral toxicity study after repeated administration in beagle dogs and subsequent 6-week recovery period. *ASTA Medica AG Study report no. A-04101/3000917357, AWD 131–8*, 2001
73. Löscher, W., Potschka, H., Rieck, S., et al. Anticonvulsant efficacy of the low affinity partial benzodiazepine receptor agonist ELB 138 in a dog seizure model and in epileptic dogs with spontaneously recurrent seizures. *Epilepsia* 45(10), 1228–1239, 2004.
74. Rieck, S., Rundfeldt, C. and Tipold, A. Anticonvulsant activity and tolerance of ELB138 in dogs with epilepsy: a clinical pilot study. *Veterinary Journal* 172(1), 86–95, 2006.
75. Lynch, B.A., Lambeng, N., Nocka, K. et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101, 9861–9866, 2004.
76. Yang, X.F., Weisenfeld, A. and Rothman, S.M. Prolonged exposure to levetiracetam reveals a presynaptic effect on neurotransmission. *Epilepsia* 48, 1861–1869, 2007.
77. Lo, B.W., Kyu, H.H., Jichici, D. et al. Meta-analysis of randomized trials on first line and adjunctive levetiracetam. *The Canadian Journal of Neurological Science* 38(3), 475–486, 2011.
78. Steinberg, M. and Faissler, D. Levetiracetam therapy for long-term idiopathic epileptic dogs [abstract]. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18, 410, 2004.
79. Volk, H.A., Matiasek, L.A., Luján Felio-Pascual, A., et al. The efficacy and tolerability of levetiracetam in pharmacoresistant epileptic dogs. *Veterinary Journal* 176, 310–319, 2008.
80. Hardy, B.T., Patterson, E.E., Cloyd, J.M., et al. Double-masked, placebo-controlled study of intravenous levetiracetam for the treatment of status epilepticus and acute repetitive seizures in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26, 334–340, 2012.
81. Muñana, K.R., Thomas, W.B., Inzana, K.D., et al. Evaluation of levetiracetam as adjunctive treatment for refractory canine epilepsy: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26, 341–348, 2012.
82. De Risio L "Levetiracetam". In: Canine and feline epilepsy: diagnosis and management. CABI, London (UK), 2014, pp. 425-439.
83. Benedetti, M.S., Coupez, R., Whomsley, R., Comparative pharmacokinetics and metabolism of levetiracetam, a new anti-epileptic agent, in mouse, rat, rabbit and dog. *Xenobiotica* 34, 281–300, 2004.
84. Moore, S.A., Muñana, K.R., Papich, M.G. et al. The pharmacokinetics of levetiracetam in healthy dogs concurrently receiving phenobarbital. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 34, 31–34, 2011.

85. Beasley, M.J. and Boothe, D.M. The pharmacokinetics of single dose extended release Keppra® with and without food in healthy adult dogs. *ACVIM Forum Abstract Proceeding*, p. 819, 2012.
86. Boothe, D.M. and Perkins, J. Disposition and safety of zonisamide after intravenous and oral single dose and oral multiple dosing in normal hound dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 31, 544–553, 2008.
87. Dewey, C.W., Guiliano, R., Boothe, D.M. *et al.* Zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* 40, 285–291, 2004.
88. Von Klopmann, T., Rambeck, B. and Tipold, A. Prospective study of Zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs. *Journal of Small Animal Practice* 48, 134–138, 2007.
89. Miller, M.L., Center, S.A., Randolph, J.F., *et al.* Apparent acute idiosyncratic hepatic necrosis associated with zonisamide administration in a dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25, 1156–1160, 2011.
90. Schwartz, M., Muñana, K. and Olby, N.J. Possible drug-induced hepatopathy in a dog receiving zonisamide monotherapy for treatment of cryptogenic epilepsy. *The Journal of Veterinary Medical Science* 73, 1505–1508, 2011.
91. De Riso L “Zonisamide”. In: *Canine and feline epilepsy: diagnosis and management*. CABI, London (UK), 2014, pp. 414–424.
92. Regesta, G. and Tanganelli, P. Clinical aspects and biological bases of drug-resistant epilepsies. *Epilepsy Research* 34, 109–122, 1999.
93. Boothe, D.M., Simpson, G. and Foster, T. Effects of serum separation tubes on serum benzodiazepine and phenobarbital concentrations in clinically normal and epileptic dogs. *American Journal of Veterinary Research* 57, 1299–1303, 1996.
94. Levitski, R.E. and Trepanier, L.A. Effect of timing of blood collection on serum phenobarbital concentration in dogs with epilepsy. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 217, 200–204, 2000.
95. Volk H.A. *Pathophysiology of Pharmacoresistant Epilepsy*. In: *Canine and feline epilepsy: diagnosis and management*. CABI, London (UK), 2014, pp. 28–38.
96. Kennerly, E.M., Idaghdour, Y., Olby, *et al.* Pharmacogenetic association study of 30 genes with phenobarbital drug response in epileptic dogs. *Pharmacogenetics and Genomics* 19, 911–922, 2009.
97. Kwan, P., Poon, W.S., Ng, H.K., *et al.* Multidrug resistance in epilepsy and polymorphisms in the voltage-gated sodium channel genes SCN1A, SCN2A, and SCN3A: correlation among phenotype, genotype, and mRNA expression. *Pharmacogenetics and Genomics* 18, 989–998, 2008.
98. Volk, H.A., Arabadzisz, D., Fritschy, J.M., *et al.* Antiepileptic drug resistant rats differ from drug-responsive rats in hippocampal neurodegeneration and GABA(A) receptor ligand binding in a model of temporal lobe epilepsy. *Neurobiology of Disease* 21, 633–646, 2006.
99. Aronica, E., Gorter, J.A., Jansen, G.H., *et al.* Expression and cellular distribution of multidrug transporter proteins in two major causes of medically intractable epilepsy: focal cortical dysplasia and glioneuronal tumors. *Neuroscience* 118, 417–429, 2003.
100. Potschka, H., Volk, H.A. and Löscher, W. Pharmacoresistance and expression of multidrug transporter P-glycoprotein in kindled rats. *Neuroreport* 15, 1657–1661, 2004.
101. Volk, H.A., Burkhardt, K., Potschka, H., *et al.* Neuronal expression of the drug efflux transporter P-glycoprotein in the rat hippocampus after limbic seizures. *Neuroscience* 123, 751–759, 2004a.
102. Volk, H.A., Potschka, H. and Löscher, W. Increased expression of the multidrug transporter P-glycoprotein in limbic brain regions after amygdala-kindled seizures in rats. *Epilepsy Research* 58, 67–79, 2004b.
103. Volk, H.A. and Löscher, W. Multidrug resistance in epilepsy: rats with drug-resistant seizures exhibit enhanced brain expression of P-glycoprotein compared with rats with drug-responsive seizures. *Brain* 128, 1358–1368, 2005.
104. Kwan, P. and Brodie, M.J. Early identification of refractory epilepsy. *The New England Journal of Medicine* 342, 314–319, 2000.
105. Alves, L., Hülsmeier, V., Jaggy, A., *et al.* Polymorphisms in the ABCB1 gene in phenobarbital responsive and resistant idiopathic epileptic Border Collies. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25, 484–489, 2011.
106. Löscher, W. and Brandt, C. High seizure frequency prior to antiepileptic treatment is a predictor of pharmacoresistant epilepsy in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 51, 89–9, 2010.
107. Weissl, J., Hülsmeier, V., Brauer, C., *et al.* Disease progression and treatment response of idiopathic epilepsy in Australian Shepherd dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26, 116–125, 2012.



CASA EDITRICE E SOCIETÀ DI DISTRIBUZIONE  
 Editoria Scientifica



**MATTOON-NYLAND**

**Small animal diagnostic ultrasound**

3° ed., 667 pagg., 1800 ill., Elsevier, Febbraio 2015

**ISBN: 9781416048671**

CodiceArticolo: DIAIM106

Listino euro 116,00

Scontato Soci ass, fed, ANMVI euro 99,00



**VALENCIANO-COWELL-RIZZI-TYLER**

**Atlante degli strisci ematici del cane e del gatto**

1° ed. italiana a cura di Magda Gerou Ferriani, 282 pagg., 1000 ill.,

Edra - EV, Gennaio 2015

**ISBN: 9788821438868**

Codice Articolo: EMATO29

Listino euro 59,00

Scontato Soci ass, fed, ANMVI euro 50,00

Per ordinare: [www.evsrl.it/distribuzione](http://www.evsrl.it/distribuzione), FAX 0372-457091, email [editoria@evsrl.it](mailto:editoria@evsrl.it)