



**UNIVERSITÀ
DI PARMA**

DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICO-VETERINARIE

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina Veterinaria

**NUOVE PROSPETTIVE NELLA GESTIONE DELLA SIRINGOMIELIA NEL CANE: UN
APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE DALLA PREVENZIONE ALLA TERAPIA**

**NEW INSIGHTS INTO THE MANAGEMENT OF SYRINGOMYELIA IN DOGS: A
MULTIDISCIPLINARY APPROACH FROM PREVENTION TO THERAPY**

Relatore:

Chiar.mo Prof. EZIO BIANCHI

Laureanda:

MARTINA PONTICELLI

ANNO ACCADEMICO 2025-2026

INDICE

RIASSUNTO	6
ABSTRACT	7
INTRODUZIONE	8
1. ANATOMIA FUNZIONALE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE E DEL SISTEMA LIQUORALE	10
1.1 Struttura del sistema nervoso centrale, meningi e spazio subaracnoideo	10
1.2 Anatomia del midollo spinale, legamenti di fissazione e ruolo del <i>filum terminale</i>	11
1.3 Il sistema ventricolare e la circolazione del liquido cerebrospinale.....	13
1.4 Anatomia delle vie nocicettive e meccanismi del dolore neuropatico centrale	15
2. ESAME NEUROLOGICO.....	17
2.1 Osservazione a distanza: stato mentale, comportamento, postura e andatura	18
2.2 Reazioni posturali.....	20
2.3 Nervi cranici	21
2.4 Riflessi spinali	22
2.5 Esame muscolare	23
2.6 Sensibilità nocicettiva.....	24
2.7 Vescica.....	24
3. STUDIO COMPARATO E TRASLAZIONALE DELLA SIRINGOMIELIA IN MEDICINA UMANA E VETERINARIA	25
4. EZIOPATOGENESI DELLA MALFORMAZIONE <i>CHIARI-LIKE</i> E FISIOPATOLOGIA DELLA SIRINGOMIELIA CANINA.....	28
4.1 Classificazione eziologica della siringomielia nel cane.....	28
4.2 Alterazioni fluidodinamiche del liquido cerebrospinale	31
4.3 Teorie idrodinamiche sulla formazione ed espansione della siringa	33
4.4 Fisiopatologia intramidollare	34
5. DIAGNOSI	35
5.1 Il ruolo del proprietario.....	35

5.2	Dall'osservazione del proprietario all'indagine del neurologo	36
5.3	Diagnosi differenziali.....	36
5.4	La conferma diagnostica con la risonanza magnetica.....	37
5.5	Indagini complementari e collaterali	39
5.6	La stadiazione ufficiale secondo le linee guida internazionali	40
6.	TERAPIA E PROGNOSI	43
6.1	Protocolli farmacologici e nutraceutica	43
6.2	Accorgimenti gestionali.....	46
6.3	Medicina riabilitativa e terapie complementari.....	47
6.4	Prognosi del trattamento conservativo.....	48
6.5	Terapia chirurgica e prognosi post-operatoria	49
7.	PREVENZIONE	51
7.1	Prevenzione primaria	51
7.2	Prevenzione secondaria	52
8.	CASI CLINICI	53
8.1	Caso clinico 1: cane anziano di razza CKCS.....	53
	<i>Segnalamento e anamnesi</i>	<i>53</i>
	<i>Esame neurologico.....</i>	<i>54</i>
	<i>Diagnosi differenziali e rimodulazione della terapia</i>	<i>54</i>
8.2	Caso clinico 2: cane giovane di razza CKCS.....	54
	<i>Segnalamento e anamnesi</i>	<i>54</i>
	<i>Esame neurologico.....</i>	<i>55</i>
	<i>Piano terapeutico.....</i>	<i>55</i>
8.3	Caso clinico 3: cane di razza Bouledogue Francese	56
	<i>Segnalamento e anamnesi</i>	<i>56</i>
	<i>Esame neurologico.....</i>	<i>56</i>
	<i>Diagnosi differenziali e impostazione della terapia</i>	<i>56</i>
	<i>Conferma diagnostica</i>	<i>57</i>

<i>Piano terapeutico in base ai risultati della RM</i>	<i>58</i>
CONCLUSIONI.....	59
BIBLIOGRAFIA	60

RIASSUNTO

La siringomielia (SM) è una patologia neurologica progressiva e complessa da gestire, che riconosce eziologie congenite e acquisite, prima fra tutte la malformazione *Chiari-like* (CM), prevalentemente nelle razze canine toy e brachicefale. Il presente elaborato offre una revisione critica e aggiornata dello stato dell'arte sulla SM nel cane, integrata da una casistica retrospettiva di tre soggetti afferiti presso l'OVUD (Ospedale Veterinario Universitario Didattico) di Parma, evidenziando come il successo nel controllo di questa malattia dipenda da un approccio multidisciplinare, che spazi dalla prevenzione alla terapia. In tal modo viene salvaguardato il benessere del singolo paziente e delle popolazioni canine a rischio.

Attualmente, l'assenza di test genetici rende il protocollo di screening ufficiale basato sulla risonanza magnetica (RM) l'unico metodo di selezione riconosciuto a livello internazionale. Sebbene presenti dei limiti, si è dimostrato efficace nel ridurre la prevalenza, perché consente di identificare anche i soggetti asintomatici, non rilevabili tramite la sola visita clinica. L'educazione del proprietario e l'utilizzo di un nuovo strumento basato sul *machine learning*, il Chiari Check, sono rilevanti per l'intercettazione precoce della malattia. I gabapentinoidi si confermano il pilastro per il controllo del dolore neuropatico cronico. L'*outcome* viene influenzato positivamente dall'associazione con nutraceutici, accorgimenti gestionali, idroterapia o fisioterapia, agopuntura e altre terapie complementari. Nei casi severi o refrattari al trattamento conservativo, l'opzione chirurgica, che tenta di ripristinare la dinamica liquorale, se considerata tempestivamente prima dell'insorgenza di deficit motori invalidanti permanenti, offre oggi favorevoli prospettive prognostiche a lungo termine.

Si sottolinea l'elevato valore traslazionale della siringomielia associata alla malformazione *Chiari-like* (CM/SM) canina come modello spontaneo per la malformazione di Chiari di tipo I (CM1) e la SM nell'uomo, altrettanto prezioso per i veterinari in un'ottica di medicina comparata.

ABSTRACT

Syringomyelia (SM) is a progressive and complex neurological disorder to manage, which recognizes congenital and acquired etiologies, first and foremost Chiari-like malformation (CM), predominantly in toy and brachycephalic dog breeds. The present study offers a critical and updated review of the state of the art on SM in dogs, complemented by a retrospective case series of three subjects referred to the OVUD (Ospedale Veterinario Universitario Didattico) in Parma, highlighting how success in controlling this disease depends on a multidisciplinary approach, spanning from prevention to therapy. In this way, the welfare of the individual patient and of canine populations at risk is preserved.

Currently, the absence of genetic tests makes the official screening protocol based on magnetic resonance imaging (MRI) the only internationally recognized method of selection. Although it has limitations, it has proven effective in reducing prevalence, because it allows the identification of even asymptomatic subjects, not detectable through clinical examination alone. Owner education and the use of a new tool based on machine learning, the Chiari Check, are relevant for the early detection of the disease. Gabapentinoids are confirmed as the pillar for the control of chronic neuropathic pain. The outcome is positively influenced by the association with nutraceuticals, management strategies, hydrotherapy or physiotherapy, acupuncture, and other complementary therapies. In severe or refractory cases to conservative treatment, the surgical option, which attempts to restore cerebrospinal fluid dynamics, if considered promptly before the onset of permanent disabling motor deficits, offers today favorable long-term prognostic outcomes.

The high translational value of canine syringomyelia associated with Chiari-like malformation (CM/SM) as a spontaneous model for human Chiari malformation type I (CM1) and SM is emphasized, equally valuable for veterinarians from a comparative medicine perspective.

INTRODUZIONE

La siringomielia (SM) è una malattia neurologica che consiste nella formazione di una o più raccolte patologiche di liquido cerebrospinale (LCS), dette siringhe, all'interno del midollo spinale [1]. Sebbene possa riconoscere diverse eziologie, nella stragrande maggioranza dei casi si manifesta in stretta associazione con la malformazione *Chiari-like* (CM) [2–4]. La CM è un'alterazione complessa dello sviluppo caratterizzata da un *mismatch* volumetrico tra la fossa cranica caudale e le strutture nervose in essa contenute, che induce l'erniazione caudale del cervelletto nel forame magno, ostacolando il flusso del LCS [5]. Questa condizione mostra una spiccata predisposizione epidemiologica per le razze toy e brachicefale [2]. Il Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) rappresenta la razza d'elezione per lo studio di questa patologia, nonostante la letteratura scientifica evidenzii una frequenza clinica crescente anche in altre razze [6]. La selezione fenotipica esasperata volta alla brachicefalia e alle conseguenti modificazioni facciali riduce drasticamente quello spazio di compensazione noto come *head space*, determinando anche gravi disordini idrodinamici del LCS [7].

L'eziopatogenesi della SM è legata all'alterazione della normale circolazione liquorale [3]. L'ostruzione suboccipitale, nel caso della CM, altera il flusso del LCS tra la cavità cranica e lo spazio subaracnoideo spinale, generando gradienti pressori anormali a ogni sistole cardiaca [8]. Moderni modelli tridimensionali derivati dalla risonanza magnetica (RM) hanno confermato che i soggetti affetti presentano un marcato restringimento dello spazio subaracnoideo cervicotoracico [9]. Di conseguenza, l'onda pressoria sistolica del LCS forza il fluido a penetrare nel midollo attraverso gli spazi perivascolari o alterando la pervietà del canale centrale, portando alla distruzione dei tessuti e alla formazione della cavità siringomielica [4,10].

Da un punto di vista clinico, la SM si traduce in un dolore neuropatico centrale cronico e deficit neurologici progressivi [11]. L'iperestesia cervicale, le alterazioni dell'andatura e i deficit propriocettivi sono di frequente riscontro [12]. Il grattamento fantasma (*phantom scratching*) è considerato un segno patognomonico, causato da un'alterazione della nocicezione spinale, ma non per forza sempre presente [13]. La sintomatologia può essere estremamente variabile da soggetto a soggetto [14]. In seguito alla visita neurologica specialistica, per giungere a una diagnosi definitiva il *gold standard* è l'esecuzione di una RM [15]. L'avanzamento tecnologico ha introdotto strumenti diagnostici basati sul *machine learning* e tecniche di RM avanzate [16,17]. Il proprietario assume un ruolo sempre più importante nel rilevamento precoce della malattia,

grazie alla semplice compilazione di un questionario online basato sulle osservazioni domestiche, il Chiari Check, che può indirizzare verso un'indagine più approfondita [18].

Gli studi genomici hanno confermato la natura poligenica, identificando nel CKCS loci legati sia allo sviluppo scheletrico che all'espressività clinica del dolore, rilevanti per sviluppi futuri in termini di screening genetici [19,20]. Attualmente esistono schemi ufficiali di screening tramite RM, che si sono dimostrati efficaci nel ridurre significativamente la prevalenza della SM in popolazioni canine sottoposte a piani di selezione riproduttiva controllati [21,22].

Il trattamento si focalizza sul controllo del dolore neuropatico tramite gabapentinoidi, sfruttando anche associazioni con altri farmaci ad azione sinergica e integratori [11,23,24]. A questo si affiancano la medicina riabilitativa e terapie complementari come l'agopuntura, oltre agli accorgimenti gestionali che deve mettere in atto il proprietario per tenere il più possibile sotto controllo i sintomi [25,26]. Nei casi più gravi si può ricorrere alla chirurgia, che offre migliori prospettive di stabilizzazione clinica a lungo termine rispetto al passato [27].

Lo studio della SM canina, in particolare in associazione alla CM, assume un profondo valore in un'ottica di medicina comparata e traslazionale. Il parallelismo con la malformazione di Chiari di tipo I (CM1) e la conseguente SM nell'uomo rende il cane, in particolare il CKCS, il modello spontaneo perfetto [28]. Allo stesso tempo, questa analogia è di grande aiuto alla medicina veterinaria per l'interpretazione della sintomatologia algica in un paziente che non può esprimersi verbalmente [14].

Il presente elaborato si propone di riportare e valutare criticamente lo stato dell'arte nella gestione della SM nel cane. Attraverso l'analisi approfondita della letteratura scientifica internazionale e il riscontro applicativo fornito dallo studio di una casistica clinica retrospettiva afferente presso l'Ospedale Veterinario Universitario Didattico (OVUD) di Parma, l'obiettivo è dimostrare come solo un approccio multidisciplinare, che spazi da una selezione etica alla clinica specialistica avanzata, possa garantire un concreto miglioramento della qualità di vita del paziente e delle razze predisposte.

1. ANATOMIA FUNZIONALE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE E DEL SISTEMA LIQUORALE

1.1 Struttura del sistema nervoso centrale, meningi e spazio subaracnoideo

Il sistema nervoso centrale (SNC) del cane si articola nell'encefalo, accolto all'interno della cavità cranica, e nel midollo spinale, alloggiato nel canale vertebrale. Dal punto di vista anatomico, l'intero asse neurale è racchiuso in strutture ossee rigide, rivestito e protetto dalle meningi, che delimitano gli spazi in cui circola il liquido cerebrospinale (LCS). Le meningi sono tre membrane connettivali concentriche, ognuna caratterizzata da funzioni e proprietà istologiche distinte [1]:

- Dura madre (pachimeninge): è la membrana più esterna, spessa e fibrosa. A livello del cranio aderisce direttamente al periostio, mentre nel canale vertebrale è separata dalle pareti vertebrali dallo spazio epidurale, che contiene tessuto adiposo e i plessi venosi vertebrali interni, con funzione ammortizzante.
- Aracnoide (leptomeninge): è la membrana intermedia, sottile e priva di vasi sanguigni. Sotto il profilo strutturale, è composta da una porzione esterna compatta dal cui versante interno si estendono sottili filamenti connettivali, denominati trabecole aracnoidee, che si collegano alla sottostante pia madre.
- Pia madre (leptomeninge): è la membrana più interna, riccamente vascolarizzata, che aderisce intimamente alla superficie dell'encefalo e del midollo spinale, seguendo l'andamento dei vasi sanguigni che penetrano nel tessuto nervoso.

Lo spazio compreso tra l'aracnoide e la pia madre prende il nome di spazio subaracnoideo ed è riempito di LCS [1].

Poiché la scatola cranica è una struttura rigida ed inestensibile, il LCS contenuto nello spazio subaracnoideo funge da ammortizzatore idraulico. In condizioni normali, in accordo con la dottrina di Monro-Kellie, il volume totale intracranico deve rimanere costante. Di conseguenza, qualsiasi variazione transitoria di volume o di pressione all'interno del cranio viene compensata dinamicamente dallo spostamento del LCS verso lo spazio subaracnoideo del canale midollare [2].

Nella malformazione *Chiari-like* (CM), il blocco di questo flusso a livello della giunzione cranio-cervicale rappresenta l'evento patogenetico iniziale da cui si sviluppa la siringomielia (SM) [4,8].

1.2 Anatomia del midollo spinale, legamenti di fissazione e ruolo del *filum terminale*

Il midollo spinale ha una struttura cilindrica ed è deputato alla conduzione bidirezionale degli impulsi nervosi tra l'encefalo e i distretti periferici. Inoltre opera come centro di integrazione per i riflessi somatici e viscerali [1].

Se sezionato trasversalmente (Figura 1.1), il midollo spinale mostra una netta separazione tra le due componenti principali [1]:

- Sostanza grigia centrale: presenta la tipica forma ad "H" o a farfalla attorno al canale centrale. È costituita prevalentemente dai corpi dei neuroni e si suddivide in corna ventrali con funzioni motorie, corna intermedie con funzioni vegetative e corna dorsali con funzioni sensitive.

La commessura grigia centrale rappresenta la prima area anatomica a subire gli effetti della pressione idrodinamica, con un danno strutturale che si estende progressivamente verso le corna dorsali man mano che la lesione cavitaria tende ad espandersi [4].

- Sostanza bianca periferica: circonda la sostanza grigia ed è costituita prevalentemente dagli assoni dei neuroni, rivestiti da una guaina mielinica. Questi assoni sono raggruppati in cordoni o funicoli, deputati alla conduzione delle informazioni sensitive ascendenti verso l'encefalo e dei comandi motori discendenti verso i muscoli.

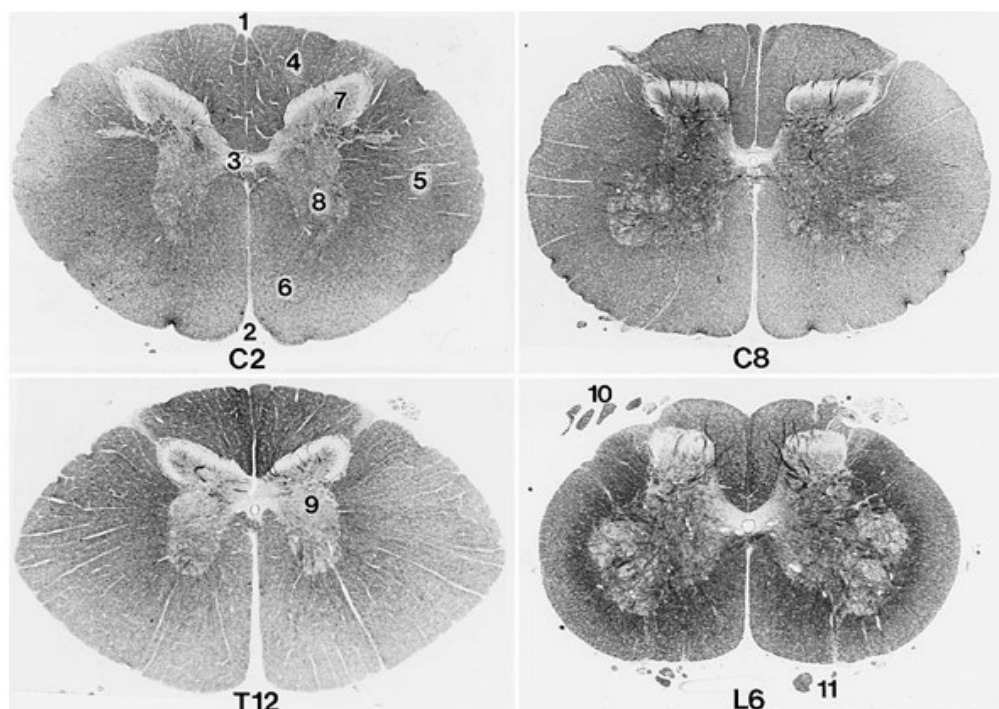


Figura 1.1: Sezioni trasverse di midollo spinale del cane a livello cervicale (C2, C8), toracico (T12) e lombare (L6). Si noti la sostanza grigia centrale a forma di farfalla e la sostanza bianca periferica. I numeri indicano i principali punti di repere anatomici: 1 solco mediano dorsale, 2 fessura mediana ventrale, 3 canale centrale, 4 cordone dorsale, 5 cordone laterale, 6 cordone ventrale, 7 corno dorsale, 8 corno ventrale, 9 corno laterale, 10 radici dorsali, 11 radici ventrali [1].

La stabilità macroscopica del midollo spinale all'interno del canale vertebrale è garantita lateralmente dai legamenti denticolati e, nella porzione caudale, dal *filum terminale*. I legamenti denticolati, tesi tra la pia madre e la dura madre, agiscono come stabilizzatori meccanici che limitano gli spostamenti e le oscillazioni del midollo durante i movimenti della colonna vertebrale. Il *filum terminale* si presenta come un sottile cordone di tessuto fibro-connettivale che fissa il cono midollare alle vertebre caudali, mantenendolo in leggera tensione fisiologica durante i movimenti della colonna [1].

Le alterazioni morfologiche a carico delle strutture terminali del midollo spinale, espressione di un alterato sviluppo embriologico del tubo neurale, assumono un rilievo significativo nei soggetti brachicefali. In particolare, una riduzione della lunghezza del *filum terminale* ha una correlazione con quadri di iperestesia e dolore cronico. Lo sviluppo di cavità siringomieliche risulta associato a una terminazione anomala del cono midollare. Tale condizione compromette la normale

biomeccanica spinale, incrementando la suscettibilità del parenchima agli insulti idrodinamici esercitati dal LCS [29].

1.3 Il sistema ventricolare e la circolazione del liquido cerebrospinale

Il sistema ventricolare è un circuito idraulico continuo costituito dalle cavità ventricolari situate all'interno dell'encefalo e dal canale centrale del midollo spinale (Figura 1.2). Questo sistema è anatomicamente suddiviso in quattro ventricoli intercomunicanti, all'interno dei quali il LCS viene prodotto, convogliato e indirizzato verso lo spazio subaracnoideo. Esso si articola nei seguenti distretti [1]:

- Ventricoli laterali (primo e secondo ventricolo): sono le cavità più ampie del sistema, situate simmetricamente all'interno degli emisferi cerebrali, nel telencefalo. Ciascun ventricolo laterale si estende seguendo la forma dell'emisfero ed è separato dall'altro dal *septum pellucidum*. Comunicano ciascuno con il terzo ventricolo sottostante attraverso il rispettivo forame interventricolare (forame di Monro).
- Terzo ventricolo: è una cavità mediana e anulare situata nel diencefalo, che circonda l'adesione intertalamica. Riceve il LCS dai ventricoli laterali e lo convoglia caudalmente verso il mesencefalo attraverso un canale stretto denominato acquedotto mesencefalico (acquedotto di Silvio).
- Acquedotto mesencefalico: è un condotto tubulare privo di plessi coroidei che attraversa il mesencefalo e mette in comunicazione il terzo ventricolo con il quarto. Rappresenta, a causa del suo calibro ridotto, un sito di elevata vulnerabilità idrodinamica.
- Quarto ventricolo: è una cavità situata nella fossa cranica posteriore, il cui pavimento (versante ventrale) è delimitato dal tronco encefalico (ponte e bulbo) e il cui tetto (versante dorsale) è costituito dal cervelletto. Rappresenta la camera di compensazione fondamentale prima del passaggio del fluido nel compartimento subaracnoideo. Il liquido defluisce dal quarto ventricolo principalmente attraverso le aperture laterali nello spazio subaracnoideo, mentre una quota minore prosegue in direzione caudale nel canale centrale del midollo spinale, un sottile condotto microscopico che decorre al centro della commessura grigia spinale.

L'intero sistema ventricolare e il canale centrale sono rivestiti dall'ependima, un epitelio formato da un singolo strato di cellule cubiche o cilindriche ciliate. Il movimento sincrono delle ciglia favorisce la microcircolazione locale del LCS, sebbene la direzione e la spinta principale del flusso generale siano determinate principalmente dalle pulsazioni sistoliche a livello dei plessi coroidei [1].

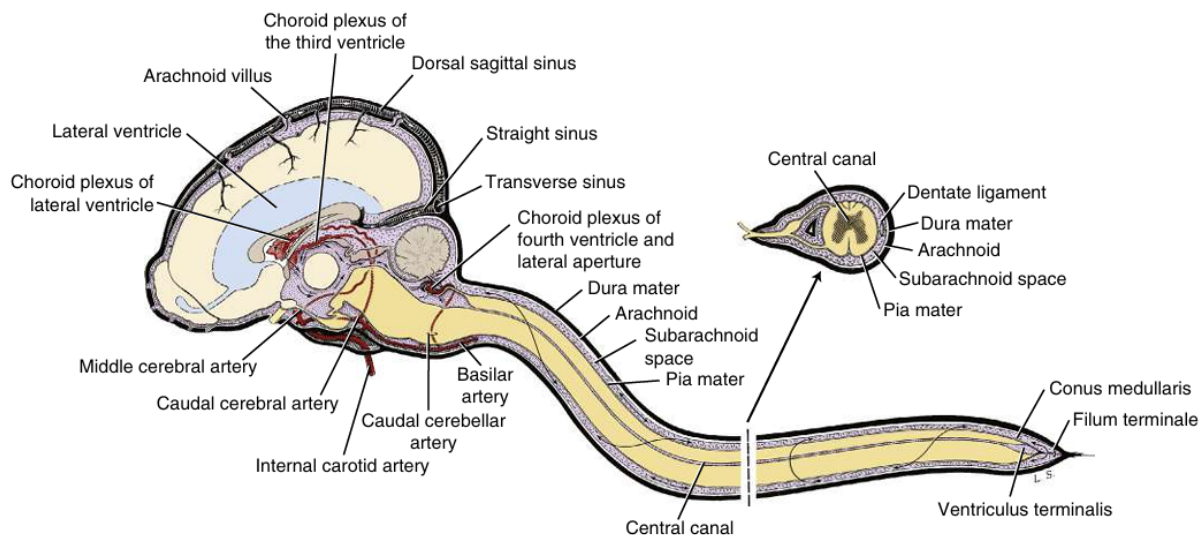


Figura 1.2: Rappresentazione schematica delle relazioni anatomiche tra il sistema ventricolare, le meningi e lo spazio subaracnoideo. Si evidenzia il percorso del LCS dai siti di produzione coroidea fino al canale centrale midollare [1].

Il LCS viene secreto continuamente all'interno del sistema ventricolare grazie all'azione dei plessi coroidei, strutture vascolari specializzate formate da invaginazioni della pia madre rivestite da cellule ependimali modificate. Una volta immesso nello spazio subaracnoideo attraverso le aperture laterali, il fluido circola attorno all'encefalo e al midollo spinale, venendo infine riassorbito nel compartimento ematico attraverso i villi aracnoidei e nel sistema linfatico lungo le guaine dei nervi cranici e spinali [1].

Durante la sistole cardiaca, l'afflusso di sangue arterioso nel cranio determina una temporanea espansione volumetrica cerebrale; a causa dell'inestensibilità delle pareti ossee della scatola cranica, una quota di LCS viene spinta rapidamente dal quarto ventricolo e dagli spazi cranici verso lo spazio subaracnoideo cervicale attraverso il forame magno. Durante la diastole, il volume cerebrale si riduce e il processo si inverte, richiamando parzialmente il liquido in senso caudo-rostrale [8,30].

In condizioni fisiologiche, il fluido perfonde anche gli spazi microscopici di Virchow-Robin che circondano i vasi sanguigni penetranti intramidollari. Quando il deflusso del fluido attraverso il forame magno è ostacolato, come si riscontra tipicamente nei brachicefali affetti da CM, l'onda sistolica del liquido non viene dissipata verso lo spazio subaracnoideo cervicale. Di conseguenza, l'energia cinetica si converte in un flusso altamente turbolento che scarica intense forze di taglio (*shear stress*) direttamente sulle strutture nervose. Tale sollecitazione pressoria si ripercuote lungo la colonna liquida del canale centrale, dove l'elevato gradiente idrostatico compromette l'integrità dell'epitelio ependimale (*ependymal disruption*) e spinge il liquido nello spessore del parenchima midollare sfruttando gli spazi perivascolari [4,9].

Il fluido tende così ad accumularsi progressivamente nel tessuto interstiziale, determinando una condizione iniziale di edema locale che, attraverso successivi processi di coalescenza, porta alla formazione della cavità siringomielica vera e propria, in gergo chiamata anche siringa. A tal proposito, la letteratura scientifica concorda nel ritenere che l'accumulo di fluido nel parenchima midollare non avvenga esclusivamente per via trans-ependimale, ma sia fortemente coadiuvato dal reflusso liquorale attraverso gli spazi perivascolari, che deviano il flusso sotto l'effetto delle alterazioni pressorie sistoliche [4,30].

1.4 Anatomia delle vie nocicettive e meccanismi del dolore neuropatico centrale

Il sistema somatosensoriale nocicettivo rappresenta la complessa rete afferente deputata alla ricezione, alla conduzione e alla successiva elaborazione centrale degli stimoli dolorosi di natura meccanica, termica o chimica provenienti dai diversi distretti periferici dell'organismo. In condizioni fisiologiche, il percorso anatomico dello stimolo si articola secondo precise stazioni di conduzione: i recettori periferici del dolore captano il danno tissutale e lo trasmettono verso il sistema nervoso centrale lungo fibre nervose di piccolo calibro. Queste ultime si distinguono in fibre C amieliniche, deputate alla trasmissione del dolore sordo, lento e scarsamente localizzato, e fibre A δ mieliniche, che mediano il dolore rapido e localizzato. I corpi cellulari di questi neuroni sensitivi primari risiedono nei gangli delle radici dorsali. Una volta penetrate nel midollo spinale attraverso le radici dorsali, le fibre afferenti prendono sinapsi con i neuroni sensitivi secondari situati nelle lamine più superficiali delle corna dorsali, con particolare tropismo per la lamina I e

la lamina II di Rexed, classicamente definita come *substantia gelatinosa* o sostanza di Rolando. Gli assoni dei neuroni di secondo ordine decussano sulla linea mediana attraverso la commessura bianca ventrale, situata immediatamente davanti al canale centrale. Dopo aver incrociato la linea mediana, questi assoni risalgono nel cordone bianco laterale del lato opposto, andando a costituire il tratto spinotalamico. Questa via ascendente prosegue in direzione rostrale fino al complesso ventrobasale del talamo e, infine, proietta alla corteccia somatosensoriale, dove l'impulso viene integrato e coscientemente percepito come sensazione dolorosa [1].

In corso di SM, lo sviluppo e la progressiva espansione della cavità fluida si realizzano tipicamente a ridosso del canale centrale, colpendo in modo diretto e distruttivo proprio le strutture anatomiche adiacenti. La pressione idrostatica esercitata dal liquido accumulato lacera inizialmente le fibre della commessura bianca ventrale quando decussano sulla linea mediana, interrompendo la continuità del tratto spinotalamico [4]. Successivamente, la spinta pressoria comprime i corpi cellulari neuronali delle corna dorsali, riducendo l'apporto vascolare locale e inducendo fenomeni di ischemia focale cronica. La distruzione e la perdita cronica degli interneuroni ad azione inibitoria, che utilizzano come neurotrasmettitori l'acido gamma-amminobutirrico (GABA) e la glicina, alterano profondamente la normale modulazione sinaptica. Questo deficit del controllo inibitorio provoca un'ipereccitabilità dei circuiti nervosi sensitivi midollari, determinando una condizione patologica di amplificazione del dolore definita sensibilizzazione centrale [11,31].

Questo specifico quadro di alterazione anatomica spiega l'insorgenza del forte dolore neuropatico centrale tipico della SM. Dal punto di vista clinico, la lesione intramidollare si traduce in una marcata iperalgesia cervicale e in vistosi fenomeni di allodinia, una condizione per la quale il paziente manifesta risposte di severo disagio o dolore intenso anche a stimoli tattili leggeri e fisiologicamente non nocivi. Inoltre, la distorsione cronica dei segnali afferenti all'interno del midollo spinale cervicale genera sensazioni errate continue, note come parestesie e disestesie dermo-radicolari. Il soggetto avverte un fastidio di origine puramente centrale e manifesta una risposta motoria a questa informazione mediante il cosiddetto grattamento fantasma (*phantom scratching*). Questo comportamento si manifesta come un movimento ritmico e compulsivo dell'arto posteriore orientato verso la regione cervicale o auricolare, eseguito a vuoto, senza che avvenga un reale contatto cutaneo. Lo stimolo scatenante, infatti, risiede nel parenchima midollare danneggiato dall'azione meccanica della siringa [4,11,14].

2. ESAME NEUROLOGICO

L'esame neurologico rappresenta una procedura semeiologica il cui obiettivo consiste nello stabilire l'effettiva presenza di una disfunzione a carico del sistema nervoso e nel definire l'esatta localizzazione neuroanatomica. Prima di procedere con la manipolazione e l'esecuzione dei test sul paziente, l'iter clinico impone la raccolta meticolosa dei dati relativi al segnalamento e all'anamnesi, che permettono di restringere le diagnosi differenziali ancor prima di iniziare la visita [2,32].

Il segnalamento fornisce indicazioni sulla razza, sull'età, sul sesso dell'animale. Nel contesto della siringomielia associata alla malformazione *Chiari-like* (CM/SM), orienta il sospetto clinico verso soggetti di piccola taglia e fenotipo brachicefalo. La patologia mostra infatti una prevalenza epidemiologica particolarmente elevata nella razza Cavalier King Charles Spaniel (CKCS), sebbene venga frequentemente diagnosticata anche nel Griffone di Bruxelles, nel Maltese, nel Pomerania, nello Yorkshire Terrier e altre razze toy [2,4].

L'anamnesi, raccolta mediante un colloquio mirato e strutturato con il proprietario, mira a ricostruire la cronistoria clinica della patologia, definendo l'epoca di esordio dei sintomi, l'andamento temporale e la tipologia di segni clinici riferiti. Nei soggetti affetti da questa sindrome centromidollare, i dati anamnestici sono dominati da manifestazioni correlate a uno stato di iperestesia e dolore cronico di natura neuropatica; i proprietari riferiscono frequentemente episodi di vocalizzazioni spontanee durante i cambi di postura, riluttanza al salto, rigidità nei movimenti, letargia o ansia da contatto. Il segno più caratteristico è rappresentato dal *phantom scratching* [2,6,14].

Una volta raccolti questi dati, si procede con l'esame neurologico partendo dall'osservazione a distanza del paziente per poi proseguire con la valutazione delle reazioni posturali, dei nervi cranici, dei riflessi spinali, l'esame muscolare, della sensibilità nocicettiva e della vescica [2,32].

L'esecuzione di questo protocollo sistematico non deve essere intesa come l'applicazione rigida e indiscriminata di una sequenza fissa di manovre, ma è importante un approccio dinamico e razionalmente personalizzato sulla scorta del singolo paziente. Il clinico adatta e seleziona i test in base alla cooperazione dell'animale; alcune prove possono essere omesse o rimandate per evitare risposte falsate, salvaguardando l'attendibilità complessiva dei rilievi neurologici. Nel contesto di un sospetto diagnostico di patologia cavitaria, questo approccio flessibile e mirato si

rivela fondamentale per interpretare i segni clinici senza esacerbare lo stato di iperestesia [2,6,32].

2.1 Osservazione a distanza: stato mentale, comportamento, postura e andatura

La prima fase dell'esame neurologico deve essere condotta lasciando il paziente libero di muoversi ed esplorare un ambiente delimitato, tranquillo e provvisto di una pavimentazione non scivolosa [2].

L'indagine ha inizio con la valutazione dello stato mentale, il quale indaga il livello di coscienza del paziente e riflette l'integrità del sistema reticolare attivante ascendente (ARAS), localizzato nel tronco encefalico, e delle sue proiezioni verso la corteccia cerebrale. Dal punto di vista neuroanatomico, le lesioni cerebrali devono coinvolgere diffusamente entrambi gli emisferi per determinare un'alterazione grave dello stato di coscienza, mentre è sufficiente una lesione focale e di ridotte dimensioni a livello del tronco encefalico per provocare quadri severi di ottundimento o incoscienza [1,2]. In presenza di una lesione midollare cervicale isolata, lo stato mentale permane tipicamente normale, perché il danno parenchimale non interferisce con le strutture encefaliche superiori o con il tronco encefalico [1]. Un'alterazione del sensorio verso stadi di depressione o stupor può subentrare unicamente qualora la CM provochi un'erniazione cerebellare massiva con conseguente compressione del tronco encefalico, o determini un idrocefalo ostruttivo iperteso a causa del blocco totale del flusso liquorale a livello del forame magno [6].

In successione, si esamina il comportamento dell'animale, valutando le sue risposte emotive e le interazioni con l'ambiente circostante in base all'indole propria del soggetto [32]. Sebbene le alterazioni comportamentali associate alle disfunzioni della corteccia cerebrale includano la compulsione o stati di aggressività immotivata, il quadro indotto dalla SM risponde a meccanismi di sensibilizzazione centrale differenti [2]. In questo specifico contesto, fenomeni quali l'irritabilità improvvisa, l'avversione al contatto fisico, l'ansia anticipatoria o l'apatia intermittente rappresentano la diretta conseguenza di uno stato di forte dolore cronico di natura neuropatica [14]. Il clinico deve pertanto interpretare queste modificazioni come indici indiretti di iperestesia

e dolore centrale, evitando l'errore di classificarle come sintomi di una lesione prosencefalica focale [12,14,31].

L'analisi della postura definisce la posizione assunta dalla testa, dal tronco e dagli arti nello spazio quando l'animale è a riposo [2]. Si ricercano anomalie quali l'inclinazione della testa (*head tilt*), la rotazione della testa (*head turn*), l'allargamento della base d'appoggio, la cifosi, la lordosi, l'ipertono estensorio o l'ipotonìa [32]. Nel paziente iperestesico affetto da SM, il reperto posturale di maggiore rilevanza è il portamento basso della testa (*low head carriage*), spesso associato a una marcata rigidità della muscolatura cervicale e a una lieve cifosi toracica compensatoria. Sebbene si riscontri con minore frequenza, un ulteriore reperto posturale caratteristico della patologia è rappresentato dalla scoliosi, legata all'asimmetria delle lesioni siringomieliche e al conseguente squilibrio del tono muscolare [6,12]. Queste posture vengono assunte dall'animale per ridurre lo stiramento meccanico assiale sul midollo spinale e sulle radici nervose compresse, attenuando al contempo le fluttuazioni della pressione idrostatica del fluido all'interno della cavità siringomielica [30]. In rari casi di siringhe fortemente asimmetriche e confinate alle porzioni dorsali del midollo cervicale alto, l'alterazione unilaterale degli stimoli propriocettivi cervicali può indurre anche la comparsa di un lieve *head tilt* [6].

L'esame dell'andatura consiste nella valutazione della deambulazione del paziente ed è finalizzato a verificare l'integrità delle vie sensitive afferenti e dei sistemi motori efferenti, consentendo di distinguere i difetti della coordinazione dalle alterazioni del movimento volontario [2,32]. L'incoordinazione viene definita atassia, una condizione caratterizzata dall'incapacità di regolare la progressione spaziale e temporale dei movimenti in totale assenza di deficit della forza muscolare [32]. Sulla base della localizzazione neuroanatomica, l'atassia si classifica in vestibolare, cerebellare e propriocettiva, quest'ultima legata all'interruzione delle vie afferenti midollari. Paresi e paralisi sono invece deficit motori dovuti all'interruzione delle vie efferenti del motoneurone superiore (*Upper Motor Neuron*, UMN) o del motoneurone inferiore (*Lower Motor Neuron*, LMN) [1]. La paresi definisce una parziale compromissione del movimento volontario, mentre la paralisi o plegia è la sua totale assenza [2]. Nelle fasi precoci di sviluppo della SM, l'andatura del paziente può presentarsi del tutto normale. Tuttavia, con l'espansione volumetrica e trasversale della siringa all'interno del midollo spinale cervicale, la compressione esercitata sul parenchima circostante danneggia i cordoni bianchi adiacenti, traducendosi clinicamente nella comparsa di un quadro di atassia propriocettiva associata a una lieve tetraparesi ambulatoria [4].

I movimenti assumono un carattere rigido, con un accorciamento visibile del passo che colpisce principalmente gli arti anteriori rispetto ai posteriori. A causa del progressivo coinvolgimento dei cordoni bianchi, in particolare delle vie spinocerebellari cervicali, l'animale presenta un'andatura fluttuante (*floating gait*), con ipermetria degli arti anteriori [1,4].

2.2 Reazioni posturali

Le reazioni posturali sono risposte complesse e integrate che permettono di valutare la funzionalità del sistema nervoso centrale e periferico, essenziali per una corretta stazione e deambulazione. In questo modo ricaviamo informazioni circa la presenza, la gravità e la localizzazione di una lesione a livello del midollo spinale. I test eseguiti maggiormente e ritenuti più affidabili includono il posizionamento propriocettivo (*knuckling*) e il saltellamento (*hopping*) [32]. Per ottenere le giuste reazioni è indispensabile l'integrità anatomica dei circuiti nervosi. Gli stimoli sensitivi dai meccanocettori periferici viaggiano attraverso le grandi fibre mielinizzate che decorrono nella sostanza bianca, occupando la porzione più superficiale dei cordoni dorsali e dei tratti spinocerebellari del midollo spinale [2].

Nei pazienti affetti da SM i test del posizionamento propriocettivo e del saltellamento risultano completamente normali nelle fasi iniziali e intermedie di sviluppo della patologia. I soggetti mantengono un'andatura corretta senza ritardi nel riposizionamento propriocettivo, nonostante la contestuale presenza di iperalgesia cervicale [14,33]. L'espansione iniziale della siringa distrugge la sostanza grigia centromidollare ma risparmia i tratti esterni della sostanza bianca, dove decorrono le vie della propriocezione. I deficit propriocettivi emergono solo nelle fasi tardive della malattia, quando la cavità siringomielica raggiunge maggiori dimensioni. L'aumento del volume del fluido incrementa la pressione intramidollare, esercitando una compressione meccanica diretta e provocando ischemia a carico dei cordoni bianchi periferici circostanti [2,4]. Tali alterazioni si manifestano con un ritardo o l'assenza del posizionamento propriocettivo. Frequentemente si nota una marcata asimmetria tra il lato destro e il lato sinistro del corpo, che rispecchia la lateralizzazione visibile in risonanza magnetica dell'accumulo di liquido, che danneggia soprattutto i funicoli dalla parte colpita [4,34].

2.3 Nervi cranici

La valutazione dei nervi cranici rappresenta uno step fondamentale dell'esame neurologico, in grado di fornire informazioni cruciali sull'integrità del tronco encefalico e delle strutture della fossa cranica posteriore [2]. Sebbene la SM sia primariamente una patologia del midollo spinale, il suo stretto legame fisiopatologico con la CM rende l'esame dei nervi cranici un momento di primaria importanza. L'erniazione del cervelletto e lo *shift* del tronco encefalico verso il forame magno possono determinare una compressione diretta dei nuclei neuronali o uno stiramento meccanico delle radici nervose emergenti, con una sintomatologia clinica dovuta soprattutto agli ultimi nervi cranici [4].

- **Olfattivo (I), Ottico (II), Oculomotore (III), Trocleare (IV) e Abducente (VI):** controllano rispettivamente l'olfatto, la conduzione visiva e i movimenti oculari. Trattandosi di strutture localizzate nei segmenti rostrali dell'encefalo (prosencefalo e mesencefalo), esse non vengono influenzate dalle alterazioni idrodinamiche del LCS o dalla compressione nella fossa caudale tipiche della CM/SM [1,2].
- **Trigemino (V):** provvede all'innervazione motoria dei muscoli masticatori e all'innervazione sensitiva della faccia. Si palpano i muscoli temporalis e masseteri per verificarne il trofismo, si testano i riflessi palpebrale e corneale, e si valuta come risponde l'animale alla stimolazione tattile delle mucose nasali e della cute del volto [2]. Sotto il profilo neuroanatomico, il nucleo del tratto spinale del trigemino si estende caudalmente dal bulbo fino a raggiungere i primi mielomeri cervicali, dove continua direttamente con la sostanza grigia delle corna dorsali [1]. Proprio per questo, la distensione idrodinamica centromidollare a questo livello altera la normale modulazione degli stimoli afferenti determinando clinicamente iperestesia facciale o allodinia al tatto [4].
- **Facciale (VII) e Vestibolococleare (VIII):** controllano rispettivamente la mimica facciale, l'udito e l'equilibrio [1]. Oltre a evocare i riflessi palpebrale e corneale, si osserva se c'è o meno simmetria facciale, come l'animale tiene la testa e la presenza di nistagmo spontaneo o strabismo vestibolare indotto dai movimenti della testa [2]. Sebbene deficit vestibolari centrali o paresi del facciale possano raramente originare dalla progressione rostrale della cavità siringomielica nel tronco encefalico, il loro riscontro impone una diagnosi differenziale con l'Otitis Media Secretiva Primaria (PSOM) [35]. Questa patologia, diffusa nel CKCS, condivide con la SM il quadro algico cervicale e il prurito riflesso nella

regione auricolare e del collo, ma si caratterizza per deficit neurologici periferici focali dovuti al diretto coinvolgimento delle strutture nervose poste in prossimità della bolla timpanica [36].

- **Glossofaringeo (IX), Vago (X), Accessorio (XI) e Ipoglosso (XII):** provvedono rispettivamente all'innervazione di faringe e laringe, al controllo motorio di parte della muscolatura cervicale e alla motilità della lingua [1]. Si valuta la deglutizione e si ispeziona la cavità orale per verificare il trofismo e la simmetria della lingua [2]. Qualora il processo cavitario proceda in senso rostrale (siringobulbia) o la compressione alla giunzione cranio-cervicale determini un effetto massa sul midollo allungato, l'insorgenza di disfagia, rigurgito o stridore laringeo è un critico indicatore di gravità e progressione patologica [2,4].

2.4 Riflessi spinali

Evocare i riflessi spinali consente di esaminare l'integrità degli archi riflessi midollari e di localizzare la lesione, differenziando un coinvolgimento del LMN da uno del UMN. Per l'arto anteriore, l'indagine si concentra sul riflesso estensore radiale del carpo e flessorio, utili per testare l'intumescenza cervicale; per l'arto posteriore verte sul patellare, tibiale craniale e flessorio, che valutano la funzionalità dell'intumescenza lombosacrale. Altri due riflessi da prendere in considerazione sono il perineale e il cutaneo del tronco; quest'ultimo molto importante per identificare l'esatta linea di interruzione (*cut-off*) dello stimolo nervoso. Si utilizza una scala numerica standardizzata da 0 a 4 per codificare l'intensità di risposta dell'animale, in cui il punteggio 2 attesta la normalità, i valori inferiori indicano iporeflessia o areflessia, mentre i valori superiori definiscono un quadro di iperreflessia [2,32].

In base alla sede e all'estensione della lesione a livello dei diversi segmenti midollari, l'esame neurologico consente di identificare quattro quadri clinici [2]:

- **C1-C5:** lo sviluppo della lesione cavitaria o la compressione assiale a livello cervicale alto interrompe le vie motorie discendenti dirette a tutti e quattro gli arti. Clinicamente si osserva tetraparesi o tetraplegia caratterizzata da riflessi spinali normali o aumentati sia sugli arti anteriori che sui posteriori.

- **C6-T2 (Intumescenza cervicale):** l'espansione del fluido all'interno della sostanza grigia centromidollare danneggia direttamente i corpi cellulari dei motoneuroni inferiori destinati all'arto anteriore. Questo determina un quadro di tetraparesi in cui i riflessi degli arti anteriori appaiono diminuiti o assenti, mentre gli arti posteriori manifestano risposte da motoneurone superiore, con riflessi intatti o accentuati. Questi segmenti midollari rappresentano il distretto anatomico statisticamente più colpito nei soggetti affetti da SM [4].
- **T3-L3:** qualora la patologia interessi il tratto toracolombare, la conduzione nervosa verso l'intumescenza cervicale rimane intatta, mantenendo la normale funzionalità degli arti anteriori. Il paziente mostra paraparesi o paraplegia con riflessi spinali intatti o accentuati a livello dei posteriori.
- **L4-S3 (Intumescenza lombosacrale):** il danno a carico dei motoneuroni inferiori caudali altera l'arco riflesso posteriore. Questo si traduce in una paraparesi associata a riflessi normali sugli arti anteriori e ridotti o assenti sugli arti posteriori, unitamente a una possibile compromissione del riflesso perineale.

2.5 Esame muscolare

La valutazione del sistema muscolare si effettua mediante l'ispezione visiva e la palpazione dei muscoli, finalizzate a determinarne il trofismo e il tono a riposo. Il trofismo muscolare si esamina per identificare l'eventuale presenza di atrofia. Un danno a carico del LMN, tipico del coinvolgimento nell'intumescenza cervicale (C6-T2), induce un'atrofia neurogena precoce, rapida e marcata dei muscoli dell'arto anteriore; al contrario, una lesione del UMN determina un'atrofia tardiva e lieve da disuso nei distretti caudali. Il tono muscolare si valuta manipolando passivamente gli arti per avvertire la resistenza intrinseca del muscolo. Le lesioni croniche centromidollari cervicali alte provocano un'alterazione delle vie inibitorie discendenti, manifestandosi con ipertonìa o rigidità estensoria degli arti posteriori, quadro da UMN; viceversa, il coinvolgimento diretto delle radici o dei nuclei motori si traduce in ipotonia o flaccidità nei segmenti corrispondenti, quadro da LMN [2].

2.6 Sensibilità nocicettiva

La valutazione della sensibilità nocicettiva è finalizzata a verificare la reale percezione cosciente dello stimolo doloroso da parte del paziente, differenziando la componente superficiale da quella profonda. L'esame si esegue applicando uno stimolo meccanico pressorio mediante l'ausilio di una pinza a livello dello spazio interdigitale o della base ungueale; la risposta corretta non si limita al solo riflesso di flessione dell'arto, ma deve manifestarsi attraverso un segnale di reazione cosciente, quale la rotazione della testa, il tentativo di fuga o la vocalizzazione. Da un punto di vista neuroanatomico, le vie deputate alla conduzione del dolore profondo risultano diffuse in tutti i funicoli midollari e costituite da fibre a conduzione lenta e scarsamente mielinizzate; per questa ragione, tali strutture mostrano un'elevata resistenza al danno compressivo, rappresentando le ultime a smettere di funzionare nei deficit midollari gravi [2]. Nei soggetti affetti da SM le alterazioni della sensibilità non si manifestano tipicamente con la perdita della nocicezione, bensì con un quadro marcato di iperestesia e dolore neuropatico. La distensione idrodinamica all'interno del midollo danneggia selettivamente le vie sensitive afferenti e interrompe i canali di modulazione del dolore della sostanza grigia. Questo fenomeno altera i normali meccanismi di soglia nocicettiva, traducendosi clinicamente in forti algie cervicali spontanee e fenomeni di allodinia al tatto nella regione del collo e della testa [4].

2.7 Vescica

L'esame neurologico si conclude con la palpazione addominale per valutare il tono e il grado di riempimento della vescica, con lo scopo di identificare l'eventuale presenza di una vescica neurologica. In base alla sede del danno midollare lungo il midollo spinale, si distinguono la vescica da UMN e la vescica da LMN. La prima si sviluppa in seguito a lesioni localizzate cranialmente al segmento L4, comprese quindi le alterazioni cervicali tipiche della SM. L'interruzione delle vie motorie discendenti provoca un aumento del tono dello sfintere uretrale; la vescica si presenta turgida, di grandi dimensioni e difficile da svuotare manualmente. La seconda tipologia di vescica neurologica si manifesta quando il processo patologico colpisce l'intumescenza lombosacrale o i mielomeri sacrali (S1-S3). La vescica è flaccida e dilatata, per cui l'urina fuoriesce alla minima pressione manuale e l'animale spesso perde gocce dall'orifizio uretrale [2].

3. STUDIO COMPARATO E TRASLAZIONALE DELLA SIRINGOMIELIA IN MEDICINA UMANA E VETERINARIA

La malformazione di Chiari di tipo I (CM1) rappresenta, in medicina umana, una complessa anomalia neuroanatomica congenita a carico della fossa cranica posteriore. Essa è caratterizzata dall'erniazione caudale delle tonsille cerebellari attraverso il forame magno all'interno del canale vertebrale cervicale. In letteratura medica sono descritti quattro fenotipi patologici di malformazione di Chiari, definiti in base alla severità del coinvolgimento delle strutture nervose e alle alterazioni dello sviluppo neuroembrionale [37,38].

La diagnosi della CM1 in età pediatrica segue un consenso internazionale, che evidenzia come la sola misurazione in millimetri della discesa tonsillare presenti una scarsa correlazione clinica. Il focus diagnostico si sta pertanto spostando sulla valutazione morfologica e volumetrica complessiva della fossa posteriore [38]. Storicamente considerata una condizione di riscontro eccezionale, la progressiva diffusione della risonanza magnetica nella pratica clinica moderna ha svelato una prevalenza stimata intorno all'1% nella popolazione generale [37]. Tale metodica d'imaging avanzato ha identificato frequentemente la patologia come reperto incidentale in soggetti neurologicamente asintomatici [37,38].

Nell'ambito della neurologia comparata, solo la CM1 costituisce l'analogo della CM canina [4,28]. In entrambe le condizioni, l'encefalo presenta uno sviluppo morfologico normale, ma si trova costretto all'interno di un compartimento osseo occipitale congenitamente ipoplasico [5,28]. Il cane è tuttavia privo delle tonsille cerebellari. Di conseguenza, l'affollamento della fossa caudale si traduce nell'erniazione della porzione caudo-ventrale del verme cerebellare e dei lobi flocculonodulari attraverso il forame magno, talvolta associata a uno *shift* caudale del tronco encefalico [3,4].

In entrambe le specie, la SM rappresenta una complicanza frequente che deve sempre essere indagata attraverso una risonanza magnetica, sebbene possa decorrere in modo del tutto asintomatico nelle fasi precoci dello sviluppo cavitario [4,38,39]. La patologia assume rilevanza clinica quando si instaura un blocco dinamico del flusso del LCS a livello della giunzione cranio-cervicale [37].

Studi di risonanza magnetica cinematica hanno ampiamente documentato che l'ostruzione parziale o totale del forame magno altera la normale idrodinamica liquorale tra la cavità cranica e il canale spinale [10,37].

Sebbene la CM e la CM1 rappresentino l'eziologia primaria di SM rispettivamente nel cane e nell'uomo, la patologia cavitaria riconosce in entrambe le specie anche importanti cause secondarie. Tra queste vi sono le aracnoiditi adesive croniche, i traumi midollari diretti e i processi neoplastici occupanti spazio, che condividono il medesimo principio patogenetico basato sull'ostruzione meccanica focale del flusso liquorale spinale [3,39].

A differenza dei modelli sperimentali indotti nei roditori di laboratorio attraverso metodiche chirurgiche o sostanze irritanti, la patologia nel cane ha il vantaggio di svilupparsi in modo del tutto spontaneo, su base ereditaria [8,33].

La SM trova la sua origine nella selezione condotta dall'uomo nel corso delle generazioni [8]. Questa pressione selettiva ha esasperato il fenotipo brachicefalico in diverse razze canine da compagnia, determinando una severa incongruenza volumetrica tra la fossa cranica caudale e il parenchima nervoso in essa ospitato [2,8].

L'utilizzo di tecniche di imaging avanzato ha permesso di documentare come la CM sia una caratteristica ampiamente diffusa nel CKCS. La letteratura scientifica evidenzia uno sviluppo secondario di SM che va peggiorando con l'avanzare dell'età del soggetto, dimostrando la natura progressiva della malattia [4]. Tale condizione non costituisce tuttavia una prerogativa esclusiva del CKCS; manifestazioni cliniche e lesioni cavitare analoghe sono state infatti ampiamente descritte nel Griffone di Bruxelles, nel Pomerania, nel Maltese, nello Yorkshire Terrier e in altre razze toy [5,6]. Questa ampia popolazione canina permette di studiare la malattia anche ai fini di ricerca per l'uomo, configurando il cane come un eccezionale modello spontaneo traslazionale [8,28].

Un approccio comparato risulta fondamentale per la decodifica dei segni clinici da parte del medico veterinario, il quale si trova davanti a un paziente che non può esprimersi verbalmente [14].

In medicina umana, la sintomatologia clinica della CM1 si manifesta tipicamente in giovane età ed è caratterizzata da cefalee suboccipitali esacerbate da colpi di tosse o dalle manovre di Valsalva, vertigini, dolore cervicale, disturbi della coordinazione e alterazioni sensoriali quali

parestesie e disestesie [38,39]. Il cane rende evidente questo medesimo disagio neurologico attraverso risposte comportamentali mediate dall'istinto e specifici atteggiamenti antalgici [14]. I picchi di dolore intracranico e la cefalea trovano un'esatta corrispondenza veterinaria nelle vocalizzazioni improvvise e non provocate o nei segni di fastidio acuto manifestati dal cane durante attività quotidiane che aumentano transitoriamente la pressione nel cranio o la tensione meningeale, come i cambi di postura, lo sforzo della defecazione o la trazione del guinzaglio [14,34]. L'algia si associa stabilmente al *low head carriage* e a una spiccata reattività alla manipolazione della regione cervicale [12,14]. Sia nell'uomo che nel cane, le scosse, i formicolii e le alterazioni della sensibilità non riflettono un danno periferico, bensì l'instaurarsi di un quadro di dolore neuropatico centrale, indotto dalla progressiva distruzione interneuronale a livello delle corna dorsali del midollo spinale [11,31]. Nel paziente veterinario, questo stato si traduce in risposte compulsive ed esasperate, quali lo strofinamento ripetuto del muso al suolo e soprattutto il fenomeno del *phantom scratching* [4,14].

4. EZIOPATOGENESI DELLA MALFORMAZIONE *CHIARI-LIKE* E FISIOPATOLOGIA DELLA SIRINGOMIELIA CANINA

4.1 Classificazione eziologica della siringomielia nel cane

La SM non deve essere interpretata come un'entità nosologica primaria e autonoma, ma come la manifestazione terminale di una severa e cronica alterazione della dinamica del LCS [4].

Sulla base dell'eziologia, si distinguono le forme congenite, o dello sviluppo, e le forme acquisite, o secondarie [2,3]. Il panorama completo di tutte le cause possibili e la loro contestualizzazione clinica e di razza sono fondamentali per il corretto inquadramento diagnostico e differenziale del paziente neurologico [32,40].

Le **forme congenite** originano da anomalie strutturali, architettiche o funzionali dello scheletro assiale o del sistema nervoso centrale che si instaurano precocemente durante la morfogenesi embrionale o le prime fasi dello sviluppo post-natale [5].

- Malformazione *Chiari-like*: rappresenta l'eziologia congenita più rilevante, diffusa e statisticamente significativa nel cane [4,30]. Le razze più colpite sono il CKCS, il Griffone di Bruxelles, il Pomerania, il Chihuahua, il Maltese e lo Yorkshire Terrier [2,4,5]. Si caratterizza per l'ipoplasia dell'osso occipitale con conseguente spostamento caudo-ventrale del verme cerebellare nel forame magno e successivo blocco idrodinamico cronico alla giunzione cranio-cervicale [4,30].
- Malformazioni della giunzione cranio-cervicale non-Chiari: comprendono anomalie conformazionali dell'atlante e dell'epistrofeo, frequenti in cani di piccola e piccolissima taglia come Chihuahua, Pomerania e Yorkshire Terrier. Tali razze mostrano una sovrapposizione epidemiologica con la CM, evidenziando come la miniaturizzazione estrema possa indurre difetti scheletrici multipli e concomitanti lungo l'intero asse cranio-cervicale [2,28,41]. Queste alterazioni includono l'ipoplasia o l'aplasia del dente dell'epistrofeo e l'instabilità atlanto-assiale congenita, responsabili di sublussazioni croniche e compressione dello spazio subaracnoideo cervicale craniale [2,41].

- Anomalie vertebrali congenite e segmentazione aberrante: racchiudono i difetti di formazione e fusione dei corpi vertebrali lungo la colonna, quali emivertebre, vertebre a cuneo e blocchi vertebrali. Si tratta di alterazioni tipiche delle razze brachicefale con coda a ricciolo (*screw-tailed breeds*), in particolare Bouledogue Francese, Bulldog Inglese e Carlino, in cui inducono scoliosi o cifosi severe con conseguente deformazione meccanica del canale midollare e dei flussi liquorali spinali [32,40].
- Idrocefalo congenito: è un accumulo patologico di LCS all'interno del sistema ventricolare cerebrale, frequente nelle razze toy con cranio a cupola come Chihuahua, Maltese e Pechinese. Risulta spesso associato a stenosi congenita dell'acquedotto di Silvio, che induce un incremento pressorio tale da determinare siringobulbia o SM discendente [1].
- Malformazioni intrinseche del midollo spinale (Disrafismo spinale): sono alterazioni congenite della normale architettura del midollo, come la mielodisplasia, descritta clinicamente nel Weimaraner e altre razze come Rottweiler e Dalmata, in grado di creare zone di minor resistenza strutturale predisposte alla cavitazione [1,41].
- Cisti aracnoidali spinali congenite (Diverticoli aracnoidei): sono dilatazioni sacciformi dello spazio subaracnoideo dovute a difetti dello sviluppo dell'aracnoide, localizzate prevalentemente nel distretto toracico o cervicale di cani di piccola taglia, soprattutto Carlino e Bassotto, responsabili di una compressione focale intradurale-extramidollare che sbarrava il transito del LCS [2,32].
- Anomalie del *filum terminale*: sono alterazioni patologiche del *filum terminale* che determinano un ancoraggio anomalo e una tensione meccanica assiale cronica sul midollo spinale, riducendo la compliance del tessuto e favorendo la genesi di cavità siringomieliiche, in particolare nel CKCS [29].

Le **forme acquisite** riconoscono come causa un insulto che interviene nel corso della vita dell'animale in un segmento originariamente sano [3].

- Patologie discali severe e croniche (Estrusioni e protrusioni discali): rappresentano una causa acquisita di SM di fondamentale rilevanza clinica. Esse colpiscono in modo drammatico le razze condrodistrofiche predisposte alle Hansen di tipo I, ossia Bassotto, Bouledogue Francese, Pechinese, Shih Tzu, Cocker Spaniel. In questi soggetti l'estrusione discale cervicale o toracolombare causa una compressione extradurale persistente. Il

materiale discale estruso oblitera localmente lo spazio subaracnoideo, ostacolando il normale scorrimento del LCS e modificando i gradienti pressori intramidollari, agendo da innesco per lo sviluppo di SM secondaria alla mielopatia compressiva [2,9,40].

- Aracnoiditi adesive e meningiti croniche: provocano la deposizione di tessuto fibroso che oblitera lo spazio subaracnoideo e ancora le meningi al parenchima midollare, creando blocchi idrodinamici focali. Tali esiti cicatriziali post-infiammatori o post-infettivi si sviluppano secondariamente a meningoencefalomieliti infettive o non infettive [2,32].
- Traumi spinali diretti (SM post-traumatica): esitano in mielomalacia localizzata, necrosi tissutale e successiva cicatrizzazione gliale, che altera in modo permanente la resistenza idrodinamica della zona colpita. Tali quadri derivano da fratture, lussazioni vertebrali, contusioni o lacerazioni midollari acute [40,41].
- Processi neoplastici occupanti spazio: costituiscono un ostacolo fisico che comprime direttamente il midollo e oblitera lo spazio subaracnoideo, inducendo un accumulo forzato di fluido a monte o a valle della lesione. Questa eziologia racchiude tumori intramidollari primari (ependimomi o astrocitomi), tumori intradurali-extramidollari (meningiomi) o masse extradurali (osteosarcomi vertebrali o metastasi), riscontrabili prevalentemente in soggetti anziani o razze grandi quali Boxer, Golden Retriever e Pastore Tedesco [32,40].
- Spondilomielopatia cervicale caudale (Sindrome Wobbler): è una patologia tipica delle razze grandi e giganti, con predilezione per il Dobermann Pinscher (forma discale/legamentosa dell'adulto) e per l'Alano (forma ossea/articolare del giovane). Essa è responsabile di ripetuti insulti compressivi cronici indotti dall'instabilità, ipertrofia dei legamenti o stenosi ossea dinamica del canale vertebrale cervicale caudale, i quali alterano le resistenze idrodinamiche e inducono cavitazioni siringomieliche nel midollo cervicale caudale [40,41].
- Esiti post-chirurgici spinali: determinano un restringimento iatrogeno dello spazio subaracnoideo, riscontrabile come complicanza a lungo termine in soggetti sottoposti a chirurgia spinale. Queste alterazioni originano dalla formazione anomala di aderenze meningeo durali, fibrosi cicatriziale esuberante o ematomi organizzati a seguito di interventi di laminectomia, emilaminectomia o stabilizzazione vertebrale [4,40].

Infine, esistono le **forme idiopatiche**, in cui ricadono tutti i casi nei quali si escludono le cause sopraelencate. Si ipotizza possano essere microscopiche alterazioni della compliance della dura madre od ostruzioni del flusso non rilevabili con le metodiche d'imaging standard, in razze canine di piccola e media taglia [4].

4.2 Alterazioni fluidodinamiche del liquido cerebrospinale

La comprensione della fisiopatologia della SM canina richiede una disamina approfondita dei meccanismi patogenetici che governano la sua causa primaria: la CM [4,30].

La patogenesi della CM affonda le sue radici nella selezione artificiale condotta dall'uomo, la quale, spingendo verso la miniaturizzazione e il fenotipo brachicefalico estremo, ha indotto una chiusura prematura (craniosinostosi) delle sincondrosi della base cranica, con particolare riferimento a quella sfeno-occipitale [5,42]. Questo precoce arresto dello sviluppo osseo determina l'ipoplasia e il severo accorciamento dell'osso occipitale, riducendo drasticamente il volume della fossa cranica posteriore [5,7].

La natura del *mismatch* volumetrico risiede nell'incongruenza spaziale tra il compartimento osseo e le strutture nervose in esso ospitate (Figura 4.1). A fronte di una fossa caudale congenitamente ipoplasica, il cervelletto e il tronco encefalico mantengono un volume e uno sviluppo morfologico del tutto normali [7,8]. Come documentato da recenti studi di modellizzazione tridimensionale ottenuta tramite risonanza magnetica e craniometria digitale, il parenchima nervoso si trova confinato in un volume scheletrico insufficiente [9,16]. La sproporzione anatomica che ne deriva obbliga la porzione caudo-ventrale del verme cerebellare e i lobi flocculonodulari a erniare attraverso il forame magno, determinando la totale perdita di quello spazio di compensazione noto come *head space* [4,7].

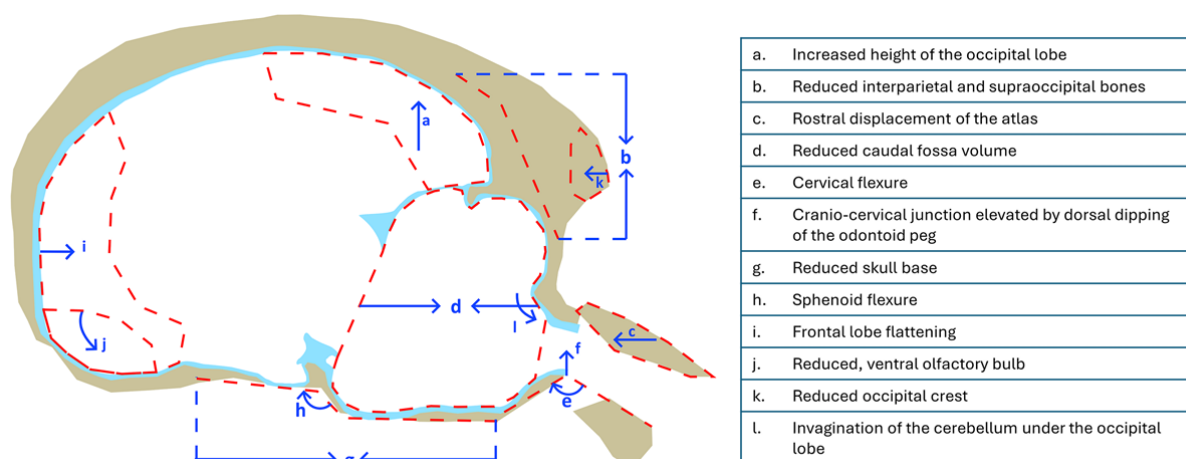


Figura 4.1: Modificazioni conformazionali associate alla CM nel piano sagittale. Le frecce blu indicano lo spostamento forzato del parenchima. Si evidenzia l'erniazione del cervelletto (l), che stravolge i circuiti liquorali fisiologici [8].

È proprio il difetto strutturale caratteristico della CM che scardina le leggi fisiologiche che governano la fluidodinamica del LCS, regolate dalla dottrina di Monro-Kellie [7,8]. In condizioni di normalità, l'inestensibilità della scatola cranica impone che l'aumento del volume vascolare cerebrale indotto dalla sistole cardiaca venga compensato dal temporaneo deflusso di una quota di LCS verso il canale spinale attraverso il forame magno, flusso che si inverte specularmente durante la diastole [8,10]. Nel cane affetto da CM, l'erniazione del verme cerebellare occlude meccanicamente il forame magno, trasformandolo in un imbuto stretto che agisce come barriera idraulica [8,9].

Di conseguenza, durante la sistole cardiaca, l'onda pressoria del LCS non trova una via di sfogo pervia e va a infrangersi contro il parenchima cerebellare che occlude il passaggio [8,10]. Il regime di flusso liquorale perde la sua natura laminare fisiologica e si trasforma in un moto turbolento ad alta velocità, caratterizzato da inversioni repentine e getti pressori patologici (*jets*) diretti contro il midollo spinale cervicale craniale [3,8]. L'energia cinetica intrappolata dal blocco della CM altera in modo permanente i gradienti pressori trans-midollari, ponendo l'innescio fisico per la penetrazione anomala di fluido nel parenchima nervoso e avviando la catena patogenetica che culmina nella cavitazione siringomielia [3,9].

4.3 Teorie idrodinamiche sulla formazione ed espansione della siringa

L'esatta modalità con cui l'energia idraulica generata dal blocco al forame magno si traduca nella penetrazione intraparenchimale di fluido e nella successiva espansione della cavità siringomielica rimane oggetto di un intenso dibattito [3,8].

La prima teoria, formulata da Oldfield, focalizza l'attenzione sulle forze pressorie esterne e descrive l'effetto pistone [10]. Secondo questo modello, la porzione del verme cerebellare erniata agisce come un pistone occlusivo, che a ogni sistole cardiaca, scende repentinamente e sigilla il forame magno [4,10]. Questo movimento discendente genera un'onda d'urto pressoria nello spazio subaracnoideo che martella la superficie esterna del midollo spinale [10]. La compressione sistolica esterna deforma il parenchima nervoso e costringe il LCS a infiltrarsi longitudinalmente verso l'interno attraverso gli spazi perivascolari di Virchow-Robin [3,8]. Durante la diastole, il verme risale, ma il fluido penetrato rimane intrappolato nel midollo a causa del collasso del parenchima, accumulandosi progressivamente [3,10].

A questa interpretazione si affianca la teoria della pressione differenziale trans-midollare, originariamente postulata da Greitz e ampiamente integrata dalla moderna neurologia [3,8]. Secondo questo modello l'ostruzione al forame magno blocca il normale flusso del LCS nello spazio subaracnoideo, creando una marcata differenza di pressione tra il distretto craniale e quello caudale a valle del blocco. Non trovando sfogo all'esterno, il flusso sistolico viene forzato a deviare e a correre ad alta velocità dentro il canale centrale del midollo spinale [3,9]. Questo violento gradiente pressorio trans-midollare genera una forza di distensione laterale che spinge dall'interno verso l'esterno del canale, minando l'integrità del tessuto nervoso circostante [3].

Il legame tra queste due teorie risiede nelle forze di taglio (*shear stress*) [4,8]. Sia che il liquido preme dall'esterno secondo il modello di Oldfield, sia che venga pompato dall'interno secondo il modello di Greitz, il moto turbolento del LCS genera forze d'attrito continue e distruttive contro il rivestimento ependimale [3,8]. Questo, col passare del tempo, determina la rottura delle *tight junctions* tra le cellule ependimali, con il conseguente passaggio del LCS [3,4].

4.4 Fisiopatologia intramidollare

La penetrazione forzata del LCS attraverso le fessurazioni ependimali e gli spazi perivascolari altera profondamente il microambiente intramidollare [3,4]. Inizialmente, questo costante travaso di fluido si accumula nella sostanza grigia centrale generando una condizione di edema interstiziale cronico [3]. Questo accumulo progressivo di LCS esercita una pressione idraulica sul tessuto nervoso, innescando una cascata patologica caratterizzata da un grave danno microvascolare ischemico e da una massiva risposta infiammatoria [4,8].

Da un punto di vista vascolare, l'incremento di pressione interstiziale supera quella capillare, provocandone il collasso [8]. L'ipossia e l'ischemia focale che ne conseguono causano la necrosi dei corpi neuronali e la degenerazione assonale, esitando in fenomeni di mielomalacia localizzata [3,8]. Sotto l'effetto di questi ripetuti insulti meccanici e ipossici, le cavità primarie vanno incontro a un processo di coalescenza fino a strutturare la cavità siringomielia macroscopicamente evidente [4].

A livello cellulare, la distruzione del parenchima e lo stiramento meccanico indotto dall'espansione della siringa attivano una massiva risposta neuroinfiammatoria guidata dagli astrociti, nota come gliosi reattiva [4,31]. Gli astrociti reattivi vanno incontro a ipertrofia e iniziano ad accumularsi lungo i margini della cavità per formare una cicatrice gliale contenitiva [3,31]. Sebbene questa barriera gliale nasca con l'intento protettivo di isolare il fluido intraparenchimale, la sua persistenza cronica altera la matrice extracellulare e inibisce qualsiasi tentativo di rigenerazione assonale [4].

Il danno indotto dalla gliosi colpisce in modo predominante gli interneuroni inibitori GABAergici e glicinerfici localizzati nelle corna dorsali del midollo spinale. La perdita di questo controllo inibitorio fisiologico altera i normali meccanismi di controllo del dolore, determinando un'ipereccitabilità delle vie nocicettive [31]. Proprio questa alterazione del microambiente intramidollare spiega l'allodinia e il *phantom scratching* del paziente affetto da SM [4,31].

5. DIAGNOSI

5.1 Il ruolo del proprietario

Le manifestazioni cliniche del dolore neuropatico causato dalla CM/SM sono frequentemente intermittenti e scatenate da fattori ambientali o stressogeni, motivo per cui l'attenta osservazione del proprietario nel contesto domestico rappresenta il punto di partenza per formulare un sospetto clinico iniziale [14]. Tuttavia, l'interpretazione dei sintomi a casa può essere estremamente complessa e insidiosa; i segni neurologici e i comportamenti antalgici precoci vengono spesso confusi con patologie di interesse dermatologico, otologico o disordini di natura prettamente comportamentale [6,12,34]. Per garantire l'oggettività del dato clinico, l'istruzione del proprietario alla raccolta di registrazioni video domestiche si rivela un ausilio importante, consentendo al medico veterinario di analizzare direttamente e ripetutamente il reale repertorio comportamentale dell'animale in un ambiente non condizionato dallo stress della visita in clinica [34].

Tra i segni riferiti con maggiore frequenza spicca il *phantom scratching*, un comportamento patognomonico tipicamente scatenato dalla deambulazione al guinzaglio, dall'eccitazione o da improvvisi sbalzi termici, la cui eziopatogenesi e localizzazione neuroanatomica a livello di corna dorsali cervicali sono già state ampiamente discusse [13]. Si riscontrano inoltre vocalizzazioni improvvise in seguito a modificazioni posturali, associate a una marcata avversione al tocco della regione cervicale [34]. Viene riportato dal proprietario che il cane ha la tendenza a sfregarsi il muso, per la presenza di parestesie o disestesie facciali [42]. Spesso i soggetti affetti manifestano una spiccata predilezione per l'utilizzo di ciotole rialzate e tendono a dormire posizionando la testa su superfici sollevate, come il bordo della cuccia o i cuscini. Questa strategia viene adottata istintivamente per ridurre i picchi di pressione intracranica e facilitare meccanicamente il deflusso del LCS a livello della giunzione cranio-cervicale [26].

Per ottimizzare la fase di *triage* clinico e standardizzare l'osservazione dei segni da parte del proprietario, la ricerca recente ha introdotto uno strumento digitale d'avanguardia: il Chiari Check, un modello computazionale predittivo sviluppato mediante algoritmi di *machine learning* e fruibile online come piattaforma di screening guidata [43]. Sulla base dei dati inseriti il sistema è in grado di calcolare la probabilità statistica che il soggetto sia affetto dalla patologia e manifesti

il dolore associato, offrendo un supporto decisionale immediato prima ancora di sottoporre l'animale a indagini diagnostiche avanzate [18].

5.2 Dall'osservazione del proprietario all'indagine del neurologo

Il riscontro da parte del proprietario di uno o più segni comportamentali indicativi di dolore neuropatico impone l'esecuzione di un esame neurologico specialistico. L'obiettivo primario del neurologo è convertire i sospetti anamnestici in rilievi clinici oggettivi, identificando i deficit funzionali e localizzando anatomicamente la lesione all'interno del SNC, con particolare riferimento ai segmenti del midollo spinale cervicale e toracico [2,41].

Come descritto nella sezione dedicata all'esame neurologico (vedi Capitolo 2), il quadro clinico associato alla SM spazia dalle alterazioni della postura e dell'andatura fino ai deficit dei riflessi spinali e della sensibilità nocicettiva [2,32]. Per quanto l'iter semeiologico sia condotto in modo rigoroso dal medico veterinario, il solo esame neurologico non è sufficiente per emettere una conferma definitiva della malattia, rendendo imprescindibile il ricorso alla diagnostica per immagini avanzata [26,30,32].

5.3 Diagnosi differenziali

La definizione della localizzazione neuroanatomica a livello del midollo spinale cervicale e l'aspecificità dei segni clinici precoci impongono l'applicazione sistematica dell'algoritmo differenziale VITAMIN D. Questo approccio codificato consente di vagliare criticamente tutte le diagnosi differenziali, riducendo al minimo il rischio di errori medici prima di indirizzare il paziente alle indagini di diagnostica per immagini avanzata [2,32,41].

Le prime entità cliniche da considerare sono gli insulti vascolari e gli eventi traumatici [2]. L'infarto embolico fibrocartilagineo (FCE) o la mielopatia ischemica cervicale focale rappresentano le principali differenziali; pur condividendo la medesima localizzazione, l'evento vascolare si esclude in virtù di un'insorgenza acuta o iperacuta, non progressiva e tipicamente asimmetrica, priva della fluttuazione che caratterizza la SM [41]. Le contusioni midollari acute, le fratture o le sublussazioni vertebrali indotte da traumi vengono accantonate grazie a un'accurata raccolta anamnestica e a indagini radiografiche mirate [40]. Una delle sfide differenziali più complesse è rappresentata

dalle patologie ad eziologia infiammatoria, infettiva o neoplastica. Spiccano le meningoencefalomieliti ad eziologia ignota (MUO/MUE) e la meningite-arterite steroide-responsiva (SRMA), che condividono con la SM un dolore cervicale intenso e diffuso. L'esclusione di una componente flogistica attiva viene demandata alla successiva assenza di pleocitosi all'esame del LCS e alla mancanza di *enhancement* meningeo patologico post-contrasto in RM [26,32]. Le neoplasie del tratto cervicale condividono l'evoluzione cronica e progressiva del dolore e dei deficit motori; la diagnosi definitiva si ottiene mediante l'esame RM, in grado di evidenziare la presenza di masse dotate di *enhancement* dopo somministrazione di gadolinio [30]. Nel contesto delle anomalie congenite, assume primaria rilevanza l'instabilità atlanto-assiale, condizione in cui la lassità legamentosa tra la prima e la seconda vertebra cervicale determina una compressione midollare dinamica [2,40]. Nel medesimo raggruppamento si inserisce la PSOM, caratterizzata da un accumulo ostruttivo di muco sterile nella bolla timpanica per un'anomalia conformazionale. Il grattamento compulsivo dell'orecchio, lo sfregamento del muso e le vocalizzazioni per il dolore simulano la sintomatologia clinica della SM, motivo per cui deve essere effettuato uno studio RM della testa e del collo ai fini di una corretta diagnosi differenziale tra le due entità patologiche [35,36]. Infine, tra le patologie degenerative, sono di rilievo le estrusioni e le protrusioni dei dischi intervertebrali. Pur condividendo l'iperestesia e la severa rigidità nucale, esse si differenziano dal carattere parossistico e intermittente del dolore neuropatico indotto dalle alterazioni fluidodinamiche della SM [12,26].

5.4 La conferma diagnostica con la risonanza magnetica

La risonanza magnetica (RM) si configura come il *gold standard* insostituibile per la diagnosi di certezza, la stadiazione e la pianificazione terapeutica della CM e della SM nel cane [15].

Da un punto di vista puramente teorico e anatomopatologico, le alterazioni cavitari del midollo spinale vengono tradizionalmente distinte in [1]:

- Idromielia: dilatazione patologica, focale o diffusa, del canale centrale, strutturalmente rivestita dal normale strato di cellule ependimali intatte.
- Siringomielia: cavitazione patologica che si sviluppa direttamente all'interno del parenchima midollare, tipicamente a livello di corna dorsali, non rivestita da ependima, bensì delimitata da una gliosi reattiva.

- Idrosiringomielia: entità patologica mista, caratterizzata dalla coesistenza di idromielia e siringomielia, in cui la raccolta fluida si estende oltre i confini endimali nel parenchima circostante.

Sebbene queste distinzioni mantengano un rigore istologico, nella pratica clinica internazionale si adotta convenzionalmente il termine unico SM per indicare qualsiasi raccolta fluida midollare. Questa scelta è dettata dai limiti intrinseci della diagnostica per immagini: la RM mostra il segnale del fluido ma non possiede la risoluzione spaziale per verificare l'integrità microscopica dell'ependima. Di conseguenza, una differenziazione basandosi solo sulla geometria visiva delle immagini RM costituisce un'ipotesi arbitraria e clinicamente non dimostrabile nel paziente in vita. Inoltre, la gestione del paziente rimane la stessa [15].

L'utilizzo di sistemi di RM ad alto campo rappresenta la condizione ideale per lo studio della CM/SM, poiché l'elevato rapporto segnale-rumore consente di ottenere fette sagittali e trasversali ultrasottili, con uno spessore pari o inferiore a 3 mm. L'impiego di magneti a basso campo comporta dei limiti: l'impossibilità di scendere sotto uno spessore di fetta di 4 mm aumenta sensibilmente l'artefatto da volume parziale, inficiando la visualizzazione dettagliata delle siringhe di minor diametro e precludendo l'esecuzione di specifici pacchetti di sequenze avanzate [15,40].

I protocolli di scansione standard prevedono l'utilizzo di sequenze T2-pesate, le quali risultano elettive per indagare la patologia (Figura 5.1 A, B): la raccolta di LCS si distingue nettamente perché marcatamente iperintensa rispetto al parenchima midollare circostante [15]. Le sequenze T1-pesate offrono invece un eccellente dettaglio anatomico, mostrando il fluido siringomielico ipointenso e facilitando la valutazione della morfologia della cavità, oltre ad essere indispensabili per l'identificazione di eventuali comorbidità, quali neoplasie, mediante l'iniezione endovenosa di mezzo di contrasto paramagnetico [30]. L'integrazione nel protocollo delle sequenze FLAIR (*Fluid Attenuation Inversion Recovery*) si rivela significativa a livello diagnostico e prognostico. Il segnale del LCS all'interno della siringa viene soppresso facendo apparire la raccolta fluida ipointensa; al contrario, il fluido interstiziale legato all'edema midollare, tipico dello stato di pre-siringa (*pre-syrinx state*), appare iperintenso. Il riconoscimento di questa fase precoce e dinamica, caratterizzata da alterazioni microstrutturali che precedono la cavitazione vera e propria, è cruciale per impostare un tempestivo monitoraggio clinico. Oltre all'identificazione qualitativa della siringa, la stadiazione clinica richiede l'applicazione di indici geometrici quantitativi, tra cui il rapporto siringa/midollo spinale (*Syrinx-to-Spinal Cord Ratio*). Questo parametro si calcola

dividendo il diametro della siringa nel punto più ampio per il diametro del midollo spinale nel medesimo segmento trasversale. Esso consente di classificare oggettivamente la severità delle lesioni in base alla loro estensione spaziale, fornendo un valore numerico standardizzato che prescinde dalla taglia del cane [15].

Per comprendere le alterazioni funzionali alla base della patogenesi, la neurologia moderna si avvale di tecniche avanzate di RM. Tra queste, le sequenze cinematiche a contrasto di fase (*Cine Phase-Contrast MRI*) consentono di quantificare e visualizzare in tempo reale la velocità, la direzione e i picchi pressori del flusso liquorale, evidenziando le ostruzioni idrodinamiche e i moti turbolenti patologici a livello dello spazio subaracnoideo cervicale [8]. Nei casi in cui si sospetti la presenza di aracnoiditi adesive o meningiti croniche occlusive, l'impiego di sequenze tridimensionali ad alta risoluzione risulta molto utile per mappare i dettagli anatomici millimetrici dello spazio subaracnoideo [9]. La tecnica DTI (*Diffusion Tensor Imaging*) ha rivoluzionato la valutazione prognostica della SM. Misurando la frazione di anisotropia (FA) e il coefficiente di diffusione apparente (ADC), è in grado di rilevare la perdita di integrità microstrutturale delle fibre nervose e il danno assonale, offrendo un parametro predittivo sull'evoluzione clinica del paziente prima ancora che si manifesti un'atrofia parenchimale macroscopica [17]. La ricerca più recente ha introdotto l'applicazione di algoritmi di *machine learning* applicati al neuroimaging per superare il limite interpretativo legato alla correlazione non lineare tra le dimensioni macroscopiche della siringa e la reale sintomatologia dolorosa manifestata dal paziente. Questo approccio innovativo ha permesso di identificare specifici biomarcatori digitali all'interno dei tessuti molli, estraendoli direttamente delle immagini RM e isolando quattro regioni di interesse in grado di confermare la presenza di dolore con elevata sensibilità e specificità [16,44].

5.5 Indagini complementari e collaterali

La tomografia computerizzata (TC) mostra un'elevata risoluzione di contrasto per i tessuti duri rispetto alla RM, configurandosi come uno strumento elettivo per la valutazione tridimensionale accurata delle anomalie ossee a carico della giunzione cranio-cervicale e della fossa cranica caudale. Parallelamente, l'esecuzione di indagini radiografiche (RX) del rachide in toto rappresenta un esame di screening rapido ed efficace, finalizzato a escludere la concomitanza di malformazioni vertebrali o altre irregolarità (Figura 5.1 C-E) [15,40].

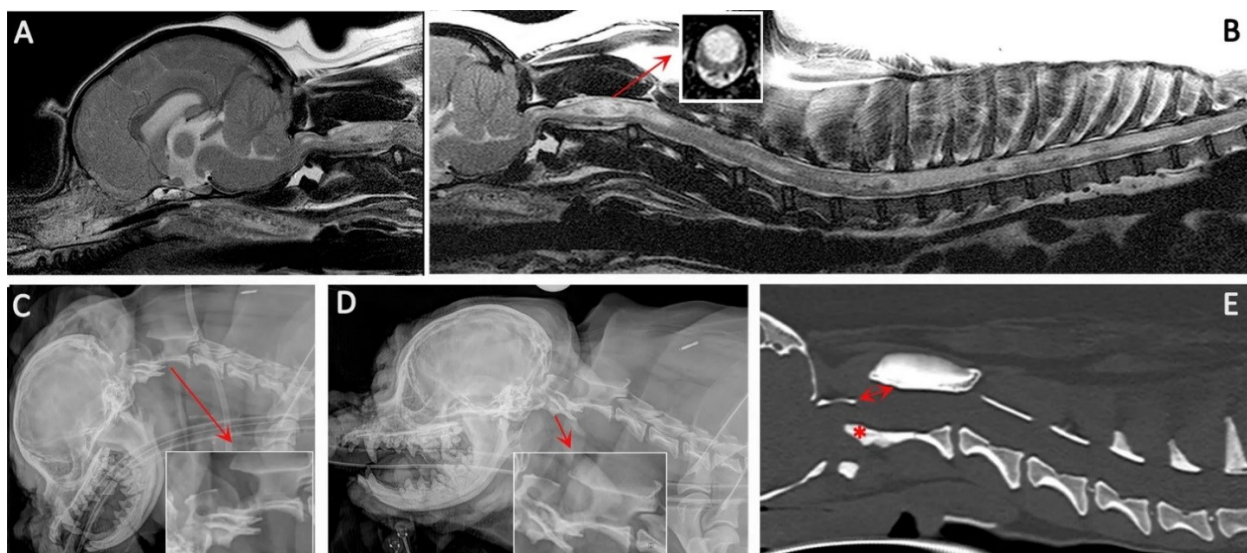


Figura 5.1: Diagnostica per immagini di una femmina di CKCS di 5 anni con sintomi ascrivibili a CM/SM: l'indagine RM (A, B) conferma la presenza della patologia, con un'ampia siringa cervicale media che coinvolge il corno dorsale superficiale; inoltre mette in evidenza un'instabilità atlanto-assiale, confermata dallo studio radiografico dinamico (C, D). Grazie alla TC (E) effettuata ai fini della pianificazione dell'intervento neurochirurgico, è possibile apprezzare nel dettaglio lo spostamento dorsale del dente dell'epistrofeo (asterisco) e l'apertura anomala (freccia) tra prima e seconda vertebra cervicale [15].

Nel CKCS, l'iter diagnostico deve essere tassativamente integrato da un esame ecocardiografico. Sebbene sia la SM che la malattia degenerativa della valvola mitrale (MMVD, *Myxomatous Mitral Valve Disease*) presentino un'elevatissima prevalenza all'interno della razza, un recente studio ha dimostrato l'assenza di una correlazione eziologica o di una co-segregazione genetica diretta tra la severità delle cavitazioni midollari e l'avanzamento della cardiopatia. Ciononostante, la valutazione cardiologica approfondita non solo permette di monitorare e stadiare tale comorbidità ereditaria, ma si impone come uno step necessario per la corretta stima e gestione del rischio anestesilogico, prima di sottoporre il paziente a procedure prolungate di diagnostica per immagini o a eventuali interventi neurochirurgici invasivi [45].

5.6 La stadiazione ufficiale secondo le linee guida internazionali

Il sistema di stadiazione ufficiale internazionale congiunto BVA/KC (*British Veterinary Association/Kennel Club*) nasce per rispondere a una severa emergenza epidemiologica e di benessere animale all'interno delle razze toy e brachicefale [15,33]. Data l'altissima prevalenza

della CM/SM nel CKCS, l'esclusione totale di tutti i soggetti affetti avrebbe causato un pericoloso collo di bottiglia genetico; l'introduzione di un *grading* standardizzato consente agli allevatori di escludere immediatamente i fenotipi ad insorgenza precoce ed aggressiva, preservando la variabilità genetica della razza attraverso accoppiamenti pianificati e scientificamente controllati [21].

Il consenso internazionale impone l'adozione di un protocollo tecnico di acquisizione rigido, stabilendo che le immagini RM debbano comprendere sequenze T1-pesate e T2-pesate, obbligatoriamente su piani sia sagittali che trasversali. Le scansioni devono proiettarsi longitudinalmente dall'adesione intertalamica fino ad almeno T4-T5, garantendo un'adeguata simmetria di posizionamento del rachide e uno spessore delle fette non superiore a 3-4 mm per minimizzare gli artefatti. Nella stessa sede si possono monitorare anche altre patologie associate alla BOCCS (*Brachycephalic Obstructive Cerebrospinal fluid Channel Syndrome*), quali l'idrocefalo e la PSOM [15].

Per quanto riguarda la classificazione della CM, il paziente viene valutato secondo le seguenti categorie [15,46]:

- Grado 0 (CM 0): conformazione ossea della fossa caudale nei limiti della normalità, con ottimale conservazione dei flussi liquorali fisiologici.
- Grado 1 (CM 1): evidenza di affollamento strutturale della fossa caudale; si rileva uno spostamento caudale del verme cerebellare che comunque non supera i margini anatomici esterni del forame magno.
- Grado 2 (CM 2): erniazione della porzione caudo-ventrale del verme cerebellare e dei lobi flocculonodulari attraverso il forame magno, con conseguente occlusione meccanica e alterazione dinamica degli spazi liquorali subaracnoidei.

Parallelamente, per la SM, viene adottata la seguente classificazione [15,46]:

- Grado 0 (SM 0): assenza totale di raccolte fluide patologiche all'interno del midollo spinale.
- Grado 1 (SM 1): presenza di una dilatazione del canale centrale (CCD, *Central Canal Dilatation*) con diametro massimo inferiore a 2 mm, in assenza di lesioni del parenchima circostante.

- Grado 2 (SM 2): presenza di una siringa con un diametro pari o superiore a 2 mm, evidenza di pre-siringa o di cavitazioni di minor diametro ma associate a segni macroscopici di danno parenchimale.

Il consenso internazionale specifica che, stante l'impossibilità per la RM di discriminare tra la dilatazione endimale e la cavitazione parenchimale, lo schema adotta una soglia convenzionale basata sul diametro massimo della raccolta fluida [15].

Infine, per correlare il dato della diagnostica per immagini all'evoluzione temporale della malattia e guidare la prognosi riproduttiva, lo schema internazionale impone l'integrazione del *grading* numerico con una lettera identificativa, assegnata in base all'età del cane al momento dell'esecuzione dell'esame RM [15,46]:

- a: soggetti di età uguale o superiore ai 5 anni al momento della scansione; l'assenza o la stabilità delle lesioni a questa età indica una progressione lenta o nulla della patologia e conferisce al soggetto il massimo valore riproduttivo all'interno delle linee riproduttive.
- b: soggetti adulti, di età compresa tra i 3 e i 5 anni al momento dell'indagine; l'eventuale stabilità del quadro clinico in questa fascia d'età fornisce un indice predittivo favorevole per la pianificazione degli accoppiamenti.
- c: soggetti giovani, di età compresa tra 1 e 3 anni; la comparsa precoce di cavitazioni siringomieliche in questa fascia d'età indica un fenotipo altamente aggressivo e ad insorgenza rapida, sconsigliando l'inclusione del soggetto nei piani riproduttivi.

Lo scopo primario di questo screening è fornire uno strumento concreto agli allevatori per impostare una selezione genetica eticamente corretta, volta a ridurre progressivamente la prevalenza e la gravità della patologia nelle future generazioni [15].

6. TERAPIA E PROGNOSI

La gestione terapeutica della SM nel cane rappresenta una sfida clinica complessa. La natura cronica, progressiva e multifattoriale della patologia impone l'adozione di un approccio integrato come via d'elezione per garantire il successo terapeutico e una buona qualità di vita al paziente [4,26].

6.1 Protocolli farmacologici e nutraceutica

I gabapentinoidi rappresentano la prima linea di intervento terapeutico per contrastare il dolore neuropatico centrale [11]. Hanno la capacità di legarsi selettivamente alla subunità $\alpha_2\delta$ dei canali del calcio voltaggio-dipendenti localizzati a livello delle corna dorsali del midollo spinale. Tale legame riduce l'afflusso di calcio intracellulare e la conseguente liberazione sinaptica di neurotrasmettitori eccitatori, contrastando il fenomeno della sensibilizzazione centrale e l'ipereccitabilità neuronale cronica [11,31]. All'interno di questa classe di farmaci, il gabapentin viene ampiamente utilizzato nella pratica clinica veterinaria, mostrando un profilo di sicurezza consolidato e una buona efficacia nel contenimento dell'iperestesia cervicale [11,24]. Tuttavia, il pregabalin manifesta un profilo farmacocinetico superiore nel cane rispetto al gabapentin, caratterizzato da un assorbimento gastrointestinale più rapido, una maggiore biodisponibilità e una cinetica lineare [11]. Queste caratteristiche offrono una maggiore stabilità terapeutica e una riduzione significativa dei segni clinici più invalidanti, quali l'allodinia e il *phantom scratching* [23,47]. A maggio del 2026 la FDA (*Food and Drug Administration*) ha concesso l'approvazione condizionale al primo farmaco ad uso veterinario in compresse masticabili a base di pregabalin (Liavium-CA1), specificatamente indicato per la gestione del dolore da CM/SM [48]. Una delle principali criticità gestionali del gabapentin è la refrattarietà secondaria e la perdita di efficacia terapeutica nel tempo. In questi scenari, il passaggio al pregabalin rappresenta la strategia d'elezione, evitando una sospensione brusca della molecola precedente per scongiurare un improvviso aggravamento della sintomatologia (effetto *rebound*). Pertanto, deve avvenire una transizione graduale e controllata della durata di 3-5 giorni, riducendo progressivamente il gabapentin mentre si introduce il pregabalin fino al raggiungimento del dosaggio ottimale [11,26].

Recentemente è stato sviluppato e validato il questionario CHASE (*Chiari-like malformation and Syringomyelia Evaluation*), che viene somministrato al proprietario al fine di quantificare in modo

rigoroso e riproducibile la frequenza, l'intensità e la durata dei sintomi, in particolare il dolore neuropatico e il *phantom scratching*. Nel contesto del monitoraggio del paziente, offre un parametro oggettivo per misurare l'impatto della patologia sulla qualità della vita e per valutare con precisione l'efficacia dei protocolli farmacologici nel tempo. Attraverso un *trial* clinico è stata studiata la risposta alla terapia con pregabalin, che ha messo in risalto la sua validità e quella del questionario nel *follow-up* [49].

Parallelamente alla modulazione della nocicezione, l'utilizzo degli inibitori di pompa protonica, in particolare l'omeprazolo, è stato storicamente raccomandato come pilastro terapeutico essenziale per ridurre la gravità della SM. Studi sperimentali avevano documentato una riduzione quantitativa della produzione di LCS tramite l'inibizione dell'anidrase carbonica e del trasporto ionico a livello dei plessi coroidei [50]. Ciononostante, il reale riscontro clinico della somministrazione orale a lungo termine di omeprazolo è stato radicalmente ridimensionato dalla ricerca moderna. È stato dimostrato che somministrato per via orale alle dosi terapeutiche standard non induce alcuna variazione significativa del quoziente di albumina liquorale, inficiando l'ipotesi di una reale riduzione della produzione di LCS *in vivo*. La spiegazione risiede nella limitata capacità della molecola di superare la barriera emato-liquorale. I test farmacocinetici confermano che, anche a dosaggi endovenosi estremamente elevati, le concentrazioni del principio attivo restano ampiamente al di sotto della soglia minima necessaria per bloccare i recettori dei plessi coroidei [51,52]. Di conseguenza, la terapia con omeprazolo viene considerata unicamente come un presidio adiuvante e opzionale. In virtù della sua ottima tollerabilità sistemica viene ancora utilizzato, ma la sua reale efficacia nel bloccare o far regredire l'allargamento della siringa midollare non è supportata da solide evidenze scientifiche [26,30].

Un ridimensionamento terapeutico analogo, ma gravato da un bilancio rischio-beneficio decisamente più sfavorevole, ha interessato gli inibitori dell'anidrase carbonica, come l'acetazolamide. Sebbene sia in grado di ridurre la secrezione liquorale, si sconsiglia l'impiego a lungo termine, in quanto l'organismo sviluppa rapidi meccanismi di compenso metabolico che ne annullano l'efficacia in pochi giorni, esponendo il paziente a effetti collaterali severi, ampiamente documentati anche in medicina umana, quali acidosi metabolica, letargia e disturbi gastroenterici. Come alternativa più recente per la modulazione della produzione di LCS, si può utilizzare il topiramato, un inibitore dell'anidrase carbonica che ha un profilo di tollerabilità superiore [26,39].

Nei casi in cui si sviluppi una tolleranza o una refrattarietà secondaria alla monoterapia di prima linea con i gabapentinoidi, l'approccio terapeutico d'elezione raccomandato dalle linee guida internazionali prevede l'associazione con l'amantadina. Questa molecola agisce da antagonista dei recettori NMDA (N-Metil-D-Aspartato), dimostrandosi capace di contrastare efficacemente il fenomeno della sensibilizzazione centrale [11,26].

Un recente riscontro clinico positivo per la gestione dei pazienti cronici più severi è emerso dall'introduzione dell'amitriptilina, un antidepressivo triciclico che agisce inibendo il *reuptake* di serotonina e noradrenalina a livello sinaptico, potenziando così le vie inibitorie discendenti del midollo spinale. La combinazione sinergica di gabapentin e amitriptilina offre un'efficacia antalgica centrale superiore rispetto alla monoterapia [11,24].

Solo per il controllo delle fluttuazioni acute del dolore è indicato l'impiego mirato e a breve termine di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) utili per spegnere le componenti flogistiche locali. È fondamentale sapere che l'utilizzo di FANS può indurre un temporaneo e apparente miglioramento della sintomatologia, ma non esercita alcuna azione sul dolore neuropatico centrale né sui meccanismi di sensibilizzazione midollare; motivo per cui se utilizzati primariamente si rischia di ritardare la diagnosi definitiva e la tempestiva introduzione dei gabapentinoidi. Esiste anche la possibilità di associare il paracetamolo come terapia analgesica di rinforzo, sfruttando la sua azione sinergica con i FANS senza incrementare il rischio di tossicità gastrointestinale [11,26,30].

I corticosteroidi assunti in modo continuativo a dosaggi elevati, non esercitano alcuna influenza sulla siringa, mentre espongono solamente il cane agli effetti collaterali. Si ricorre pertanto a questa classe di farmaci in alternativa ai FANS solo in casi acuti emergenziali, impostando brevi cicli di pochi giorni a dosaggio antinfiammatorio, sfruttando unicamente la loro temporanea e potente azione antiedemigena [4,26].

Le linee guida attuali escludono l'utilizzo di diuretici d'ansa come la furosemide, storicamente impiegati nel tentativo empirico di ridurre la pressione idrostatica del LCS, ma del tutto inefficaci nel ridurre il volume della siringa e nel modulare il dolore centrale [26,30].

Come supporto alla terapia medica, si possono impiegare nutraceutici come la palmitoiletanolamide (PEA) e l'acido alfa-lipoico, che agiscono riducendo la glicosilazione che

circonda la lesione midollare. Anche gli Omega-3 (EPA/DHA) possono essere utilizzati, per la loro capacità di modulare per via biochimica la cascata infiammatoria [11,26].

6.2 Accorgimenti gestionali

Le modifiche ambientali e dello stile di vita del paziente, attuate dal proprietario, integrano e supportano la terapia farmacologica [26].

Quando il cane si alimenta a testa bassa, il rachide cervicale subisce una tensione meccanica che allunga il midollo spinale e restringe lo spazio subaracnoideo, ostacolando il deflusso liquorale e amplificando le turbolenze sistoliche nella siringa. L'innalzamento permanente delle ciotole all'altezza del gomito evita la flessione forzata del collo, la colonna si trova in una posizione neutra, mitigando la sintomatologia algica [9,26].

L'abolizione del collare a favore di una pettorina risponde alla medesima logica biomeccanica. Le trazioni cervicali causate dal guinzaglio provocano un incremento immediato della pressione intracranica e alterano le resistenze idrauliche a livello del forame magno. Il severo sovraffollamento strutturale della fossa caudale nelle razze toy e brachicefale rende la giunzione cranio-cervicale vulnerabile alle compressioni esterne, giustificando l'impiego di una pettorina che scarichi i vettori cinetici sullo sterno e sulla cassa toracica, azzerando gli stimoli pressori nocicettivi sulla zona sensibile [7,14,26].

La prevenzione dei traumi derivanti dai salti, ad esempio da divani o letti, è altrettanto necessaria. L'impatto cinetico della ricaduta sugli arti anteriori genera un contraccolpo idrodinamico violento che sollecita le pareti della siringa, favorendone l'espansione volumetrica. L'introduzione di rampe o scalette attenua efficacemente tali stress d'impatto assiali. È inoltre importante garantire il giusto comfort durante il riposo, tramite superfici morbide o fornendo al cane cuscini per poter poggiare la testa in leggera elevazione, favorendo il deflusso liquorale [26].

Le sessioni di toelettatura e spazzolatura devono essere eseguite con la massima delicatezza. La manipolazione di aree sensibili come la testa, le orecchie e il collo può scatenare crisi dolorose acute a causa dell'iperestesia, rendendo consigliabile in alcuni soggetti anche il ricorso a un rinforzo della copertura farmacologica preventivamente [11,26].

I giochi ad alto impatto cinetico, come il lancio e il riporto della pallina, causano sia violente oscillazioni pressorie dovute a frenate brusche e torsioni del collo, sia un'iperattivazione simpatica che aumenta la sensazione dolorifica; bisogna quindi sostituire queste attività con passeggiate controllate e attività più tranquille che preservano il benessere dell'animale senza sollecitare il compartimento spinale. Infine, siccome gli improvvisi sbalzi termici accentuano la sintomatologia, l'uso del cappottino durante le uscite invernali può essere di aiuto al cane [26].

6.3 Medicina riabilitativa e terapie complementari

L'integrazione precoce della medicina riabilitativa e delle terapie complementari risulta di straordinaria efficacia per il controllo dei sintomi e per ritardare la progressione del danno neurologico e la cronicizzazione del dolore. Si deve interrompere il circolo vizioso scatenato dalle contratture muscolari paraspinali antalgiche riflesse, che determinano una rigidità nucale severa, alterazioni posturali caratteristiche, quali la cifosi o la scoliosi antalgica e il *low head carriage*, e accelerano l'atrofia cronica da disuso [26,31]. Sotto questo profilo, l'idroterapia mediante l'utilizzo dell'*underwater treadmill* rappresenta la metodica riabilitativa d'elezione. Il galleggiamento in acqua calda favorisce lo scarico del peso gravante sul rachide cervicale e induce una profonda vasodilatazione e il rilascio delle tensioni muscolari paraspinali riflesse, consentendo al cane di compiere movimenti controllati senza sollecitare le strutture periforaminali e stimolando i meccanocettori periferici per migliorare la propriocezione compromessa dalla cavitazione midollare. Specialmente durante i mesi invernali, non bisogna dimenticare di asciugare meticolosamente il paziente per evitare che l'umidità residua e il raffreddamento superficiale accentuino i fenomeni di allodinia termica periferica [26]. All'idroterapia si può affiancare anche l'azione biostimolante della laserterapia a basso livello (LLLT) mirata sui tessuti molli suboccipitali, utile per ridurre la flogosi cronica locale, incrementare l'effetto miorilassante e modulare la microcircolazione paraspinale [26,30].

Qualora il cane manifesti stress o intolleranza all'ambiente acquatico, si ricorre a protocolli alternativi di fisioterapia "a secco" e di gestione domiciliare mirati, al fine di evitare che l'attivazione simpatica dovuta all'ansia annulli i benefici della terapia in vasca [26]. Le sessioni in clinica prevedono l'esecuzione di esercizi terapeutici passivi, come lo *stretching* controllato e le mobilizzazioni articolari delicate, ed esercizi attivi assistiti mediante l'ausilio di percorsi su superfici instabili e cuscini propriocettivi, volti a reclutare la muscolatura stabilizzatrice profonda

senza sollecitare il compartimento spinale. A questo approccio professionale si associa l'educazione del proprietario ad eseguire quotidianamente massaggi decontratturanti defaticanti lungo i muscoli paraspinali, per contrastare l'atrofia muscolare da disuso e promuovere un rilassamento neuromuscolare sistemico [26,31].

Tra le terapie complementari troviamo l'agopuntura, che si basa sulla stimolazione di specifici punti periferici tramite aghi, in grado di indurre una potente modulazione riflessa a livello del SNC, promuovendo il rilascio massivo di endorfine endogene e serotonina, e inibendo la trasmissione degli stimoli nocicettivi lungo le vie ascendenti spinali [25,31]. L'applicazione sistematica dell'agopuntura in concomitanza con la polifarmacoterapia ha un'eccellente efficacia adiuvante, consentendo una riduzione significativa dei punteggi clinici del dolore e offrendo un'eccezionale alternativa di controllo antalgico per i soggetti che mostrano refrattarietà o intolleranza sistemica ai massimi dosaggi consentiti dei gabapentinoidi [25,26].

L'evoluzione dell'approccio multimodale moderno pone un accento cruciale anche sulla salute emotiva e sulla gestione dello stress del paziente. Il dolore neuropatico cronico induce severe alterazioni dei cicli biologici del sonno, innescando stati di ansia e iperreattività che esacerbano la percezione nocicettiva centrale attraverso meccanismi di facilitazione discendente [26,31]. La somministrazione serale di melatonina per regolare i cicli biologici alterati dal dolore cronico, e quella di oli a base di cannabidiolo (CBD), possono ridurre l'impatto della componente stressogena sull'iperalgia spinale [11,26].

6.4 Prognosi del trattamento conservativo

La prognosi a lungo termine dei soggetti gestiti con la sola terapia conservativa ha un andamento estremamente eterogeneo e necessita di una distinzione tra stabilità sintomatologica e progressione patologica. Qualora il paziente presenti una SM severa l'efficacia del trattamento conservativo si riduce drasticamente, a differenza dei cani affetti da forme di SM lieve o moderata, che se sottoposti precocemente a una terapia multimodale rigorosa, possono mantenere un'ottima qualità di vita per molti anni [26,33,34]. Il successo terapeutico nel controllo della sintomatologia dolorosa non coincide necessariamente con l'arresto della progressione anatomica della malattia. Monitoraggi seriali mediante diagnostica per immagini avanzata dimostrano infatti che la siringa può continuare ad ampliarsi all'interno del midollo spinale

nonostante il cane appaia clinicamente stabile [26,33]. Tuttavia, i rischi legati alle procedure anestesiolgiche ripetute e l'impatto economico gravoso sul proprietario spingono la comunità scientifica a raccomandare il *follow-up* tramite RM quando il soggetto manifesta una progressione evidente dei deficit neurologici o nei casi in cui si renda necessaria la pianificazione del passaggio alla terapia chirurgica [26].

6.5 Terapia chirurgica e prognosi post-operatoria

La gestione conservativa integrata rappresenta il miglior approccio terapeutico per la stragrande maggioranza dei pazienti [26,30]. Il ricorso alla chirurgia trova una precisa giustificazione unicamente dinanzi al fallimento conclamato della terapia medica, caratterizzato da dolore neuropatico centrale refrattario, oppure in presenza di una progressione verso deficit neurologici motori severi dovuti alla distruzione del parenchima midollare [11,26,27].

Il trattamento chirurgico elettivo è la decompressione del forame magno (FMD, *Foramen Magnum Decompression*), finalizzata a risolvere l'ostruzione anatomica suboccipitale, che nella maggior parte dei soggetti rappresenta la base per lo sviluppo della SM [26,40]. La procedura prevede l'esecuzione di una craniectomia suboccipitale, frequentemente associata a una laminectomia dorsale parziale o totale della prima vertebra cervicale, al fine di rimuovere l'osso occipitale ipoplasico che comprime il cervelletto interrompendo il flusso liquorale. Alla decompressione si aggiunge una duroplastica, ovvero l'incisione della dura madre e l'applicazione di un innesto per ampliare stabilmente lo spazio subaracnoideo [27,40]. In questo modo, l'onda pressoria del LCS smette di comportarsi a ogni battito cardiaco come un "colpo d'ariete" sistolico distruttivo contro il parenchima nervoso, arrestando la spinta idraulica che alimenta la cavità siringomielica [8,10]. Esistono anche procedure di *shunting* per il drenaggio del LCS, ma vengono relegate a rarissimi casi di salvataggio a causa dell'elevato rischio di complicanze [26].

La prognosi a lungo termine e le percentuali di successo della terapia chirurgica decompressiva sono state documentate attraverso studi clinici retrospettivi, che mettono in risalto la sua evoluzione nel tempo [27,53]. Il primo studio indicava una prognosi favorevole immediata, con un miglioramento dei sintomi nell'80% dei soggetti trattati, ma mostrava un tasso di peggioramento clinico tardivo del 47% dovuto alla reazione fibrotica [53]. Lo studio più recente evidenzia ottime prospettive grazie all'applicazione di una tecnica modificata che prevede una

cranioplastica mediante griglia in titanio insieme alla decompressione e a una duroplastica con matrici di nuova generazione, con un successo clinico stabile nell'87% dei pazienti trattati [27].

È importante evidenziare che il trattamento chirurgico non deve escludere quello conservativo, in quanto le manifestazioni cliniche tendono a persistere anche successivamente all'intervento a causa della natura irreversibile delle lesioni alle corna dorsali midollari. Il successo prognostico nel lungo periodo è strettamente dipendente dal *timing* dell'intervento, che offre i migliori risultati clinici se eseguito precocemente, prima dell'instaurarsi di un danno assonale permanente e invalidante. La prognosi è peggiore nei soggetti di età inferiore all'anno in cui la patologia mostra un decorso più aggressivo [26].

7. PREVENZIONE

Per una gestione completa della SM nel cane alla base ci deve essere la prevenzione, in particolare quella primaria e secondaria, per contrastare la diffusione della patologia nella popolazione e limitare la progressione del danno neurologico nel singolo paziente [26,30].

7.1 Prevenzione primaria

La prevenzione primaria mira a ridurre la prevalenza della patologia agendo direttamente sulle basi del *mismatch* volumetrico della fossa cranica caudale che caratterizza le razze toy e brachicefale [7]. Gli studi di associazione *genome-wide* (GWAS) e la mappatura dei loci dei caratteri quantitativi (QTL) confermano che la CM/SM è una malattia complessa a trasmissione poligenica. Le indagini genomiche condotte sulla razza CKCS hanno inizialmente identificato due loci principali associati alle variazioni della fossa caudale e al diametro della siringa, localizzati sul cromosoma 22 (*CFA22*), in prossimità del gene *PCDH17* (coinvolto nell'adesione delle cellule nervose e nell'insorgenza del dolore neuropatico), e sul cromosoma 26 (*CFA26*), associato al gene *ZWINT* (regolatore dello sviluppo scheletrico) [19]. Recentemente, lo studio dei caratteri quantitativi ha permesso di superare i limiti della sola indagine RM, mappando l'espressività clinica del dolore neuropatico e del *phantom scratching* direttamente sui geni coinvolti nei meccanismi cellulari della nocicezione. In particolare, i segni clinici di dolore sono stati associati a un locus indipendente sul cromosoma 13 (*CFA13*), vicino al gene *KCTD8* (regolatore dei recettori inibitori centrali GABA-B, che fungono da freno contro la trasmissione del dolore nel midollo spinale), oltre che a varianti sui cromosomi *CFA2* (gene *KIAA1217*, legato allo sviluppo scheletrico) e *CFA38* (gene *SUSD4*, altamente espresso nel sistema nervoso). L'identificazione di nuovi loci getta le basi per sviluppi futuri in termini di screening genetici [20]. La SM presenta un'ereditabilità estremamente elevata, che conferma una componente genetica dominante, e il fatto che gran parte dei soggetti esaminati mediante RM presenti la siringa midollare senza sintomatologia, impone che la selezione non possa essere basata esclusivamente sui segni clinici della malattia [33]. I Paesi Bassi e la Danimarca sono un esempio dell'impatto reale degli screening basati sulla RM, che hanno ridotto la prevalenza in modo statisticamente significativo [22]. Invece, l'Australia è l'esempio di un paese in cui la presenza della malattia è rimasta stabile, per colpa della scarsa adesione degli allevatori [54].

7.2 Prevenzione secondaria

La prevenzione secondaria consiste nell'intercettazione precoce della malattia per intervenire rapidamente prima che le alterazioni idrodinamiche del LCS provochino danni neurologici importanti [3]. L'istruzione del proprietario al riconoscimento della sintomatologia nelle razze predisposte alla SM, unita alla raccolta di registrazioni video da sottoporre all'occhio esperto del neurologo, rappresenta un punto di partenza importante [34]. Grazie al Chiari Check, oggi si ottiene la probabilità statistica che il soggetto sia affetto e manifesti il relativo dolore neuropatico centrale con la compilazione di un semplice questionario online [18]. Infine, anche in questo contesto si inserisce la RM, insieme alle tecniche più avanzate, al fine di salvaguardare più possibile la qualità di vita del cane [15,17,26,44].

8. CASI CLINICI

Questa sezione è finalizzata a fornire un riscontro applicativo a supporto dei presupposti sviscerati nei capitoli precedenti. Viene presentata una casistica retrospettiva e mirata composta da tre soggetti, afferiti per visita neurologica specialistica presso l'OVUD (Ospedale Veterinario Universitario Didattico) di Parma, che mettono in risalto l'approccio multidisciplinare a una malattia complessa come la SM.

8.1 Caso clinico 1: cane anziano di razza CKCS

Segnalamento e anamnesi

Si presenta per una visita neurologica specialistica un CKCS, femmina, di 10 anni e dal peso di 7,3 kg. L'anamnesi remota evidenzia l'insorgenza di manifestazioni dolorose e riluttanza al salto insorte precocemente all'età di 1-2 anni. L'indagine mediante RM (Figura 8.1) e TC aveva consentito di diagnosticare un quadro di CM/SM. La sintomatologia è rimasta stabile per diversi anni mediante un protocollo terapeutico conservativo con gabapentin 50 mg BID (due volte al giorno) e omeprazolo 10 mg SID (una volta al giorno). L'anamnesi prossima mette in risalto un peggioramento della deambulazione nell'ultimo anno, caratterizzato da rallentamento motorio, debolezza, riluttanza all'attività fisica e frequenti episodi in cui inciampa sull'arto anteriore destro, refrattari a un ciclo terapeutico con bedinvetmab.

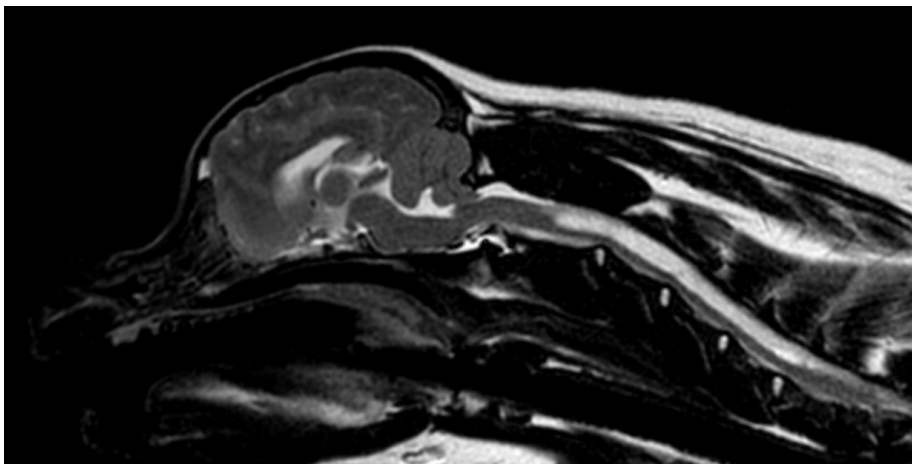


Figura 8.1: RM sagittale mediana T2-pesata di una femmina di CKCS affetta da CM/SM.

Esame neurologico

Il paziente mostra stato mentale e comportamento normali, associati a una postura fisiologica. L'esame dell'andatura evidenzia una tetraparesi lieve, prevalentemente a carico dell'emilato destro. La valutazione delle reazioni posturali conferma un deficit propriocettivo, in quanto le reazioni posturali risultano ridotte, in particolare a destra. L'esame dei riflessi spinali mette in luce una riduzione del riflesso flessorio a carico degli arti anteriori, con un riscontro di maggiore severità sull'anteriore destro. I nervi cranici, il tono e il trofismo muscolare risultano nella norma. Alla palpazione e manipolazione del rachide, si apprezza una marcata rigidità del collo ai movimenti passivi di estensione, associata a iperestesia del distretto cervicale e cervicotoracico. Tali rilievi clinici consentono di confermare una localizzazione neuroanatomica a livello del midollo spinale cervicotoracico.

Diagnosi differenziali e rimodulazione della terapia

Le principali diagnosi differenziali includono la progressione della SM, l'instaurarsi di un'ernia discale, meno probabile una mielopatia degenerativa, processi neoplastici o fenomeni infiammatori/infettivi (discospondilite). Il piano clinico prevederebbe l'esecuzione di un'altra RM del distretto cervicale e cervicotoracico per valutare la siringa midollare, dato che il principale sospetto è un peggioramento della malattia. Nel frattempo, per un buon controllo del dolore neuropatico centrale, il protocollo farmacologico viene rimodulato incrementando il dosaggio del gabapentin a 75 mg BID, consigliando l'associazione sinergica di nutraceutici a base di PEA e l'avvio di un percorso di fisioterapia.

8.2 Caso clinico 2: cane giovane di razza CKCS

Segnalamento e anamnesi

Si presenta per una visita neurologica specialistica un CKCS, femmina, di 2 anni e 8 mesi, e dal peso di 5,5 kg. In anamnesi viene sottolineato che negli ultimi mesi il soggetto ha presentato manifestazioni algiche, alterazioni della deambulazione e un peggioramento dell'asimmetria della colonna vertebrale. È stato sottoposto alla RM del rachide cervicale e toracolombare, il cui referto

ha evidenziato una CM di grado 1 e una SM estesa a livello cervico-toraco-lombare di grado 2 (Figura 8.2).

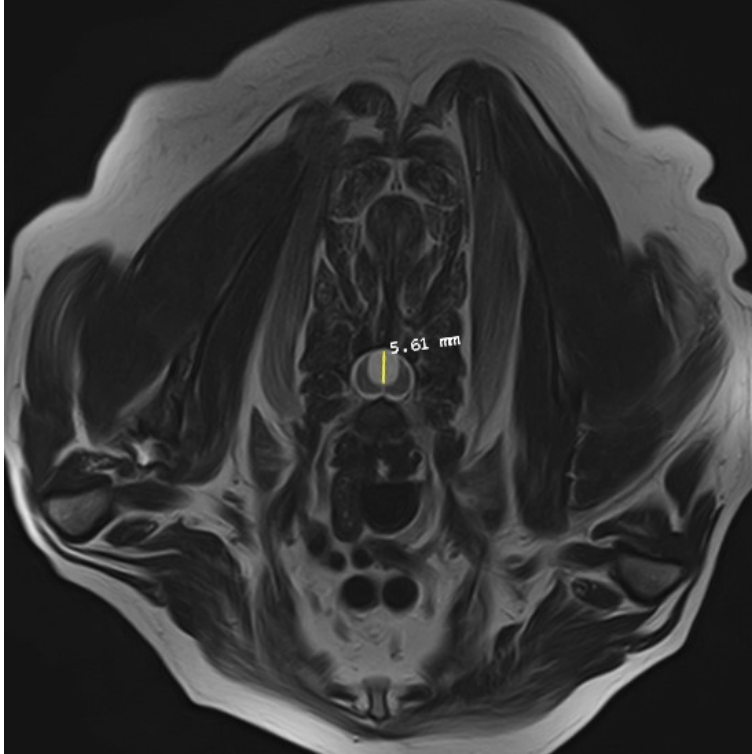


Figura 8.2: RM trasversale T2-pesata di una femmina di CKCS affetta da SM di grado 2.

Esame neurologico

Il paziente presenta uno stato mentale e un comportamento del tutto nella norma. L'esame dell'andatura risulta normale, come anche le reazioni posturali e i riflessi spinali dei quattro arti. I nervi cranici, il tono e il trofismo muscolare sono inalterati. Tuttavia, l'esame della postura mette in evidenza una marcata scoliosi. Dalla palpazione si sospetta un'iperestesia cervicale. Il quadro neurologico è giustificato dalle alterazioni rinvenute tramite la RM.

Piano terapeutico

Per il controllo del dolore neuropatico viene prescritta l'introduzione di gabapentinoidi: gabapentin al dosaggio di 10 mg/kg o pregabalin a 3 mg/kg, con frequenza BID o TID (tre volte al giorno). A questo trattamento possono essere aggiunti eventualmente prednisolone (0,5 mg/kg

BID o SID, a scalare) e omeprazolo (1 mg/kg BID). Per il grado severo della patologia in un soggetto così giovane viene consigliato al proprietario un consulto specialistico neurochirurgico.

8.3 Caso clinico 3: cane di razza Bouledogue Francese

Segnalamento e anamnesi

Si presenta per una visita neurologica specialistica un Bouledogue Francese, femmina, di 1 anno e 10 mesi, e dal peso di 11 kg. L'anamnesi evidenzia la comparsa, dall'età di circa 10 mesi, di episodi parossistici acuti della durata di alcune ore, caratterizzati da rigidità e blocco del rachide in estensione cervicale forzata. Il soggetto tiene la mandibola serrata e ha severa iperalgesia alla stimolazione tattile della testa e del collo, associati a uno stato di forte disagio che manifesta con l'isolamento. Le crisi algiche seguono solitamente l'esecuzione di attività fisiche o sessioni di gioco particolarmente intense. I proprietari riferiscono che la frequenza ultimamente è ogni 10-15 giorni e non c'è stato alcun miglioramento dopo il ciclo terapeutico con FANS.

Esame neurologico

Stato mentale, comportamento e postura sono nella norma. L'esame dell'andatura evidenzia un quadro di lieve tetraparesi associata ad atassia propriocettiva a carico dei quattro arti. La valutazione delle reazioni posturali mette in luce un generalizzato deficit propriocettivo su tutti gli arti, con una diminuzione più severa a carico degli anteriori e dell'emilato destro. I riflessi spinali e i nervi cranici risultano normali, come anche il tono e il trofismo muscolare. Alla manipolazione del rachide cervicale si evoca una spiccata risposta di iperestesia associata a una severa rigidità alla flessione passiva. Questi rilievi permettono di indicare come localizzazione neuroanatomica il midollo spinale cervicale.

Diagnosi differenziali e impostazione della terapia

Le principali diagnosi differenziali includono un'ernia discale cervicale, un'instabilità atlanto-assiale, altre malformazioni vertebrali e la SM, giudicando meno probabili altre ipotesi

diagnostiche. Viene consigliata l'esecuzione di una RM e di uno studio radiografico del rachide cervicale per giungere a una diagnosi definitiva. Gli sforzi intensi, i salti e le scale devono essere evitati il più possibile. Al fine di controllare il dolore neuropatico viene prescritta una terapia farmacologica con gabapentin 100 mg, una compressa ogni 12 ore per 30 giorni.

Conferma diagnostica

Il paziente viene sottoposto a uno studio radiografico, che rileva una lieve riduzione dello spazio intervertebrale C2-C3, e a una RM (Figura 8.3). Quest'ultima svela una modesta compressione anteroposteriore del cervelletto da displasia occipitale, con la componente ventroabborale del verme cerebellare che indenta il forame magno, determinando la scomparsa dello spazio subaracnoideo dorsale (quadro compatibile con CM). A livello midollare, si documenta una diffusa e imponente area di iperintensità nelle sequenze T2-pesate (ipointensa in T1 e soppressa in FLAIR), estesa da C2 fino a L2, confermando una diagnosi di SM. La cavità fluida assume un peculiare aspetto saccato, a rosario, nei segmenti C2-C4 e C7-T2, raggiungendo un diametro massimo approssimativo di 6 mm. L'esame evidenzia inoltre una concomitante degenerazione discale diffusa (C2-L4) con una protrusione paramediana destra a livello T6-T7 responsabile di una moderata compressione midollare, e malformazioni vertebrali multiple nel tratto T4-T8. Si è verificato un ulteriore episodio algico la mattina stessa dell'esame.

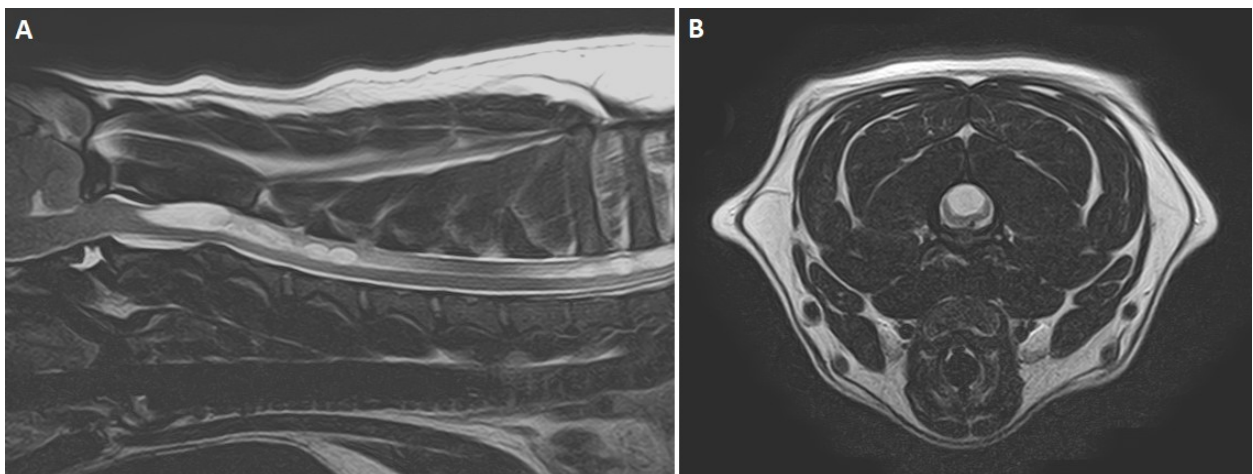


Figura 8.3: RM T2-pesata sagittale mediana (A) e trasversale (B) di una femmina di Bouledogue Francese affetta da SM.

Piano terapeutico in base ai risultati della RM

La somministrazione di gabapentin deve continuare, per la modulazione del dolore neuropatico centrale. Viene associato un integratore a base di fitocomplessi di supporto alla terapia principale. Sul fronte gestionale, viene raccomandato di favorire uno stile di vita caratterizzato da un'attività fisica moderata e controllata.

CONCLUSIONI

L'approccio multidisciplinare rappresenta la chiave nella gestione della SM nel cane, in particolare quella associata a CM, la causa più frequente. Questa patologia richiede una rete coordinata di figure che operano in modo sinergico dalla prevenzione alla terapia, in una prospettiva di medicina del singolo e di popolazione, con fine ultimo il benessere animale.

La selezione riproduttiva da parte degli allevatori non può più basarsi esclusivamente sulla clinica dei riproduttori, data l'elevata prevalenza di soggetti asintomatici. L'applicazione rigorosa dei programmi ufficiali di screening basati sulla RM secondo le linee guida BVA/KC ha dimostrato un'efficacia tangibile nel ridurre la prevalenza della patologia in contesti geografici virtuosi come i Paesi Bassi e la Danimarca, offrendo un modello di riferimento che l'intera comunità cinofila e veterinaria dovrebbe adottare. L'identificazione di nuovi loci, relativamente alla razza CKCS, getta le basi per sviluppi futuri in termini di screening genetici. Parallelamente, la prevenzione secondaria si avvale oggi di strumenti digitali come il Chiari Check, capace di valorizzare le osservazioni domestiche dei proprietari e di indirizzare tempestivamente il paziente verso una visita neurologica specialistica e un'indagine di RM, il *gold standard* diagnostico. A livello terapeutico, sebbene i gabapentinoidi restino il pilastro nel controllo del dolore neuropatico, si possono utilizzare anche integratori o altri farmaci ad azione sinergica. L'inserimento precoce del fisioterapista nel gruppo multidisciplinare, la laserterapia e l'agopuntura sono fondamentali per spezzare il circolo vizioso del dolore cronico. Le modifiche gestionali quotidiane da parte del proprietario, seppur semplici, sono di ausilio nel controllo della sintomatologia. Nei casi più gravi si può ricorrere alla chirurgia, che oggi garantisce risultati migliori e il cui successo a lungo termine è strettamente dipendente dal *timing* d'intervento. La casistica clinica retrospettiva dell'OVUD di Parma offre un riscontro pratico a questi presupposti scientifici.

In un'ottica di medicina comparata e traslazionale, la SM nel cane si configura come un prezioso modello spontaneo per l'uomo; allo stesso tempo questo parallelismo è di aiuto ai veterinari per una migliore interpretazione della sintomatologia che caratterizza questa malattia.

BIBLIOGRAFIA

- [1] De Lahunta A, Glass E, Kent M. De Lahunta's veterinary neuroanatomy and clinical neurology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021.
- [2] Dewey CW, Da Costa RC. Practical guide to canine and feline neurology. 3rd ed. Ames: Wiley Blackwell; 2016.
- [3] Driver CJ, Volk HA, Rusbridge C, Van Ham LM. An update on the pathogenesis of syringomyelia secondary to Chiari-like malformations in dogs. *Vet J* 2013;198:551–9. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.07.014>.
- [4] Rusbridge C, Greitz D, Iskandar BJ. Syringomyelia: current concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Vet Intern Med* 2006;20:469–79. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2006.tb02884.x>.
- [5] Knowler SP, Galea GL, Rusbridge C. Morphogenesis of canine Chiari malformation and secondary syringomyelia: disorders of cerebrospinal fluid circulation. *Front Vet Sci* 2018;5:171. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00171>.
- [6] Rusbridge C. Neurological diseases of the Cavalier King Charles Spaniel. *Journal of Small Animal Practice* 2005;46:265–72. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2005.tb00319.x>.
- [7] Rusbridge C, Knowler P. The need for head space: brachycephaly and cerebrospinal fluid disorders 2021;11:139. <https://doi.org/10.3390/life11020139>.
- [8] Jones R, Cirovic S, Rusbridge C. A review of cerebrospinal fluid circulation with respect to Chiari-like malformation and syringomyelia in brachycephalic dogs. *Fluids Barriers CNS* 2025;22:25. <https://doi.org/10.1186/s12987-025-00636-x>.
- [9] Jones R, Cirovic S, Rusbridge C. MRI-derived three-dimensional modelling reveals cervicothoracic subarachnoid space narrowing in syringomyelia-affected Cavalier King Charles Spaniels. *BMC Vet Res* 2026;22:306. <https://doi.org/10.1186/s12917-026-05435-6>.
- [10] Oldfield EH, Muraszko K, Shawker TH, Patronas NJ. Pathophysiology of syringomyelia associated with Chiari I malformation of the cerebellar tonsils. Implications for diagnosis and treatment. *J Neurosurg* 1994;80:3–15. <https://doi.org/10.3171/jns.1994.80.1.0003>.

- [11] Moore SA. Managing neuropathic pain in dogs. *Front Vet Sci* 2016;3:12. <https://doi.org/10.3389/fvets.2016.00012>.
- [12] Grapes NJ, Packer RMA, De Decker S. Clinical reasoning in canine cervical hyperaesthesia: which presenting features are important? *Vet Rec* 2020;187:448. <https://doi.org/10.1136/vr.105818>.
- [13] Nalborczyk ZR, McFadyen AK, Jovanovik J, Tauro A, Driver CJ, Fitzpatrick N, et al. MRI characteristics for “phantom” scratching in canine syringomyelia. *BMC Vet Res* 2017;13:340. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1258-2>.
- [14] Rusbridge C, McFadyen AK, Knowler SP. Behavioral and clinical signs of Chiari-like malformation-associated pain and syringomyelia in Cavalier King Charles Spaniels. *J Vet Intern Med* 2019;33:2138–50. <https://doi.org/10.1111/jvim.15552>.
- [15] Rusbridge C, Stringer F, Knowler SP. Clinical application of diagnostic imaging of Chiari-like malformation and syringomyelia. *Front Vet Sci* 2018;5:280. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00280>.
- [16] Spiteri M, Knowler SP, Rusbridge C, Wells K. Using machine learning to understand neuromorphological change and image-based biomarker identification in Cavalier King Charles Spaniels with Chiari-like malformation-associated pain and syringomyelia. *J Vet Intern Med* 2019;33:2665–74. <https://doi.org/10.1111/jvim.15621>.
- [17] Wrzosek MA, Banasik AE, Owsńska-Schmidt K, Zimny A. Diffusion tensor imaging in syringomyelia secondary to Chiari malformation in Cavalier King Charles Spaniel - a preliminary study. *Animals* 2022;12:3405. <https://doi.org/10.3390/ani12233405>.
- [18] Ivanova K, Cirovic M, Rusbridge C. Chiari Check - a machine learning-based triage tool for canine Chiari pain and syringomyelia using owner-reported signs. *ECVN*, 2025. <https://doi.org/10.13140/rg.2.10568.58887>.
- [19] Ancot F, Lemay P, Knowler SP, Kennedy K, Griffiths S, Cherubini GB, et al. A genome-wide association study identifies candidate loci associated to syringomyelia secondary to Chiari-like malformation in Cavalier King Charles Spaniels. *BMC Genet* 2018;19:16. <https://doi.org/10.1186/s12863-018-0605-z>.

- [20] Sparks CR, Cullen JN, Vandewege MW, Leber M, Minor KM, Friedenberg SG, et al. Genomic analyses in Cavalier King Charles Spaniels identify loci associated with clinical signs of Chiari-like malformation and syringomyelia. *BMC Vet Res* 2025;21:317. <https://doi.org/10.1186/s12917-025-04754-4>.
- [21] Knowler SP, McFadyen AK, Rusbridge C. Effectiveness of breeding guidelines for reducing the prevalence of syringomyelia. *Veterinary Record* 2011;169:681. <https://doi.org/10.1136/vr.100062>.
- [22] Limpens C, Smits VTM, Fieten H, Mandigers PJJ. The effect of MRI-based screening and selection on the prevalence of syringomyelia in the Dutch and Danish Cavalier King Charles Spaniels. *Front Vet Sci* 2024;11:1326621. <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1326621>.
- [23] Sanchis-Mora S, Chang YM, Abeyesinghe SM, Fisher A, Upton N, Volk HA, et al. Pregabalin for the treatment of syringomyelia-associated neuropathic pain in dogs: a randomised, placebo-controlled, double-masked clinical trial. *The Veterinary Journal* 2019;250:55–62. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.06.006>.
- [24] Maat R ter, Heusden K van, Hoogervorst-Spek L, Plonek M, Mandigers PJJ. The effectiveness of amitriptyline and gabapentin in treating Pomeranians with Chiari-like malformation and/or syringomyelia. *Animals* 2025;15:992. <https://doi.org/10.3390/ani15070992>.
- [25] O’Leary DJ. Acupuncture as an aid to treatment of Chiari-like malformation (CM)/syringomyelia (SM) in a Cavalier King Charles Spaniel (CKCS). *Vet Rec Case Rep* 2016;4:e000329. <https://doi.org/10.1136/vetreccr-2016-000329>.
- [26] Rusbridge C. New considerations about Chiari-like malformation, syringomyelia and their management. *In Pract* 2020;42:252–67. <https://doi.org/10.1136/inp.m1869>.
- [27] Park SS, Park JY, Han HJ. Outcomes of 87 small-breed dogs surgically treated for Chiari-like malformation and syringomyelia. *Vet Surg* 2026;55:929–41. <https://doi.org/10.1111/vsu.70062>.
- [28] Jung JH, Park H, Kim WS, Yoon HY. Comprehensive comparative study of Chiari-like malformation in veterinary and human medicine. *Vet Med (Praha)* 2024;69:217–33. <https://doi.org/10.17221/125/2023-vetmed>.

- [29] Sparks CR, Woelfel C, Robertson I, Olby NJ. Association between filum terminale internum length and pain in Cavalier King Charles Spaniels with and without syringomyelia. *J Vet Intern Med* 2021;35:363–71. <https://doi.org/10.1111/jvim.16023>.
- [30] Hechler AC, Moore SA. Understanding and treating Chiari-like malformation and syringomyelia in dogs. *Top Companion Anim Med* 2018;33:1–11. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2018.03.002>.
- [31] Pedersen TR, Berendt M, Rusbridge C. Neuroanatomy of spinal nociception and pain in dogs and cats: a practical review for the veterinary clinician. *Front Vet Sci* 2025;12:1534685. <https://doi.org/10.3389/fvets.2025.1534685>.
- [32] Olby NJ, Platt SR. *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology*. 4th ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association; 2012.
- [33] Thøfner MS, Stougaard CL, Westrup U, Madry AA, Knudsen CS, Berg H, et al. Prevalence and heritability of symptomatic syringomyelia in Cavalier King Charles Spaniels and long-term outcome in symptomatic and asymptomatic littermates. *J Vet Intern Med* 2014;28:243–51. <https://doi.org/10.1111/jvim.12475>.
- [34] Pedersen TR, Bach MBT, Stougaard CL, Gredal H, Rusbridge C, Finnerup NB, et al. Clinical predictors of syringomyelia in Cavalier King Charles Spaniels with Chiari-like malformation based on owners' observations. *Acta Vet Scand* 2024;66:5. <https://doi.org/10.1186/s13028-024-00725-1>.
- [35] Stern-Bertholtz W, Sjöström L, Wallin Håkanson N. Primary secretory otitis media in the Cavalier King Charles Spaniel: a review of 61 cases. *Journal of Small Animal Practice* 2003;44:253–6. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2003.tb00151.x>.
- [36] Cole LK. Primary secretory otitis media in Cavalier King Charles Spaniels. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2012;42:1137–42. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2012.08.002>.
- [37] Alhosani MS, Gachechiladze S. Chiari malformation type I: a review of pathophysiology, cerebrospinal fluid flow dynamics, diagnosis, surgical management, and its relationship to syringomyelia. *Cureus* 2026;18:e101226. <https://doi.org/10.7759/cureus.101226>.
- [38] Massimi L, Peretta P, Erbetta A, Solari A, Farinotti M, Ciaramitaro P, et al. Diagnosis and treatment of Chiari malformation type 1 in children: the international consensus

- document. *Neurological Sciences* 2022;43:1311–26. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05317-9>.
- [39] Ciaramitaro P, Massimi L, Bertuccio A, Solari A, Farinotti M, Peretta P, et al. Diagnosis and treatment of Chiari malformation and syringomyelia in adults: international consensus document. *Neurological Sciences* 2022;43:1327–42. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05347-3>.
- [40] Sharp NJH, Wheeler SJ. *Small animal spinal disorders: diagnosis and surgery*. 2nd ed. Elsevier Mosby; 2005.
- [41] Lorenz MD, Coates JR, Kent M. *Handbook of veterinary neurology*. 5th ed. Elsevier/Saunders; 2012.
- [42] Knowler SP, Dumas E, Spiteri M, McFadyen AK, Stringer F, Wells K, et al. Facial changes related to brachycephaly in Cavalier King Charles Spaniels with Chiari-like malformation associated pain and secondary syringomyelia. *J Vet Intern Med* 2020;34:237–46. <https://doi.org/10.1111/jvim.15632>.
- [43] Canine Chiari Group. Chiari Check 2024. <https://caninechiari.com/>.
- [44] Cumber J, Scales-Theobald E, Rusbridge C, Wells K. A data driven approach for soft tissue biomarker identification linked to Chiari-like malformation and syringomyelia. *Front Vet Sci* 2025;11:1492259. <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1492259>.
- [45] Bach MBT, Stougaard CL, Thøfner MS, Reimann MJ, Westrup U, Koch J, et al. Relationship between syringomyelia and myxomatous mitral valve disease in Cavalier King Charles Spaniels. *J Vet Intern Med* 2024;38:904–12. <https://doi.org/10.1111/jvim.17018>.
- [46] British Veterinary Association/Kennel Club. *BVA - Chiari Malformation/Syringomyelia Scheme*. London: 2018.
- [47] Thøfner MS, Skovgaard LT, McEvoy FJ, Berendt M, Bjerrum OJ. Pregabalin alleviates clinical signs of syringomyelia-related central neuropathic pain in Cavalier King Charles Spaniel dogs: a randomized controlled trial. *Vet Anaesth Analg* 2020;47:238–48. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2019.09.007>.

- [48] Food and Drug Administration. FDA - Conditionally Approves Drug to Control Pain and Clinical Signs of Chiari-Like Malformation and Syringomyelia in Dogs. Silver Spring: 2026.
- [49] Valentino A, Moore SA, Fitzgerald S, Kennedy S, Farrell A, Costello M, et al. Development and validation of the Chiari-like malformation and syringomyelia evaluation: the CHASE questionnaire. *J Vet Intern Med* 2026;40:aalaf040. <https://doi.org/10.1093/jvimsj/aalaf040>.
- [50] Javaheri S, Corbett WS, Simbartl LA, Mehta S, Khosla A. Different effects of omeprazole and Sch 28080 on canine cerebrospinal fluid production. *Brain Res* 1997;754:321–4. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(97\)00175-3](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(97)00175-3).
- [51] Girod M, Allerton F, Gommeren K, Tutunaru AC, de Marchin J, Van Soens I, et al. Evaluation of the effect of oral omeprazole on canine cerebrospinal fluid production: A pilot study. *Vet J* 2016;209:119–24. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.10.045>.
- [52] Girod M, Allerton F, Vangrinsven E, Tutunaru AC, de Marchin J, Gómez-Fernández-Blanco C, et al. CSF omeprazole concentration and albumin quotient following high dose intravenous omeprazole in dogs. *Res Vet Sci* 2019;125:266–71. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2019.07.009>.
- [53] Rusbridge C. Chiari-like malformation with syringomyelia in the Cavalier King Charles Spaniel: long-term outcome after surgical management. *Vet Surg* 2007;36:396–405. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950x.2007.00285.x>.
- [54] Mcleay L, Child G. Syringomyelia in Australian Cavalier King Charles Spaniels: prevalence and changes over 16 years of magnetic resonance imaging screening. *Aust Vet J* 2026;104:50–6. <https://doi.org/10.1111/avj.70013>.