

IPOTIROIDISMO E ATEROSCLEROSI NEL CANE*

CAROLINE J. ZEISS, BVSc
GERALD WADDLE, DVM
University of Pennsylvania

Riassunto

L'aterosclerosi viene segnalata raramente nel cane. Solitamente, si tratta di un riscontro necroscopico che, in genere, si associa a stati di ipotiroidismo o di ipercolesterolemia. Nel cane, l'affezione è accompagnata da alterazioni del profilo lipoproteico, che risulta caratterizzato da innalzamento delle lipoproteine a bassa densità, comparsa di lipoproteine β a bassissima densità, innalzamento delle lipoproteine atipiche ad elevata densità e diminuzione delle lipoproteine tipiche ad elevata densità. Solitamente, la morte consegue a complicazioni trombotiche. La somministrazione di un'appropriata terapia sostitutiva a base di ormone tiroideo e l'assunzione di una dieta a basso tenore lipidico inducono la correzione rapida dell'ipercolesterolemia e, nei casi sperimentali, la regressione significativa delle lesioni aterosclerotiche.

Summary

Atherosclerosis is rarely reported in dogs. The disease is usually detected after death and is most often associated with hypothyroidism and hypercholesterolemia. In dogs, the disease is accompanied by changes in the lipoprotein profile, which is characterized by an elevation in low-density lipoproteins, the appearance of β -very-low-density lipoproteins, an elevation of atypical high-density lipoproteins, and a decrease in typical high-density lipoproteins. Death is usually the result of thrombotic complications. Appropriate thyroid hormone replacement therapy and a low-fat diet result in rapid correction of the hypercholesterolemia and, in experimental cases, significant regression of atherosclerotic lesions.

L'aterosclerosi è un processo patologico delle arterie caratterizzato dalla deposizione progressiva di lipidi a livello della tonaca media e dell'intima. Il disordine è accompagnato da proliferazione dei macrofagi e delle cellule muscolari lisce da cui ha origine una placca aterosclerotica. La presenza delle placche conduce allo sviluppo di vasculopatie occlusive, stadio in cui si rendono evidenti i segni clinici. Sulla base dei dati istopatologici tiroidei e/o dei livelli sierici di tiroxina, nella maggior parte dei cani affetti da aterosclerosi si sospetta l'esistenza di ipotiroidismo. Nel presente lavoro viene riesaminata la fisiopatologia della condizione nell'uomo e nel cane e vengono forniti i dati ottenuti da 14 soggetti affetti da aterosclerosi e sottoposti ad esame autoptico fra il 1986 e il 1991 presso il Veterinary Hospital of the University of Pennsylvania. Nella trattazione vengono compresi i

reperti riscontrati in casi sia naturali che sperimentali dell'affezione, già descritti in precedenza.

FISIOPATOLOGIA

Nell'uomo, lo sviluppo di placche aterosclerotiche negli individui che presentano i classici fattori di rischio (ad es. ipertensione e ipercolesterolemia) impiega da 20 a 30 anni. Nel corso di questo periodo, avviene la trasformazione da strie di grasso in lesioni rilevate. Le placche si formano di preferenza in sedi specifiche lungo l'albero arterioso. Tipicamente, vengono colpite in primo luogo l'aorta addominale e le arterie iliache, seguite da arterie coronarie prossimali, aorta toracica, arterie femorali, arterie carotidi interne e arterie basilari.¹ Le strie di grasso sono le prime lesioni che si osservano nel corso dell'aterogenesi. Nei modelli sperimentali, i monociti iniziano ad aderire all'endotelio dei vasi predisposti allo sviluppo di lesioni entro pochi giorni dall'introduzione di una dieta ricca in lipidi e colesterolo.^{2,3} Questo processo è mediato dall'induzione

*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol. 17, N. 9, settembre 1995, 1117. Con l'autorizzazione dell'Editore.

di specifiche molecole adesive.² Dopo l'adesione, i monociti penetrano nell'endotelio e si insinuano nello spazio subintimale, probabilmente in risposta a fattori chemiotattici, che possono comprendere prodotti della matrice tissutale, lipidi e citochine.

Molti macrofagi presenti nello spazio subintimale vengono trasformati in cellule schiumose. Queste ultime derivano da monociti infiltrati, macrofagi proliferanti e, in minore misura, da cellule muscolari lisce. L'innalzamento della lipemia, in particolare delle lipoproteine a bassa densità (LDL), favorisce l'infiltrazione di lipidi nello spazio subintimale dove le modificazioni ossidative subite da tali lipoproteine da parte di endotelio, cellule muscolari lisce e macrofagi viene considerato il fattore chiave nella genesi delle cellule schiumose.^{1,5}

L'evoluzione delle strie lipidiche in placche fibrose è mediata dalla proliferazione e migrazione delle cellule muscolari lisce nella tonaca intima e dalla contemporanea deposizione di matrice. Le lesioni avanzate sono costituite da un rivestimento fibroso (composto da cellule muscolari lisce), tessuto connettivo e leucociti (macrofagi e linfociti T). La parte centrale della placca solitamente è composta da detriti necrotici, cristalli di colesterolo, lipidi e depositi di calcio.² La lesione viene definita *placca complicata* quando si verificano rotture di vasi, emorragie e trombosi. Contrariamente a quanto avviene nell'uomo, in cui le lesioni hanno sede prevalentemente subintimale,⁶ nel cane le lesioni aterosclerotiche hanno inizio nella tonaca intima e si espandono fino a coinvolgere anche la media.⁷⁻⁹ La marcata assunzione di colesterolo da parte delle cellule muscolari lisce del cane, rispetto a quelle di altre specie animali, consente di spiegare questo fenomeno.⁹ Nella specie umana, l'ipercolesterolemia è un fattore di rischio importante nello sviluppo della condizione. Oltre a questo, il danno endoteliale prodotto dall'ipertensione favorisce notevolmente lo sviluppo dell'aterosclerosi.⁴ Nel cane, il danno endoteliale non sembra costituire un fattore di rischio significativo nella genesi del disturbo, tranne quando sia associato a grave ipercolesterolemia (>750 mg/dl).¹⁰

I cani normali sono resistenti all'aterosclerosi. Tuttavia, in laboratorio si riesce costantemente a produrre delle lesioni anche in questa specie animale servendosi di diversi metodi sperimentali. Due di questi metodi conducono allo sviluppo di aterosclerosi generalizzata e sono quindi pertinenti alla patologia spontanea. In uno dei modelli, cani ipotiroidici vennero alimentati con diete ad elevato contenuto in lipidi e colesterolo.¹¹⁻¹³ Nel secondo modello, cani eutiroidei vennero alimentati con una dieta semisintetica contenente il 16% di olio di cocco idrogenato e il 5% di colesterolo.^{14,15} In entrambi i casi si ottenne uno stato di ipercolesterolemia di notevole gravità. Nel primo modello, l'ipercolesterolemia dipendeva da un'alterazione metabolica indotta dallo stato di ipotiroidismo;^{16,17} nel secondo, era dovuta ad una perdita del controllo intrinseco del metabolismo del colesterolo, dovuto alla dieta povera in acidi grassi essenziali.¹⁸

ALTERAZIONI NEL QUADRO LIPOPROTEICO

In entrambi i modelli, si evidenziavano due popolazioni distinte. Alcuni cani sviluppavano gravi stati di ipercole-

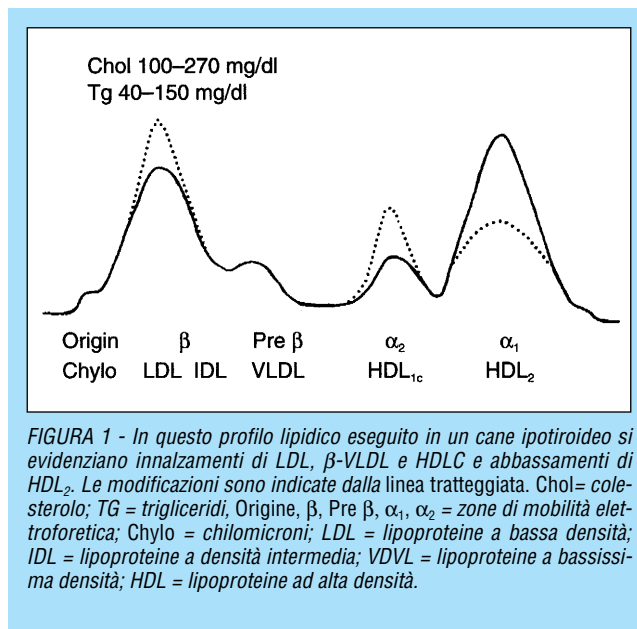


FIGURA 1 - In questo profilo lipidico eseguito in un cane ipotiroidico si evidenziano innalzamenti di LDL, β-VLDL e HDL_c e abbassamenti di HDL₂. Le modificazioni sono indicate dalla linea tratteggiata. Chol = colesterolo; TG = trigliceridi; Origin, β, Pre β, α₁, α₂ = zone di mobilità elettroforetica; Chylo = chilomicroni; LDL = lipoproteine a bassa densità; IDL = lipoproteine a densità intermedia; VLDL = lipoproteine a bassissima densità; HDL = lipoproteine ad alta densità.

sterolemia (> 750 mg/dl) e condizioni di aterosclerosi; questi soggetti vennero definiti *iperreattivi*. Nell'altra popolazione canina non si svilupparono gravi lesioni vascolari e la colesterolemia venne mantenuta al di sotto di 750 mg/dl; questi soggetti vennero definiti *iporeattivi*.^{13,14} La ragione di questo duplice comportamento non è stata chiarita. Negli individui iperreattivi erano presenti quattro modificazioni costanti rappresentate da (1) innalzamento delle LDL, (2) comparsa di lipoproteine beta a bassissima densità (β-VLDL), (3) innalzamento delle lipoproteine ad alta densità (HDL_c) e (4) abbassamento delle HDL tipiche^{13,14,19} (Fig. 1).

Esaminando ognuna di queste modificazioni in relazione al normale metabolismo lipoproteico, il significato di ciascuna diventa chiaro.

Innalzamento dei livelli delle lipoproteine a bassa densità

Le lipoproteine a bassa densità hanno origine nel fegato sotto forma di lipoproteine a bassissima densità (VLDL). Queste ultime sono particelle ricche in trigliceridi secrete dal fegato e che, una volta immesse in circolo, vengono private di tale componente da parte della lipoproteina-lipasi contenuta nell'endotelio del tessuto adiposo e muscolare. Le molecole risultanti da tale processo, ricche in colesterolo, sono note come lipoproteine a densità intermedia (IDL). Una parte di queste ultime viene eliminata dal fegato, mentre alcune rimangono nel sangue subendo la rimozione dei trigliceridi residui, con produzione di lipoproteine a bassa densità. Le LDL comprendono un'apoproteina B-100, che viene riconosciuta dai recettori LDL presenti sulle cellule epatiche e di tessuti extraepatici, fra cui fibroblasti, cellule muscolari lisce e cellule adrenocorticali.¹⁹⁻²¹

Una funzione delle lipoproteine a bassa densità è fornire colesterolo alle cellule di tessuti extraepatici per scopi anabolici. Il complesso LDL-recettore viene assunto dal tessuto per un processo di endocitosi mediato dal recetto-

re, dopodiché la LDL va incontro ad una degradazione lisosomiale, mentre il recettore viene riciclato alla superficie della cellula.²⁰ La presenza di livelli elevati di colesterolo nelle cellule inibisce la sintesi dei recettori LDL, con conseguente minore assunzione di colesterolo.²¹

Nell'uomo, la malattia nota come ipercolesterolemia familiare è provocata dal deficit o dall'assenza di recettori LDL funzionanti. L'ingresso di lipoproteine a bassa densità negli epatociti e nelle cellule di altri tessuti è alterato e comporta un innalzamento dei livelli plasmatici di LDL.^{20,21} Nell'ipotiroidismo, i recettori LDL sono scarsamente espressi¹⁷ e si può ipotizzare che nei cani colpiti dall'endocrinopatia questo provochi un innalzamento del colesterolo LDL per lo stesso meccanismo agente nell'uomo.

La lipoproteina Lp(a) è una frazione della LDL che nel corso dell'elettroforesi migra nell'intervallo pre- β ed è legata all'apolipoproteina A. Quest'ultima è strutturalmente omologa al plasminogeno e può interferire con la normale fibrinolisi impedendo il legame del plasminogeno alla fibrina e alle superfici endoteliali. Pertanto, la lipoproteina Lp(a) può favorire i fenomeni trombotici nel sito aterosclerotico e contribuire alla crescita della placca.^{4,22}

Comparsa delle lipoproteine β a bassissima densità

Le lipoproteine β a bassissima densità sono lipoproteine ricche di colesterolo, la cui produzione probabilmente ha sede a livello epatico. Queste lipoproteine contengono apolipoproteine B ed E ed interagiscono con recettori specifici presenti sulla superficie dei macrofagi. Questi ultimi non sono in grado di reprimere l'espressività di questo recettore quando i livelli di colesterolo intracellulare si innalzano e quindi i macrofagi accumulano quantità massicce di colesterolo.^{13,19} I macrofagi probabilmente sono i progenitori delle cellule schiumose.

Aumento delle lipoproteine ad alta densità

Il cane normale è dotato di lipoproteine ad alta densità (HDL) che nel corso dell'elettroforesi migrano nella zona α . Queste lipoproteine vengono denominate HDL₂ o HDL tipiche.¹³ L'HDL tipica possiede un'apolipoproteina A che viene riconosciuta da un recettore presente nei tessuti extraepatici. Il complesso recettore-legante viene inglobato per endocitosi ma, contrariamente a quanto avviene per il meccanismo LDL, sia la HDL che il recettore vengono riciclati a livello della superficie cellulare. In questo processo la lipoproteina ad alta densità assume colesterolo e apolipoproteina E.^{19,21} La HDL arricchita di colesterolo (HDL_c) può legarsi a un recettore dell'apolipoproteina E (ad es. il recettore LDL) e cedere il proprio colesterolo al tessuto in causa. Se il colesterolo viene ceduto al fegato, potrà essere escreto o catabolizzato in sali biliari, mentre se viene ceduto a tessuti extraepatici dotati dei recettori LDL, tenderà ad accumularsi.¹⁹

Segnalamento in 14 cani con aterosclerosi secondo le valutazioni eseguite presso il Veterinary Hospital of the University of Pennsylvania

Età	da 5 a 13 anni
Sesso	7 maschi 7 femmine
Razza	Meticci (6 soggetti) Dobermann (2 soggetti) Rottweiler (2 soggetti) Pastore tedesco (1 soggetto) Dalmata (1 soggetto) Setter irlandese (1 soggetto) Golden retriever (1 soggetto)

Diminuzione delle lipoproteine ad alta densità tipiche

Come descritto in precedenza, l'HDL₂ allontana il colesterolo dai tessuti extraepatici. Una diminuzione della lipoproteina induce il deficit di questo meccanismo e il conseguente accumulo di colesterolo in tali tessuti.¹⁹

Se si procede ad incubare cellule muscolari lisce o macrofagi di origine canina con LDL, β -VLDL o HDL_c, si osserverà l'accumulo di grandi quantità di colesterolo.^{9,23} Si ipotizza che questa reazione possa dipendere dal legame di tali lipoproteine a recettori specifici che non sono soggetti a vincoli di *feedback* negativo.¹⁹ Quando siano presenti grandi quantità di molecole donatrici di colesterolo associate a bassi livelli di HDL₂, il colesterolo si deposita nelle pareti arteriose, con conseguente sviluppo di aterosclerosi. Tuttavia, questa ipotesi non è ancora stata dimostrata.

STUDIO RETROSPETTIVO

Scelta di casi clinici

Sono stati esaminati i dati patologici registrati presso il Veterinary Hospital of the University of Pennsylvania nel periodo compreso fra il 1986 e il 1991. La ricerca permise di individuare 14 cani affetti da aterosclerosi, mentre non venne identificato alcun gatto colpito dalla condizione. Sulla base dell'esame istopatologico della tiroide, in 13 dei suddetti cani venne diagnosticata la presenza di ipotiroidismo.

Risultati

Segnalamento

Tutti i cani considerati erano di età media o anziani. Non vi era alcuna predisposizione di sesso o di razza, benché tutti fossero di grossa mole e di peso compreso fra 20 e 45 kg (vedi Segnalamento nei cani con aterosclerosi).

Tabella 1
Reperti clinici rilevati in 14 cani colpiti da aterosclerosi^a

Segni clinici	Numero del cane													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Collasso		+		+		+	+							+
Vomito		+		+		+			+					
Segni neurologici							+		+			+		
Paraplegia					+								+	
Segni dermatologici		+		+										
Dispnea								+		+				
Letargia			+			+		+	+	+				
Poliuria/polidipsia						+				+				
Febbre		+	+											
Ittero		+												
Moribondi	+										+			

^a Valutati presso il Veterinary Hospital dell'University of Pennsylvania.

Reperti clinici

I cani erano stati portati alla visita con un'ampia varietà di segni clinici, non tutti direttamente attribuibili a fenomeni di aterosclerosi (Tab. 1). Cinque animali vennero presentati in stato di collasso ed entro una settimana andarono incontro a morte o dovettero essere soppressi per via eutanassica. I cani 2, 6 e 9 erano affetti da pancreatite (che spiegava la presenza del vomito), mentre il 4 era colpito da feocromocitoma. I cani 7, 9 e 12 vennero portati alla visita con segni neurologici simili; infatti presentavano tutti un certo grado di atassia e dismetria che al momento del controllo era progredito in stato stuporoso. A questo punto, gli animali manifestavano iperreflessia con riflessi estensori crociati. In un soggetto, l'anamnesi riferiva precedenti crisi convulsive. Entrambi i cani con paraplegia (i numeri 5 e 13) vennero colpiti da trombosi iliaca. Soltanto due soggetti manifestarono segni dermatologici tipici di ipotiroidismo (ad es. ipotricosi e ipercheratosi). I casi 8 e 10 presentavano dispnea e l'esame ecocardiografico dimostrò l'esistenza di miocardiopatia dilatativa.

Reperti di laboratorio

Il reperto di laboratorio più significativo era rappresentato dall'ipercolesterolemia. I livelli di colesterolo vennero misurati in 9 cani, 8 dei quali risultarono ipercolesterolemici con valori compresi fra 318 e 1164 mg/dl (valore medio = 650 mg/dl; valore normale = da 150 a 250 mg/dl). La trigliceridemia venne misurata soltanto in un soggetto e risultò normale. Tutti i cani con pancreatite presentavano siero lipemico. Poiché la lipemia percepibile ad occhio nudo può essere imputata alla presenza di chilomicroni oppure di lipoproteine a bassissima densità,¹⁶ è probabile che la misurazione dei livelli di trigliceridi in questi soggetti avrebbe fornito quadri di ipertrigliceridemia.

Il test di stimolazione con ormone tireostimolante (TSH) venne eseguito soltanto in due casi. In entrambi i soggetti, la stimolazione tiroidea non risultò normale, con livelli basali di tiroxina (T₄) inferiori a 19 nmol/l e livelli post-stimolazione di meno di 22 nmol/l (valore basale normale compreso fra 19 e 52 nmol/l con incrementi di due o quattro volte in seguito a stimolazione).

Reperti anatomopatologici macroscopici

In tutti i cani, tranne in quello con feocromocitoma, entrambi i lobi tiroidei erano piccoli, pallidi e atrofici. Nella quasi totalità delle arterie vennero rilevate lesioni aterosclerotiche, benché alcuni rami arteriosi sembrassero maggiormente predisposti. In tutti gli animali, l'aorta presentava un certo grado di interessamento. Le lesioni erano più evidenti a carico del tratto addominale e avevano l'aspetto di placche solide, gialle e rilevate a carico delle tonache intima e media del vaso (Fig. 2). Queste lesioni spesso progredivano in fenomeni di stenosi, ulcerazione e trombosi e, in un caso, rottura con conseguente emoperitoneo.

Le arterie coronarie, sia intramurali che extramurali, erano coinvolte in tutti gli animali. Talvolta era possibile riscontrare l'occlusione di un vaso, mentre i fenomeni di infarto erano rari (Fig. 3).

In 6 dei 14 cani erano coinvolti i vasi arteriosi encefalici e vennero evidenziate lesioni a carico di arterie cerebrali, circolo di Willis e arteria basilare (Fig. 4). In tre cani con manifestazioni neurologiche vennero osservate modificazioni parenchimali associate a necrosi, emorragie ed edema. Queste lesioni erano situate a livello di capsula interna, corpo calloso e parte del cervelletto.

Altri vasi arteriosi spesso colpiti dall'affezione sono l'arteria renale (in sei cani) e quella tiroidea (sei cani). Talvolta sono state riscontrate lesioni arteriose a livello di milza,



FIGURA 2 - Placche aterosclerotiche osservate a livello di lesioni rilevate, gialle e adese alla superficie intima dell'aorta.

polmoni, addome, osso e prostata oltre che nelle arterie carotidi.

Le conseguenze dell'aterosclerosi erano principalmente la trombosi e l'infarto. Questo appariva particolarmente evidente nei cani con trombosi delle arterie iliache, che in un caso comportò la gangrena di entrambi gli arti posteriori (Fig. 5). Alcuni animali mostravano segni di trombosi a carico di molteplici organi, soprattutto encefalo, milza e polmoni.

Lesioni istopatologiche

Le lesioni arteriose avanzate erano rappresentate da notevole ispessimento della tonaca media (conseguente all'accumulo di cellule schiumose), degenerazione dei miociti, presenza di frustoli necrotici e deposito di lipidi in sede extracellulare e di strie di colesterolo. In un caso apparivano evidenti i segni di mineralizzazione e metaplasia condroide della tonaca media. Le lesioni a carico della tonaca intima erano rappresentate principalmente da accumulo di cellule schiumose con fenomeni di proliferazione dell'intima e fibrosi (Fig. 6). L'esame istopatologico della tiroide evidenziò uno stato di atrofia ghiandolare in otto soggetti e di tiroidite linfocitaria in altri cinque.⁴³

Discussione

Nel presente studio predominavano i soggetti di grossa taglia di età media o più anziani. Il tipico cane ipotiroidico è prevedibilmente un soggetto di età media, indifferente maschio o femmina. Le razze in cui il rischio di ipotiroidismo è particolarmente elevato sono: Dobermann, golden retriever, setter irlandese, boxer, alano, barbone, bassotto e schnauzer nano.²⁴ In 24 casi di aterosclerosi spontanea segnalati in precedenza, la maggior parte dei soggetti colpiti era di media età. In uno studio,⁸ l'età media di questi animali era di 8,5 anni. Le razze rappresentate in 4 studi comprendevano Dobermann, pastore tedesco, dalmata, setter inglese, Labrador retriever, barbone, beagle, schnauzer, bassotto, collie e water spaniel irlandese.^{7,8,25,26}

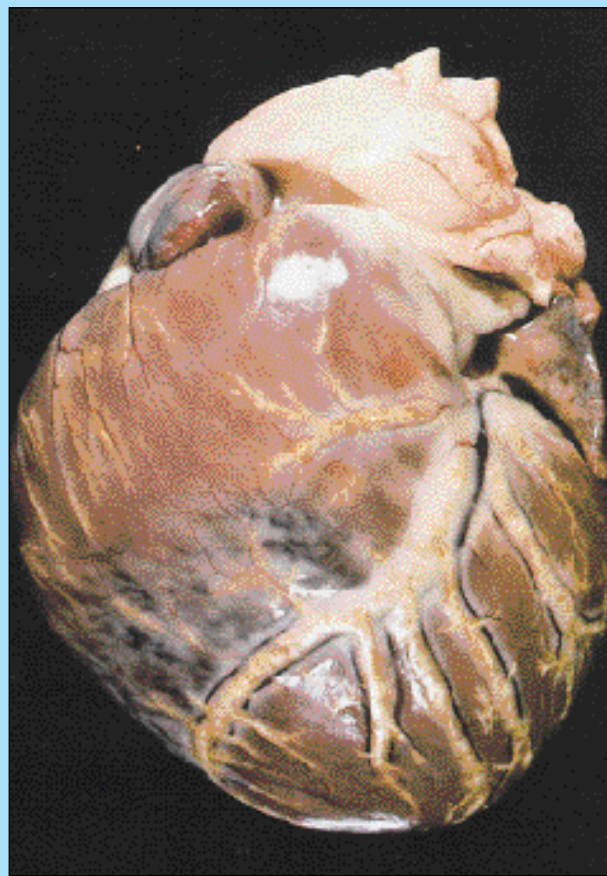


FIGURA 3 - Gravi fenomeni aterosclerotici a livello delle arterie coronarie.

L'aterosclerosi deve essere inclusa fra le diagnosi differenziali nei soggetti che manifestano disturbi poliorganici. Gli animali colpiti possono essere portati alla visita in stato di collasso a causa di un certo numero di meccanismi patologici che variano dalla coagulazione intravascolare disseminata alla trombosi a carico di organi vitali. In segnalazioni precedenti, i segni clinici associati all'aterosclerosi erano variabili, in genere di breve durata e si manifestavano prima della morte o della soppressione eutanasica.^{7,8,25,26} Spesso venivano segnalati stati di letargia e anoressia seguiti da collasso. Altri reperti comprendevano vomito, diarrea e dispnea.^{7,8,26}

In associazione all'ipotiroidismo sono stati descritti segni a carico del sistema nervoso centrale che sembrano essere relativamente costanti,^{27,28} fra cui manifestazioni vestibolari o cerebellari con episodi occasionali di paralisi del nervo facciale.⁷ In uno studio, un cane presentava da circa un anno episodi ricorrenti di atassia e di testa piegata. Tali deficit neurologici culminarono in attacchi convulsivi e infine coma con rigidità dei muscoli estensori.⁷ I cani con segni da lievi a moderati possono guarire con un'integrazione di ormone tiroideo,²⁸ mentre nei soggetti ipotiroidici con segni di maggiore gravità, quali convulsioni o coma, la prognosi è infausta. In questi ultimi è stata rilevata la presenza di lesioni aterosclerotiche a livello encefalico, associate a fenomeni di necrosi parenchimale.^{7,8}

I reperti di laboratorio ottenuti in questo studio corrispondono bene a quelli descritti in altri casi di aterosclerosi ad insorgenza spontanea. In una ricerca, sette degli otto

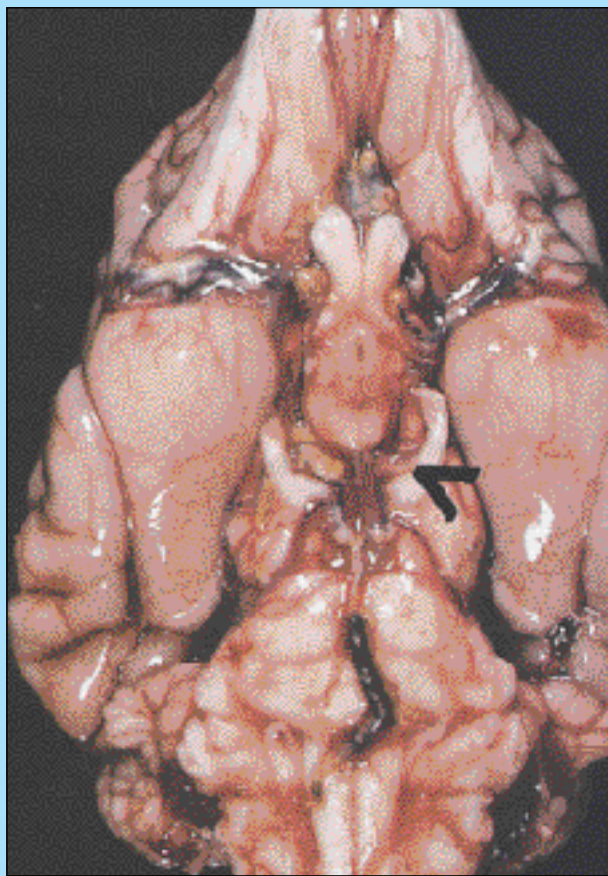


FIGURA 4 - Superficie ventrale dell'encefalo con fenomeni di aterosclerosi a carico del circolo di Willis (punte di freccia).



FIGURA 5 - Trombosi del tratto terminale dell'aorta e di entrambe le arterie iliache.

cani esaminati erano affetti da ipercolesterolemia,⁸ la cui entità variava, arrivando fino a 2130 mg/dl in un soggetto (intervallo normale = da 121 a 259 mg/dl).⁷ In sei cani su sei esaminati era presente iperlipemia⁸ e in un soggetto la trigliceridemia raggiungeva il livello di 570 mg/dl (intervallo normale = da 23 a 45 mg/dl). Inoltre erano presenti innalzamenti modesti di alanina-transaminasi, fosfatasi alcalina e amilasi.⁸ Sei dei nove cani presentavano una moderata anemia non rigenerativa (ematocrito compreso fra 19% e 30%).^{7,8} In tutti i cani esaminati vennero rilevati bassi livelli sierici di triiodotironina (da 0,14 a 0,3 nmol/l; intervallo normale da 1,5 a 3,0 nmol/l) e bassi livelli di T₄ (da 1,3 a 2,6 nmol/l; intervallo normale = da 1,5 a 4,0 nmol/l).^{7,8} Altri reperti segnalati in 4 dei 7 cani in cui era stato eseguito l'elettrocardiogramma comprendevano fibrillazione atriale, sollevamento del segmento S-T e incisura del QRS, segno ritenuto compatibile con l'infarto miocardico.⁸

Quando un soggetto viene portato alla visita con i segni clinici appena descritti, occorre misurare i livelli di colesterolo e se questi risultano elevati, è indicato eseguire un test di stimolazione con TSH. Quest'ultimo può essere rimandato fino al completamento di altri esami diagnostici più critici, quali contrastografia o ecografia Doppler.

L'eziologia della cardiopatia nei due cani considerati nel presente studio è sconosciuta.

La fibrosi miocardica multifocale è un reperto comune nei cani con aterosclerosi.^{7,8,29,30} In uno studio condotto su 21 cani,⁸ la totalità dei soggetti era colpita da

fibrosi miocardica multifocale, mentre un cane soltanto presentava segni di infarto miocardico associati all'occlusione di un'arteriola.²⁹

Tre cani vennero portati alla visita con pancreatite, il cui significato non è stato chiarito. Talvolta, l'ipotiroidismo può favorire lo sviluppo di ipertrigliceridemia ed è stato ipotizzato che la lipasi pancreatica possa idrolizzare i trigliceridi nei capillari del pancreas con conseguente rilascio di acidi grassi tossici in grado di danneggiare il tessuto pancreatico.³¹ Questo implica che l'ipotiroidismo è un fattore di rischio di pancreatite. Nell'ambito di uno studio,⁸ in due cani su 21 vennero riscontrati reperti necroscopici di pancreatite, al cui sviluppo può contribuire l'ischemia dell'organo determinata dall'aterosclerosi. La pancreatite acuta da sola può essere associata a gradi variabili di ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia.³² I reperti necroscopici macroscopici e istopatologici riscontrati in questo studio sono analoghi a quelli descritti in studi condotti sia in casi spontanei^{7,8,25,26} che in casi indotti sperimentalmente.^{11,14,29,30}

Data la gravità della patologia poliorganica, è fondamentale formulare precocemente la diagnosi quando le conseguenze dell'aterosclerosi si evidenziano clinicamente. Allo scopo di facilitare tale compito vengono forniti alcuni suggerimenti e osservazioni relative alla valutazione clinica.

- ❑ I segni clinici possono variare da gravi casi di collasso, patologie neurologiche o disturbi gastroenterici a lievi manifestazioni dermatologiche o nervose.

- ❑ Lo screening biochimico rappresenta un test di routine e può rivelare la presenza di ipercolesterolemia. Se indicato, occorre eseguire diverse misurazioni dei livelli di colesterolo a digiuno poiché i valori possono variare su base giornaliera.
- ❑ La determinazione dei livelli basali di T_4 è adatta nei soggetti con ipercolesterolemia, anche se non manifestano chiari segni di ipotiroidismo. La contemporanea misurazione dei livelli di T_4 libera riduce la probabilità di formulare una diagnosi falsamente positiva di ipotiroidismo; tuttavia, se anche i livelli di T_4 sono diminuiti per effetto della cosiddetta "sindrome dell'eutiroido malato" (*"euthyroid sick syndrome"*), può rendersi necessario un test di stimolazione con TSH.³³ Occorre escludere altre cause di ipercolesterolemia, quali diabete mellito, iperadrenocorticism e sindrome nefrosica.³²
- ❑ In rare occasioni le immagini radiografiche dell'addome possono mettere in evidenza fenomeni di mineralizzazione dell'aorta.
- ❑ L'arteriografia con mezzo di contrasto può rivelare eventuali fenomeni di trombosi iliaca. Nell'uomo, le arteriografie coronariche vengono eseguite per evidenziare processi di aterosclerosi locale.
- ❑ L'esame biotipico della tiroide può garantire un duplice beneficio; infatti consente di formulare una diagnosi istologica di ipotiroidismo e permette di evidenziare eventuali fenomeni di aterosclerosi a carico dell'arteria tiroidea.

TRATTAMENTO

Nei cani portati alla visita con segni di trombosi o di insufficienza poliorganica è stato eseguito un trattamento palliativo. Nei gatti, i fenomeni di tromboembolismo aortico sono stati trattati per via chirurgica con successo limitato.³⁴⁻³⁶ La rimozione chirurgica degli emboli può essere eseguita nei cani con trombosi iliaca; tuttavia, data la gravità della patologia arteriosa, l'intervento può essere seguito da rottura del vaso o da rapida formazione di trombi. Nel cane sono stati applicati a scopo sperimentale i sistemi di angiochirurgia al laser e il trattamento enzimatico delle placche aterosclerotiche, ma con risultati parziali.^{37,38} Gli agenti ipocolesterolemici sono utili nell'uomo³⁹ e le terapie antiossidanti appaiono promettenti nei modelli sperimentali.⁴⁰ Nel cane, non sono stati eseguiti studi utilizzando questo tipo di agenti. Le terapie a lungo termine attuate in animali portati alla visita negli stadi precoci della malattia garantiscono maggiori probabilità di successo.

Il trattamento si concentra su due linee di azione, rappresentate da integrazione di ormone tiroideo e misure dietetiche. Per l'integrazione ormonale di solito si utilizza levotiroxina sodica (da 10 a 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per via orale due volte al giorno).²⁴ La tiroxinemia deve essere misurata a un mese di distanza dall'inizio della terapia per assicurarsi che i livelli di T_4 siano entro i limiti terapeutici. Il picco di T_4 viene raggiunto da 4 a 6 ore dopo la somministrazione della singola dose giornaliera del farmaco.⁴¹ Le misure dietetiche prevedono una dieta a basso tenore di grassi e di colesterolo che contenga quantità adeguate di acidi grassi essenziali. È stato dimostrato che i cani eutiroidi che

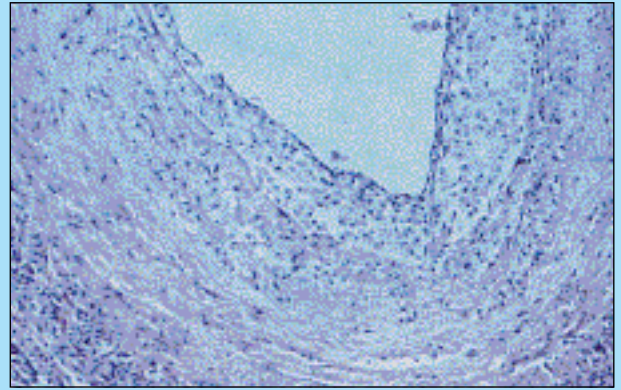


FIGURA 6 - Sezione di arteria colpita da aterosclerosi in cui si evidenzia l'ispessimento della tonaca media e l'accumulo di cellule schiumose nella tonaca intima (H&E; ingrandimento originale 20X).

assumono diete contenenti scarse quantità di acidi grassi essenziali (con moderati livelli di colesterolo) tendono a sviluppare fenomeni di aterosclerosi.^{14,15} Inoltre, gli animali che assumono grassi saturi sviluppano lesioni più gravi di quelli alimentati con grassi insaturi.¹⁴ Sono disponibili due tipi di diete commerciali, entrambe contenenti 7 grammi di grassi (sulla sostanza secca), ma una con 25 g di fibra e l'altra con 16 g. La dieta a maggiore contenuto in fibra possiede una densità calorica minore ed è utile quando sia richiesto un calo di peso.

REGRESSIONE DELLE LESIONI

In modelli sperimentali nel cane, la colesterolemia rientrava nella norma nell'arco di 8 settimane³⁰ dall'istituzione del regime terapeutico. In uno studio, dopo 6 - 12 settimane dall'eliminazione del colesterolo dalla dieta è apparsa evidente la regressione delle lesioni che, nell'arco di 14 mesi, sono sparite completamente.⁴² Tuttavia, le lesioni avanzate non regrediscono mai completamente.

CONCLUSIONE

L'aterosclerosi è una complicazione rara ma grave dell'ipotiroidismo. Quando i segni clinici attribuibili a vasculopatia diventano evidenti, il soggetto di solito è già prossimo alla morte. Nel cane, non sono stati eseguiti studi riguardo al trattamento delle forme spontanee di aterosclerosi e in genere la condizione viene diagnosticata alla necropsia. La presenza della malattia deve essere sospettata nei soggetti affetti da ipotiroidismo e ipercolesterolemia. Sulla base dei dati sperimentali, è prevedibile che l'integrazione di ormone tiroideo e le misure dietetiche impediscano l'ulteriore sviluppo dell'affezione.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano il Dr. Thomas van Winkle, Department of Pathology, Veterinary Hospital of the University of Pennsylvania, per avere fornito la sua assistenza e avere consentito l'uso delle sue immagini.

Note sugli autori

Al momento della pubblicazione del presente lavoro, il Dr. Zeiss era un interno e il Dr. Waddle insegnante del Veterinary Hospital of the University of Pennsylvania, School of Veterinary Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania. Attualmente, il Dr. Zeiss è studente laureato presso il James A. Baker Institute of Animal Sciences, New York College of Veterinary Medicine, Cornell University, Ithaca, New York, mentre il Dr. Waddle esercita la libera professione presso il Veterinary Medicine Referral Hospital, Durham, North Carolina.

Bibliografia

- Wissler RW: Theories and new horizons in the pathogenesis of atherosclerosis and the mechanism of clinical effects. *Arch Pathol Lab Med* 116: 1281-1291, 1992.
- Clinton SK, Libby P: Cytokines and growth factors in atherogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 116:1292-1300, 1992.
- Steinberg D, Witztum JL: Lipoproteins and atherogenesis. *JAMA* 264(23):3047-3052, 1990.
- Chobanian AV: Pathophysiology of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 70:3G-7G, 1992.
- Chisolm GM: Oxidised lipoproteins and leukocyte-endothelial interactions: Growing evidence for multiple mechanisms. *Lab Invest* 68(4):369-371, 1993.
- White RA: Lesions of atherosclerosis, in *Atherosclerosis and Arteriosclerosis: Human Pathology and Experimental Animal Models and Methods*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1989, pp 51-55, 248.
- Patterson JS, Rinsley MS, Zachary JF: Neurologic manifestations of cerebrovascular atherosclerosis associated with primary hypothyroidism in a dog. *JAVMA* 186(5):499-503, 1985.
- Lin S, Tilley LP, Tappe JP, et al: Clinical and pathologic findings in dogs with atherosclerosis: 21 cases (1970-1983). *JAVMA* 189(2): 227-232, 1986.
- Mahley RW, Innerarity TL, Weisgraber KH, et al: Canine hyperlipoproteinemic atherosclerosis. Accumulation of lipids by aortic medial cells in vivo and in vitro. *Am J Pathol* 87:205-225, 1977.
- Schuab RG, Keith JC, Bell FP, et al: A study of atherosclerotic lesion development in the injured pulmonary arteries of dogs with induced hyperlipemia. *Lab Invest* 56(5):489-498, 1987.
- Suzuki M: Experimental cerebral atherosclerosis in the dog. *Am J Pathol* 67(2):387-393, 1972.
- Steiner A, Kendall FE: Atherosclerosis and arteriosclerosis in dogs following ingestion of cholesterol and thiouracil. *Arch Pathol* 42:433, 1946.
- Mahley RW, Weisgraber KH, Innerarity T: Canine lipoproteins and atherosclerosis. *Circ Res* 35:722-733, 1974.
- Mahley RW, Innerarity TL, Weisgraber KH, et al: Canine hyperlipoproteinemia and atherosclerosis. *Am J Pathol* 87(1): 205-219, 1977.
- Malmros H, Sternby NH: Induction of atherosclerosis in dogs by a thiouracil free semisynthetic diet containing cholesterol and hydrogenated coconut oil. *Prog Biol Pharmacol* 4:482, 1968.
- Zerbe C: Canine hyperlipemias, in Kirk RW: *Current Veterinary Therapy*. X. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 1046-1053.
- Weinberg RB: Lipoprotein metabolism: Hormonal regulation. *Hosp Pract* 223-243, 1987.
- Butkus A, Ehrhart LA, Robertson AL, et al: Effects of diets rich in saturated fatty acids with or without added cholesterol on plasma lipids and lipoproteins. *Lipids* 5:896, 1970.
- Mahley RW: Atherogenic hyperlipidemia. *Med Clin North Am* 66:375-403, 1982.
- Goldstein JL, Kita T, Brown MS: Defective lipoprotein receptors and atherosclerosis. *N Eng J Med* 309:288-296, 1983.
- Stryer L: Biosynthesis of lipids, in *Biochemistry*, New York, WH Freeman & Co, 1988, pp 560-564.
- Walter Bowie EJ: Lipid-related clotting reactions of clinical significance. *Arch Pathol Lab Med* 116:1345-1349, 1992.
- Bichsel P, Innerarity TL, Brown MS, et al: Cholesterol ester synthesis in macrophages: Stimulation by β -VLDL from cholesterol fed animals of several species. *J Lipid Res* 21:970-980, 1980.
- Feldman EC, Nelson RW: Hypothyroidism, in *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1987, pp 59-60.
- Bloom F: Xanthomatosis of the arterial media in a dog. *Am J Pathol* 22:519-531, 1946.
- Robinson M: Generalized atherosclerosis in a dog. *J Small Anim Pract* 17:45-50, 1976.
- Nelson J: Neurologic signs in 2 hypothyroid dogs. *Mod Vet Pract* 66:645-646, 1985.
- Bichsel P, Jacobs G, Oliver J: Neurologic manifestations associated with hypothyroidism in 4 dogs. *JAVMA* 192(12): 1745-1747, 1988.
- Mahley RW, Nelson AW, Ferrans VJ, et al: Thrombosis in association with atherosclerosis induced by dietary perturbations in dogs. *Science* 192:1139-1141, 1976.
- Manning PJ: Thyroid gland and arterial lesions of beagles with familial hypothyroidism and hyperlipoproteinemia. *Am J Vet Res* 40(6):820-828, 1979.
- Ettinger SJ: Exocrine pancreatic disease, in *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, vol 2. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, p 1534.
- DeBowes LJ: Lipid metabolism and hyperlipoproteinemia in dogs. *Compend Contin Educ Pract Vet* 9(7):727-734, 1987.
- Muth Beale K: Current diagnostic techniques for evaluating thyroid function in the dog. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 20(6):1429-1441, 1990.
- Buchanan JW, Baker GJ, Hill JD: Aortic embolism in cats: Prevalence, surgical treatment and electrocardiography. *Vet Rec* 79:496, 1966.
- Evans MG: Aortic thromboembolism in a cat. *VM SAC* 75:1150-1151, 1980.
- McCarain DM, Sceli DE, Arp LH: Surgical treatment of aortic embolism. *VM SAC* 67:387-390, 1972.
- Kjellstrom BT, Bylock AL, Bott-Silvermann C, et al: Removal of surgically induced fibrous arterial plaques by argon laser angioplasty using a multifiber delivery system. An experimental study in the dog. *J Thorac Cardiovasc Surg* 96(6): 925-929, 1988.
- Kerenji T, Merkel V, Szabolcs Z, et al: Local enzymatic treatment of atherosclerotic plaques. *Exp Mol Pathol* 49(3): 330-338, 1988.
- Kane JP, Malloy MJ: Treatment of hypercholesterolemia. *Med Clin North Am* 66(2):537-547, 1982.
- Kita T, Nagano Y, Kokode M, et al: Probucol prevents the progression of atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:5928-5931, 1987.
- Nachreiner RF, Refsal KR: Radioimmunoassay monitoring of thyroid function in dogs on thyroid replacement therapy: 2674 cases (1985-1987). *JAVMA* 301(4):623-629, 1992.
- DePalma RG, Habay CA, Insull W, et al: Progression and regression of experimental atherosclerosis. *Surg Gynecol Obstet* 131:633, 1970.