

# LA PERDITA DI SENSIBILITÀ AL DOLORE PROFONDO IN SEGUITO A ERNIA DEL DISCO INTERVERTEBRALE TORACOLOMBARE NEL CANE: FISIOPATOLOGIA\*

PIERRE M. AMSELLEM<sup>1</sup>, DEDV  
JAMES P. TOOMBS, DVM, MS, DACVS - PETE H. LAVERTY, BVSc, MACVS, DACVS  
GERT J. BREUR, DVM, PhD, DACVS

Purdue University - West Lafayette, Indiana

<sup>1</sup>Il Dr. Amsellen è attualmente affiliato all'Animal Emergency Clinic, West Palm Beach, Florida

## Riassunto

Il danno del midollo spinale conseguente all'ernia del disco intervertebrale è un'associazione di lesioni concussive e compressive. La concussione del midollo spinale determina il danneggiamento acuto delle meningi, della vascolarizzazione e del tessuto nervoso. Questa rappresenta la lesione primaria. In seguito, una cascata di eventi vascolari, biochimici e cellulari esita in un danno secondario aggiuntivo al midollo spinale. La compressione di quest'ultimo che consegue all'ernia del disco intervertebrale può essere dovuta ad una massa di materiale discale erniale e ad un ematoma all'interno del canale vertebrale (compressione extradurale) oppure al rigonfiamento del midollo stesso all'interno di una dura madre rigida (compressione intramidollare). La conoscenza e la comprensione della fisiopatologia sono importanti per poter attuare in modo appropriato la diagnosi ed il trattamento del danno del midollo spinale.

## Summary

*Spinal cord injury following intervertebral disk herniation is a combination of a concussive and a compressive injury. Concussion of the spinal cord acutely damages meninges, blood supply, and neural tissue. This constitutes the primary injury. Following the primary injury, a cascade of vascular, biochemical, and cellular events results in additional secondary injury to the spinal cord. Compression of the spinal cord following intervertebral disk herniation may result from a mass of herniated disk material and hematoma within the vertebral canal (extradural compression) or spinal cord swelling within a rigid dura mater (intramedullary compression). Knowledge and understanding of the pathophysiology are important for appropriate diagnosis and treatment of spinal cord injury.*

La causa più comune di lesione del midollo spinale nel cane è l'ernia del disco intervertebrale.<sup>1</sup> Tuttavia, quest'ultima condizione non esita sempre in un danno midollare. Molte ernie restano asintomatiche o provocano la comparsa di dolore senza disfunzione neurologica. La perdita della sensibilità al dolore profondo in seguito all'ernia del disco intervertebrale toracolumbare è il più grave quadro clinico delle lesioni riferibili al midollo spinale. Si è ritenuto che la prognosi per questi animali fos-

se sfavorevole; tuttavia, recenti segnalazioni suggeriscono la possibilità che sia molto migliore di quanto non fosse stato indicato in precedenza.<sup>2-5</sup> Il presente lavoro illustra la fisiopatologia del danno del midollo spinale dopo un'ernia del disco intervertebrale, con particolare riguardo alla lesione midollare nei cani che non rispondono agli stimoli sensoriali.

## CATEGORIE DI TRAUMA DEL MIDOLLO SPINALE

Il trauma del midollo spinale associato all'ernia del disco intervertebrale può essere distinto in lesioni da impatto acuto (concussione) o lesioni midollari compressive a

\*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian", Vol. 25, N. 4, aprile 2003, 256. Con l'autorizzazione dell'Editore.

lenta progressione.<sup>6</sup> Il danno concussivo è solitamente associato all'estrusione del nucleo polposo (ernia discale di tipo I di Hansen), mentre la compressione può essere associata sia all'ernia di tipo I di Hansen che a quella di tipo II (Fig. 1).

Nell'ernia discale intervertebrale di tipo I di Hansen, la concussione e la compressione del midollo spinale di solito sono presenti contemporaneamente. Il materiale nucleare estruso e l'ematoma restano all'interno del canale vertebrale e possono portare alla formazione di una massa compressiva.<sup>7</sup>

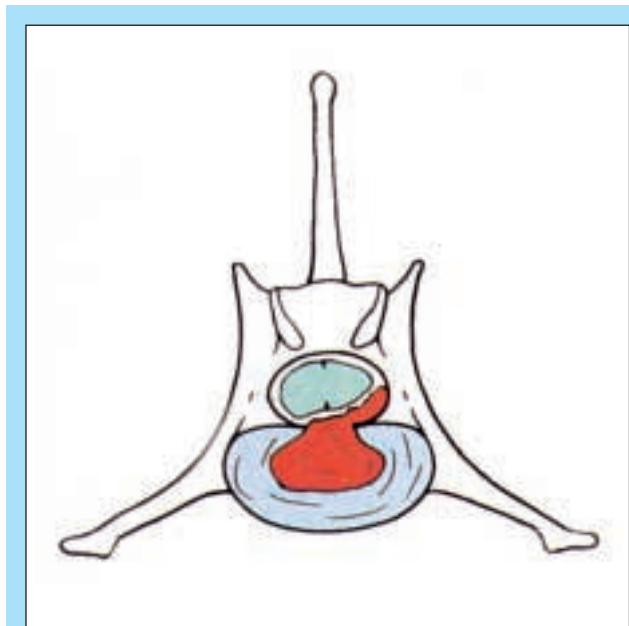


Figura 1A - Ernica di tipo I di Hansen

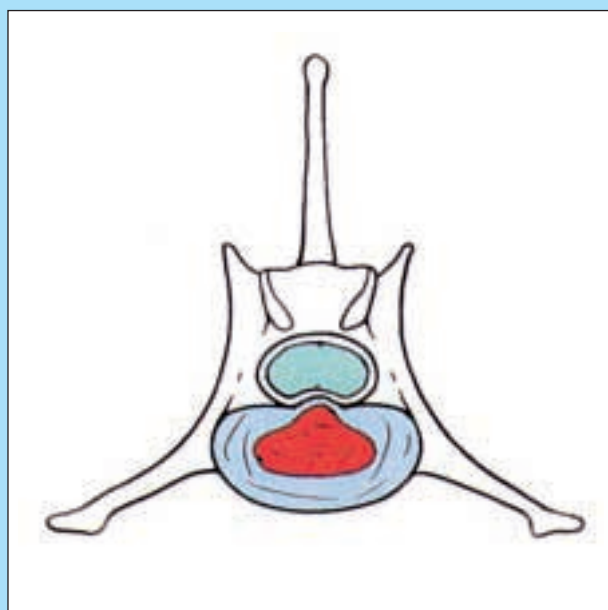


Figura 1B - Ernica di tipo II di Hansen

FIGURA 1 - (A) Ernica discale acuta di tipo I di Hansen, che esita in un danno concussivo e compressivo (materiale discale ed ematoma rimasti nel canale vertebrale) al midollo spinale. (B) Ernica lenta e progressiva di tipo II di Hansen, che esita principalmente nella compressione del midollo spinale. Blu = anello fibroso; verde = midollo spinale compresso; rosso = nucleo polposo.

## Trauma concussivo del midollo spinale

### Danno primario

Il danno primario è costituito dalle alterazioni delle meningi, del midollo spinale e della relativa vascolarizzazione direttamente causate dall'ernia del disco. La gravità della lesione concussiva primaria dipende dalla massa e dalla velocità di estrusione del materiale discale nel canale vertebrale.<sup>6</sup> Anche un piccolo volume di materiale nucleare estruso può causare un grave danno midollare, se urta il tessuto nervoso ad alta velocità.<sup>8</sup> La sostanza grigia è più rigida e fragile di quella bianca e, quindi, risulta maggiormente suscettibile alla forza distruttiva di un danno concussivo.<sup>9</sup> L'ernia di un disco intervertebrale può anche distruggere la vascolarizzazione del midollo spinale (arteria spinale ventrale ed arterie verticali), esitando in un danno ischemico del midollo.<sup>10</sup>

In condizioni normali, la perfusione ematica del midollo spinale viene mantenuta entro limiti ristretti nonostante le variazioni che si verificano nella pressione sanguigna sistemica (autoregolazione della perfusione del midollo spinale). Questo meccanismo omeostatico spesso viene meno in seguito al danneggiamento del midollo spinale. Il danno primario può esitare in un'ipotensione sistemica post-traumatica<sup>11</sup> ed in una riduzione del flusso ematico midollare, contribuendo ulteriormente all'ischemia.<sup>12</sup>

### Danno secondario

In seguito al danno primario, viene avviata una cascata di eventi vascolari, biochimici e cellulari, che porta al danno secondario. A quest'ultimo contribuiscono 4 meccanismi fisiopatologici fra loro intercorrelati (Fig. 2):

- Ischemia del midollo spinale
- Produzione di radicali liberi
- Anomalie elettrolitiche
- Attivazione di neutrofili e macrofagi

L'ischemia del midollo spinale può inizialmente derivare dal danno primario. In seguito, può progredire durante quello secondario.<sup>13</sup> L'ischemia progressiva del midollo spinale si ha in seguito al rilascio di potenti mediatori vasoattivi e radicali liberi. Le prostaglandine ed i leucotrieni promuovono l'aggregazione piastrinica all'interno della vascolarizzazione del midollo spinale.<sup>14</sup>

In risposta alla rapida riossigenazione del midollo spinale ischemico, vengono generati dei radicali liberi dell'ossigeno altamente reattivi, come l'anione superossido, il perossido di idrogeno ed i radicali idrossilici.<sup>15</sup> Queste molecole sono in grado di causare la perossidazione dei lipidi della membrana cellulare con distruzione degli elementi neuronali, gliali ed endoteliali. Il danneggiamento delle cellule endoteliali della microvascolarizzazione del midollo spinale può ulteriormente esacerbare il processo ischemico, portando alla formazione di perossidi lipidici e radicali liberi dei lipidi, come la malonildialdeide ed il 25-idrossicolesterolo.<sup>16</sup> Queste sostanze a loro volta possono determinare una maggiore distruzione delle membrane cellulari, propagando il processo patologico da una cellula all'altra.<sup>16</sup>

È stato ipotizzato che dopo un'emorragia nel midollo spinale, le componenti del sangue fuoriuscite dai vasi, come il ferro, il rame ed i prodotti di degradazione dell'emoglobina, possano catalizzare la perossidazione lipidica delle membrane cellulari.<sup>8</sup> Il danneggiamento delle membrane gliali e neuronali esita in un'ulteriore disfunzione neurologica. Questo fenomeno viene detto danno da riperfusione.

In condizioni normali, i meccanismi omeostatici mantengono le concentrazioni di calcio e sodio all'interno delle cellule neuronali entro limiti ristretti. In seguito ad un danno del midollo spinale, le membrane neuronali possono venire distrutte dalla perossidazione lipidica, il che permette un afflusso verso l'interno della cellula degli ioni calcio e sodio che passano nel citoplasma neuronale grazie allo scambio con un efflusso di potassio.<sup>14</sup> L'aumentata concentrazione intracellulare di calcio attiva le fosfolipasi che distruggono ulteriormente le membrane cellulari con il rilascio di acido arachidonico. Quest'ultimo viene metabolizzato (dalla lipossigenasi e dalla ciclossigenasi) in prostaglandine e leucotrieni. Questi composti svolgono un ruolo nello sviluppo dell'ischemia del midollo spinale dopo il danno.<sup>14</sup> L'aumento della concentrazione intraneuronale di sodio induce edema citotossico ed acidosi intracellulare.<sup>14</sup> Una diminuzione dei livelli intracellulari del potassio può modificare il potenziale di membrana (o potenziale a riposo), esitando nella mancata conduzione dei neuroni colpiti.<sup>17</sup>

Il midollo spinale normale è privo di neutrofili e macrofagi. A distanza di giorni o settimane dal danno midollare, a livello della sede del danno stesso risulta evidente un'inflammatione mista neutrofila e macrofagica. In uno studio, nel midollo spinale danneggiato sono stati identificati dei macrofagi giganti in un intervallo di tempo compreso

fra 3 giorni e 3 settimane dal danno iniziale.<sup>18</sup> Gli enzimi prodotti dalla fagocitosi neutrofila e macrofagica possono ulteriormente danneggiare il tessuto nervoso. Questo processo determina la formazione di cavità all'interno della sostanza grigia e di quella bianca (Fig. 3). Si ritiene che la cavità che ne deriva agisca da barriera meccanica, impedendo la rigenerazione assonale.<sup>14</sup>

### Riscontri istologici ed implicazioni cliniche

Come conseguenza del fatto che il metabolismo e la domanda di ossigeno sono più elevati, la sostanza grigia è maggiormente suscettibile di quella bianca all'ischemia. Pertanto, sia il danno primario che quello secondario colpiscono inizialmente proprio la sostanza grigia. A seconda della forza responsabile del danno, i riscontri istologici a

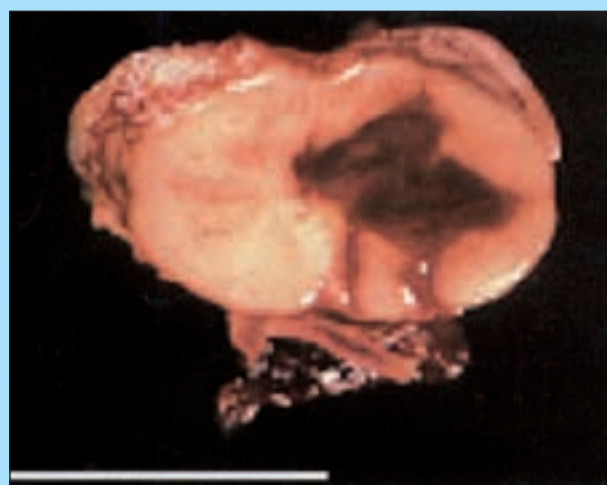


Figura 3A - Trauma acuto del midollo spinale

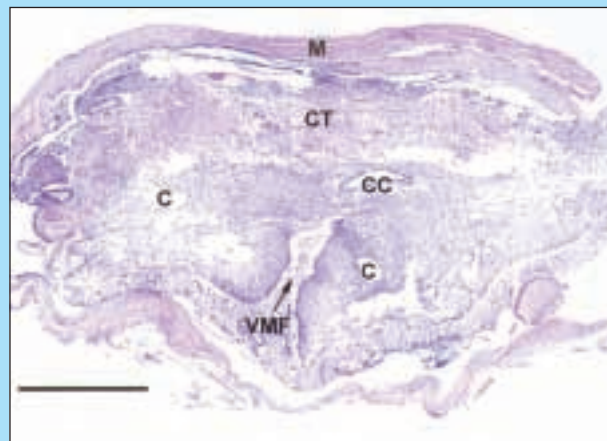


Figura 3B - Midollo spinale colpito in forma cronica

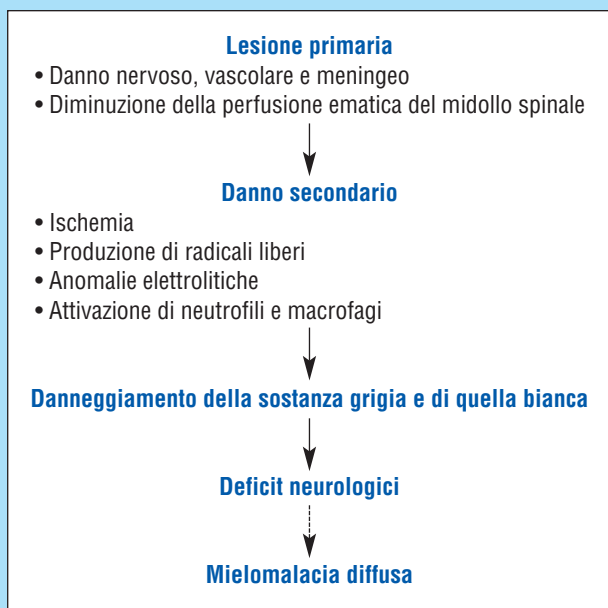


FIGURA 2 - Fisiopatologia della concussion del midollo spinale. Questo processo di solito risulta ben consolidato entro 8 ore dall'evento traumatico. In alcuni animali, dopo un grave danno concussivo, la cascata degli eventi continua, producendo un'alterazione progressiva del midollo nell'arco di alcuni giorni. Il danneggiamento si può estendere longitudinalmente in direzione craniale e caudale a partire dalla lesione iniziale. Questo fenomeno è detto mielomalacia diffusa ascendente-discendente.

FIGURA 3 - (A) Aspetto macroscopico della sezione trasversale del midollo spinale di un cane con trauma midollare acuto. Si nota un ampio focolo di emorragia e malacia della sostanza grigia e di quella bianca. La linea sul lato ventrale del midollo spinale corrisponde ad 1 cm. (B) Aspetto microscopico di una sezione trasversale di un midollo spinale colpito in forma cronica. L'organo si presenta appiattito e si osserva una perdita della normale architettura. La porzione dorsale del midollo spinale è rimpiazzata da tessuto connettivo (CT). La parte ventrale ha una forma anomala e presenta delle cavità (C). È stata utilizzata la colorazione con ematossilina ed eosina. La linea corrisponde a 0,5 cm. CC = canale centrale; M = meningi; VMF = fessura mediana ventrale.

livello di quest'ultima variano dalla presenza di emorragie petecchiali centrali a gravi necrosi emorragiche e cavitazioni (Fig. 3).<sup>10</sup> Nella sostanza bianca, i riscontri istopatologici vanno dalla lieve demielinizzazione alla grave necrosi emorragica con cavitazione (Fig. 3).<sup>19</sup> La lesione si può propagare in senso longitudinale ai segmenti midollari adiacenti della sostanza bianca. Questo processo può in ultima analisi esitare in una mielomalacia ascendente-discendente.<sup>20</sup> In generale, il danneggiamento della sostanza grigia e di quella bianca è ben consolidato entro 8 ore e la maggior parte dei meccanismi secondari dura tipicamente anche fino a 48 ore dopo il danno iniziale.<sup>21</sup> Clinicamente, la gravità dei deficit neurologici è correlata a quella del danno del midollo spinale. I primi deficit si osservano a livello della propiocezione conscia. Quindi, si riscontrano perdita progressiva della funzione motoria, poi del dolore superficiale ed infine della sensibilità al dolore profondo.<sup>22</sup> I pazienti con lesioni midollari di minore entità – essenzialmente limitate alla sostanza grigia e che risparmiano quella bianca – possono restare asintomatici. In effetti, il danneggiamento della sostanza grigia (a meno che non sia colpito il plesso di un arto) ha meno conseguenze cliniche delle lesioni della sostanza bianca.<sup>23</sup> Ad esempio, se si esegue selettivamente il danneggiamento e la distruzione della sostanza grigia a livello di T10, l'unica conseguenza clinica è una perdita del tono muscolare nell'area del miotomo T10. Tuttavia, la sostanza bianca che contiene tutti i tratti ascendenti e discendenti, risulta funzionalmente intatta e l'attività degli arti posteriori non è compromessa.

### **Mielomalacia diffusa**

In alcuni animali, in seguito ad un grave danno concussivo, la cascata degli eventi continua, portando alla progressiva estensione longitudinale della patologia del midollo spinale sia in direzione craniale che caudale (Fig. 3). Questo processo si può verificare nell'arco di alcuni giorni dopo il trauma iniziale del midollo spinale ed esita in una mielomalacia diffusa ascendente-discendente.<sup>24</sup> In seguito ad un'ernia discale toracolombare, ciò si può caratterizzare clinicamente sulla base dei segni sistemici della tossiemia, addome flaccido, livello di "cut-off" del riflesso cutaneo del tronco, risposta migrante cranialmente, spostamento dei segni neuronali degli arti posteriori dal motoneurone superiore a quello inferiore, deficit neurologici che progrediscono fino a coinvolgere gli arti anteriori ed infine paralisi respiratoria.<sup>25</sup> Un ritardo nell'insorgenza della mielomalacia diffusa ascendente-discendente può far sì che i segni clinici si rendano evidenti soltanto dopo l'intervento chirurgico.<sup>7</sup> L'esame clinico, la mielografia ed i riscontri intraoperatori contribuiscono ad identificare la mielomalacia diffusa. La prognosi è sfavorevole e la morte da paralisi respiratoria rappresenta una sequela comune. Spesso si raccomanda l'eutanasia per evitare ulteriori sofferenze.<sup>25</sup>

### **Trauma compressivo del midollo spinale**

In seguito ad un'ernia discale intervertebrale, la compressione del midollo spinale si può avere in due modi: come conseguenza di una massa di materiale discale e di

ematoma che spinge contro il midollo spinale (compressione extradurale) e come un rigonfiamento del midollo spinale all'interno della rigida dura madre (compressione intramidollare).

### **Compressione extradurale**

La compressione extradurale del midollo spinale in seguito a protrusione discale di tipo II di Hansen è solitamente associata alla progressiva compressione del midollo spinale. Tuttavia, l'ernia discale di tipo I può esitare nella compressione iperacuta del midollo spinale. Il nucleo polposo estruso e l'ematoma ad esso associato occupano il canale vertebrale formando una massa extradurale compressiva. Sperimentalmente, la compressione del midollo spinale è stata studiata mediante impianto di tumori a crescita lenta nello spazio epidurale nel ratto.<sup>26</sup> Mentre il danno concussivo colpisce primariamente la sostanza grigia, quello compressivo graduale determina principalmente una patologia della sostanza bianca. Le lesioni variano dalla demielinizzazione alla grave malacia, a seconda dell'estensione e della velocità della compressione.<sup>23</sup> Quando quest'ultima è lieve, si sperimenta per primo il dolore dovuto all'irritazione delle radici nervose (dolore radicolare) e delle meningi (dolore meningeo).

La disfunzione neurologica si sviluppa in modo costante e prevedibile. La sequenza con cui i deficit neurologici progrediscono dipende dal diametro delle fibre nervose.<sup>22</sup> Quelle di diametro maggiore che trasmettono le informazioni propriocettive rappresentano i primi tratti ad essere colpiti. Quelle di medio diametro, responsabili della funzione motoria e del dolore superficiale, vengono interessate successivamente. Le fibre non mielinizzate e di diametro ridotto, responsabili della sensibilità al dolore profondo, sono quelle più resistenti al danno e, di conseguenza, le ultime ad essere coinvolte dalla lesione subita dal midollo spinale. Con la progressiva compressione di quest'ultimo, l'animale può mostrare dapprima deficit propriocettivi ed atassia. In seguito, il paziente può perdere la capacità di camminare e la funzione motoria. In presenza di una grave compressione, scompaiono la sensibilità al dolore superficiale e, infine, quella al dolore profondo.<sup>7,22</sup>

### **Compressione intramidollare**

Il midollo spinale, circondato da una dura madre inestensibile, può venire ulteriormente compresso dalla presenza di un rigonfiamento del parenchima (compressione intramidollare). Sia l'edema che l'emorragia possono esitare nel rigonfiamento del midollo spinale in seguito ad un danneggiamento dello stesso. Studi sperimentali condotti nel cane hanno dimostrato che la fuoriuscita dai vasi a livello intramidollare di proteine ematiche e l'edema ad essa associato risultano massimi dopo un danno concussivo acuto (ernie di tipo I) e minimi con un danno compressivo (ernie di tipo I e di tipo II).<sup>19</sup> Tuttavia, sperimentalmente, anche la decompressione rapida del midollo spinale ha determinato una fuoriuscita di liquidi dai vasi ed edema.<sup>19</sup> È stato ipotizzato che quest'ultimo sia la conseguenza del



danno da riperfusione e che le alterazioni siano mediate dai radicali liberi delle cellule endoteliali della microvascolarizzazione del midollo spinale.<sup>16</sup>

Infine, una grande massa compressiva extradurale può effettivamente determinare l'ostruzione dei seni venosi ventrali, esitando in un sollevamento della pressione idrostatica venosa. Ciò, a sua volta, può scatenare l'edema intramidollare ed il rigonfiamento del midollo spinale.<sup>16</sup> In queste condizioni, la patologia progressiva del midollo spinale può andare incontro ad un peggioramento acuto dopo la compromissione del drenaggio venoso. Ad esempio, un cane con atassia con ernia discale di tipo I o di tipo II può presentare una paraplegia acuta in seguito all'ostruzione dei seni venosi.<sup>16</sup>

## CONCLUSIONI

Il danno del midollo spinale conseguente all'ernia del disco intervertebrale è un'associazione di lesioni concussive e compressive. La concussione del midollo spinale determina il danno acuto delle meningi, della vascolarizzazione e del tessuto nervoso. Ciò costituisce il danno primario. Quest'ultimo è seguito da una cascata di eventi vascolari, biochimici e cellulari che esitano in un ulteriore danno secondario a carico del midollo spinale. La compressione midollare conseguente all'ernia discale intervertebrale può essere dovuta ad una massa di materiale discale erniato e ad un ematoma all'interno del canale vertebrale (compressione extradurale) o ad un rigonfiamento del midollo all'interno della rigida dura madre (compressione intramidollare). Una sequela non comune del trauma del midollo spinale è la mielomalacia diffusa ascendente-discendente. Per la diagnosi ed il trattamento delle lesioni del midollo spinale è importante conoscere e comprendere la fisiopatologia delle stesse.

## Bibliografia

1. Bray JP, Burbidge HM: The canine intervertebral disk. JAAHA 34:55-63, 135-144, 1998.
2. Anderson SM, Lippincott CL, Gill PJ: Hemilaminectomy in dogs without deep pain perception. Calif Vet 45(5):24-28, 1991.
3. Borgens RB, Toombs JP, Blight AR, et al: Effects of applied electric fields on clinical cases of complete paraplegia in dogs. Restorative Neurol Neurosci 5:305-322, 1993.
4. Scott HM, McKee WM: Laminectomy for 31 dogs with thoracolumbar

- disk disease and loss of deep pain perception. J Small Anim Pract 40:417-422, 1999.
5. Puerto DA, Laitinen OM, Kapatkin AS: Surgical decompression in dogs with thoracolumbar intervertebral disk disease and loss of deep pain perception: A retrospective analysis of 47 cases. Vet Surg 29(5):473, 2000.
6. Shores A: Spinal trauma. Pathophysiology and management of traumatic spinal injuries. Vet Clin North Am Small Anim Pract 22(4):859-888, 1992.
7. Toombs JP, Bauer MS: Intervertebral disc disease, in Slatter D (ed): Textbook of Small Animal Surgery, vol 1. Philadelphia, WB Saunders, 1993, pp 1070-1087.
8. Braund KG: Acute spinal cord trauma, in Bojrab JM (ed): Disease Mechanisms in Small Animal Surgery. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, pp 1140-1151.
9. Ichihara K, Taguchi T, Shimada Y, et al: Gray matter of the bovine cervical spinal cord is mechanically more rigid and fragile than the white matter. J Neurotrauma 18(3):361-67, 2001.
10. Griffiths IR: Some aspects of the pathology and pathogenesis of the myelopathy caused by disc protrusions in the dog. J Neurol Neurosurg Psychiatry 35:403-413, 1972.
11. Guha A, Tator CH: Acute cardiovascular effects of experimental spinal cord injury. J Trauma 28:481-490, 1988.
12. Griffiths IR, Trench JG, Crawford RA: Spinal cord blood flow and conduction during experimental cord compression in normotensive and hypotensive dogs. J Neurosurg 50(3):353-360, 1979.
13. Hall ED, Wolf DL: A pharmacological analysis of the pathophysiological mechanisms of posttraumatic spinal cord ischemia. J Neurosurg 64(6):951-961, 1986.
14. Dumont RJ, Okonkwo DO, Verma S: Acute spinal cord injury. Part 1: Pathophysiologic mechanisms. Clin Neuropharmacol 24(5):254-264, 2001.
15. Brown SA, Hall ED: Role of oxygen-derived free radicals in the pathogenesis of shock and trauma, with focus on central nervous system injuries. JAVMA 200(12):1849-1859, 1992.
16. Hall ED, Braughler JM: Central nervous system trauma and stroke. II. Physiological and pharmacological evidence for involvement of oxygen radicals and lipid peroxidation. Free Radic Biol Med 6:303-313, 1988.
17. Berg JR, Rucker NC: Pathophysiology and medical management of acute spinal cord injury. Compend Contin Educ Pract Vet 7(8):646-652, 1985.
18. Leskova A, Turek J, Borgens RB: Giant multinucleated macrophages occur in acute spinal cord injury. Cell Tissue Res 304:311-315, 2000.
19. Griffiths IR: Vasogenic edema following acute and chronic spinal cord compression in the dog. J Neurosurg 42:155-165, 1975.
20. Salisbury SK, Cook JR: Recovery of neurological function following focal myelomalacia in a cat. JAAHA 24(2):227-230, 1988.
21. Olby NJ: Current concepts in the management of spinal cord injury. J Vet Intern Med 399-407, 1999.
22. Lorentz MD, Oliver JE, Kornegay JN: Handbook of Veterinary Neurology, ed 3. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p 8.
23. Vandevelde M, Wolf M: Spinal cord compression, in Bojrab JM (ed): Disease Mechanisms in Small Animal Surgery. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, pp 1152-1157.
24. Griffiths IR: The extensive myelopathy of intervertebral disc protrusion in dogs ("the ascending syndrome"). J Small Anim Pract 13:425-438, 1972.
25. Wheeler SJ, Sharp NJH: Small Animal Spinal Disorders: Diagnosis and Surgery. London, Mosby-Wolfe, 1994.
26. Kato A: Circulatory disturbance of the spinal cord with epidural neoplasms in rats. J Neurosurg 63:260-265, 1985.