

Megaesofago: c'è qualcosa di nuovo?

Introduzione

Il megaesofago è una sindrome caratterizzata da una dilatazione diffusa delle pareti dell'esofago associata ad una riduzione parziale o completa della peristalsi e la sua principale manifestazione è rappresentata dal rigurgito.

Cenni di anatomia funzionale

L'esofago è un organo muscolare la cui funzione è quella di trasportare il bolo alimentare dal faringe allo stomaco. Nel cane è costituito per la sua intera lunghezza da fibre muscolari striate disposte in due strati obliqui. Il tratto cervicale contiene anche uno strato poco sviluppato di fibre disposte in senso longitudinale. Nel gatto, il terzo toracico dell'esofago consiste di due strati di muscolatura liscia, uno ad andamento longitudinale ed uno circolare, il che lo rende più simile all'esofago dell'uomo. A causa della maggiore rapidità di contrazione delle fibre muscolari striate rispetto a quelle lisce, la velocità di conduzione delle onde peristaltiche è molto maggiore nel cane (da 75 a 100 cm/sec) che nel gatto (da 1 a 2 cm/sec)^{17,43,74}. L'innervazione della muscolatura striata dell'esofago sia nel cane che nel gatto è assicurata dalle fibre efferenti a funzione viscerale speciale che prendono origine a livello del nucleo ambiguo, nel midollo allungato, e sono distribuite attraverso i nervi faringo-esofageo, laringeo ricorrente e vago rispettivamente alla regione cervicale e alle regioni toraciche craniale e caudale dell'esofago. Queste fibre motorie terminano a livello di placche neuromuscolari. Nel gatto, l'innervazione della muscolatura liscia è garantita da fibre efferenti a funzione viscerale generale che originano a livello del nucleo dorsale motore del vago. Queste inviano delle lunghe fibre pre-gangliari che sono distribuite attraverso i tronchi vagali ed entrano in sinapsi con il plesso nervoso localizzato nello strato di muscolatura liscia. I motoneuroni inferiori presenti nel plesso a loro volta, inviano delle brevi fibre post-gangliari che vanno ad innervare la muscolatura liscia.

Eziopatogenesi

Il megaesofago può essere congenito oppure acquisito; il megaesofago acquisito può essere a sua volta classificato in una forma primaria (idiopatica) e secondaria^{17,39,43,60,75,76,77}. Il megaesofago congenito e quello acquisito idiopatico sembrano dovuti ad una combinazione di disfunzioni neurologiche che coinvolgono il tratto afferente del riflesso della deglutizione, alterazioni delle proprietà viscoelastiche dell'esofago e scarsa responsività vagale alla distensione intra-luminale³⁹. La forma acquisita secondaria invece può dipendere da numerose condizioni in grado di inibire la peristalsi esofagea attraverso un danno a carico dei centri nervosi o delle vie afferenti ed efferenti preposte al controllo della funzione motoria dell'esofago; oppure da disfunzioni che coinvolgono la muscolatura esofagea, incluse quelle causate da disordini immuno-mediati, da malattie infettive e sindromi para-neoplastiche^{39,60,76}. Il megaesofago si differenzia dalle forme localizzate di dilatazione esofagea, causate da problemi meccanici con conseguente dilatazione del lume dell'esofago prossimale al sito dell'ostruzione (ad es. anomalie dell'anello vascolare, stenosi, corpi estranei, neoplasia), e nelle quali le anomalie della peristalsi possono essere presenti oppure non essere presenti⁴³.

Tra i disordini della motilità esofagea è considerato quello di più frequente riscontro nel cane, mentre nel gatto è ritenuto una condizione più rara. E' stato inoltre segnalato nel lama¹, nel cavallo², nel bovino³, nel maiale⁴, nel ratto⁵, nel furetto⁶ e nel parma wallaby⁷. E' stato ampiamente descritto anche nell'uomo, dove viene spesso indicato con il termine di "acalasia esofagea", condizione che caratterizza l'incapacità da parte del cardias di rilasciarsi in maniera appropriata e permettere il passaggio del bolo alimentare dall'esofago allo stomaco, provocando nel tempo un progressivo sfiancamento delle pareti dell'esofago. Il termine "acalasia", in passato, è stato largamente utilizzato per descrivere il megaesofago anche nel cane^{11,12,13}, sulla errata convinzione che il meccanismo patogenetico fosse uguale in entrambe le specie, tanto che per un certo periodo ne veniva raccomandata la correzione chirurgica mediante esofagomiotomia^{15,16}. I risultati di questo approccio furono comunque scarsi, e secondo alcuni autori, la necessità di continuare ad alimentare in posizione verticale i pazienti sottoposti a questo tipo di intervento rendeva impossibile attribuire un eventuale miglioramento alla chirurgia¹⁷. In seguito, studi manometrici ed elettromiografici^{18,19}, condotti su cani sani e con megaesofago, dimostrarono che in questi ultimi la pressione a livello del cardias era normale e non

aumentata, pertanto la chirurgia non venne più raccomandata. Tuttavia, in bibliografia è riportato almeno un caso nel quale i criteri utilizzati per la diagnosi di acalasia nell'uomo erano pienamente soddisfatti anche per il cane²⁰. L'esame videofluoroscopico condotto su un paziente presentato per rigurgito ha evidenziato l'incapacità da parte dello sfintere cardiaco di rilassarsi al passaggio del bolo alimentare. Il paziente è stato quindi sottoposto ad esofagomiotomia con tecnica di Heller's modificata. In seguito all'intervento la sintomatologia andò incontro a risoluzione e la dilatazione dell'esofago al successivo controllo radiografico non era più rilevabile. Il megaesofago nel cane e nell'uomo, in realtà, non sono entità confrontabili a causa delle differenze anatomiche che interessano l'esofago nelle due specie e che riguardano il terzo medio e il terzo caudale dell'esofago. Nel cane la muscolatura responsabile dell'attività peristaltica è striata ed interessa l'intera lunghezza dell'esofago. Nell'uomo invece, la struttura dell'esofago è più simile a quella del gatto, dove nel terzo medio e nel terzo caudale dell'esofago la muscolatura è prevalentemente di tipo liscio. Gli studi riguardanti i meccanismi fisiopatologici alla base del megaesofago nel cane sono relativamente numerosi e per la maggior parte hanno come oggetto la localizzazione del deficit neurologico sottostante. Uno di questi ha evidenziato come le risposte riflesse di entrambi gli sfinteri esofagei durante la deglutizione sono normali nei cani con megaesofago²¹. Questo dato, unitamente alla presenza di complessi di attività motoria ciclica migrante che si svolgono in maniera sincrona con quelli di stomaco e intestino, indicherebbe che almeno a questo livello, le vie motorie efferenti si mantengono intatte. L'incapacità del cardias di rilassarsi in risposta alla distensione delle pareti dell'esofago distale suggerirebbe una disfunzione delle vie nervose afferenti. In particolare è stato ipotizzato il coinvolgimento delle vie nervose vagali afferenti le quali, nei cani con megaesofago, non sarebbero in grado di trasmettere le afferenze sensitive legate alla distensione della parete dell'organo²². Altri autori hanno evidenziato l'integrità della componente efferente dell'innervazione vagale nei cani con megaesofago congenito idiopatico e sostengono che la riduzione della performance motoria dell'esofago si manifesti come conseguenza di una alterazione delle proprietà biomeccaniche dell'esofago più che di una anomalia neuromuscolare primaria²³. Recentemente è stato identificato un gene (JAM-C) che almeno nella specie murina sembra coinvolto nella patogenesi del megaesofago²⁴. Topi knock-out per questo gene non sono in grado di produrre una particolare proteina (adesina) a livello delle tight-junction e tendono a sviluppare gravi forme di megaesofago nel corso dello sviluppo

embrionale. Inoltre presentano una significativa riduzione del numero delle fibre/gangli nervosi a livello della parete dell'esofago. Istologicamente lo spessore e la struttura della parete dell'esofago durante le fasi di sviluppo embrionale e nei giovani adulti sono sovrapponibili a quelle dei soggetti controllo, pertanto almeno in questa specie il megaesofago potrebbe dipendere da un difetto dell'innervazione dell'esofago. L'eziologia del megaesofago acquisito idiopatico resta sconosciuta ma secondo la teoria più accreditata potrebbe dipendere da un difetto di conduzione a livello delle vie nervose afferenti, in grado di provocare una riduzione della responsività dell'esofago alla distensione delle sue pareti. La disfunzione neuromuscolare alla base del megaesofago acquisito secondario, invece, può essere causata da una varietà di malattie neuromuscolari, immuno-mediate, endocrine, gastrointestinali, paraneoplastiche e tossiche^{39,43,60,74,75,76,77}. Sebbene il megaesofago possa comparire come manifestazione secondaria a diversi disordini, specialmente in corso di patologie in grado di provocare disfunzioni neuromuscolari diffuse, la maggioranza dei pazienti sono affetti da megaesofago idiopatico. I disordini neuromuscolari più comunemente associati al megaesofago comprendono la myasthenia gravis e le miopatie infiammatorie generalizzate come la polimiosite, che può presentarsi in forma idiopatica o secondaria a SLE (Lupus Eritematosus Sistemico) o a malattie infettive^{60,63}. La myasthenia gravis (MG) è un disordine della trasmissione neuromuscolare che può dipendere sia da una deficienza o dalla disfunzione dei recettori nicotinici per l'acetilcolina (AChR) come accade nella forma congenita; sia dalla distruzione di questi ultimi da parte di anticorpi anti-AChR con conseguente deplezione recettoriale come accade nella forma acquisita. La myasthenia gravis può presentarsi in diverse forme cliniche. Una forma generalizzata caratterizzata principalmente da debolezza muscolare con coinvolgimento della muscolatura appendicolare, orofaringea ed esofagea e rigurgito; una forma focale nella quale il megaesofago si manifesta in assenza di segni di debolezza generalizzata e il rigurgito può essere l'unico segno clinico osservabile associato a segni di debolezza della muscolatura faringea e laringea (disfagia e dispnea) debolezza della muscolatura facciale e riduzione del riflesso palpebrale. Poiché l'esofago nel cane è costituito prevalentemente da muscolatura striata qualsiasi malattia neuromuscolare della muscolatura scheletrica può coinvolgere anche l'esofago. Disordini meno comuni includono diverse forme di neuropatie come la neuropatia gigante assonale, atrofia muscolare spinale ereditaria, disautonomia, ganglioradiculoneuriti sensoriali. Anche se rara come condizione, in corso di

disautonomia il megaesofago è un frequente riscontro. Tra le forme di miopatia diverse da quelle infiammatorie associate a megaesofago sono riportate distrofia muscolare, la miopatia ereditaria, la dermatomiosite familiare del cane e atrofia muscolare neurogena. La presentazione clinica del megaesofago associato ad anomalie dell'andatura e paralisi laringea è suggestiva del complesso paralisi laringea-polineuropatia (LP-PNC). Il megaesofago è documentato in molti cani affetti da LP-PNC il quale sembra dovuto ad una forma di atrofia muscolare di origine neurogena. Sono colpiti i muscoli dello scheletro appendicolare e quelli della laringe. LP-PNC è documentata nei dalmata, leonberger, pastore dei pirenei e rottweilers. I cuccioli sono colpiti generalmente tra i 2-6 mesi di età, anche se nei leonberger l'insorgenza è più tardiva tra 1-9 anni di età. Una polineuropatia demielinizzante familiare è stata descritta negli miniature schnauzer con sintomi respiratori associati ad dilatazione esofagea^{29,78}. Sia l'ipoadrenocorticismo che il l'ipotiroidismo sono associati ad una forma di megaesofago reversibile. I pazienti con ipoadrenocorticismo possono sviluppare una dilatazione dell'esofago a causa degli squilibri elettrolitici e della deficienza di cortisolo. Gli squilibri elettrolitici causano alterazioni del potenziale di membrana con conseguente diminuzione della funzione neuromuscolare. Inoltre la carenza di cortisolo può provocare debolezza muscolare. L'associazione tra megaesofago e ipotiroidismo non è stata pienamente compresa. Esiste una maggiore prevalenza dell'ipotiroidismo nelle razze predisposte al megaesofago e alla paralisi laringea. Il megaesofago compare nel 3 % dei casi di ipotiroidismo nel cane³⁹. È stata segnalata la risoluzione del megaesofago una volta regolata la funzione tiroidea³⁷. La polmonite ab-ingestis può provocare sindrome del malato eutiroideo che può essere confusa con ipotiroidismo. I disordini gastrointestinali associati a megaesofago acquisito sono diversi e includono esofagite dilatazione-volvolo gastrico e ernia iatale. Nel gatto il megaesofago secondario acquisito è legato ad una disfunzione pilorica. L'esofagite è riscontrata comunemente in associazione al megaesofago. Può precederlo o essere una conseguenza. Nei pazienti con megaesofago, l'esofagite si sviluppa a causa del danno chimico legato al reflusso di succhi gastrici. Questi contengono acido cloridrico, pepsina, sali biliari e tripsina i quali possono causare infiammazione della mucosa esofagea e ridurre la motilità. I cani con dilatazione gastrica cronica o ricorrente con o senza torsione presentano un maggiore rischio di sviluppare megaesofago³⁸ a causa della diminuzione del tono del LES causata da una combinazione di fattori che vanno dalla esofagite cronica secondaria al reflusso gastroesofageo e al vomito, ostruzione cronica intermittente del

LES; aumento della pressione intragastrica e intraddominale; ritardato svuotamento gastrico. Il megaesofago è stato associato a diverse altre condizioni come l'ostruzione esofagea da parte di corpi estranei³⁹, stenosi³⁹, persistenza del IV arco aortico³⁹ o della vena cava craniale sinistra⁴⁰, ed ernia iatale^{41,42}. Malgrado in letteratura esistano diversi report che mettono in relazione queste patologie con una dilatazione esofagea che viene indicata con il termine megaesofago, secondo altri autori queste forme di dilatazione differiscono dal megaesofago in quanto la dilatazione delle pareti non è diffusa e i disturbi della motilità non sono sempre presenti^{43,44,45}. Nei pazienti con ernia iatale si verifica una ostruzione dell'esofago. Secondo alcuni studi il megaesofago è associato dal 12% al 40% circa dei casi di timoma. L'incidenza del timoma nei cani con miasthenia gravis è circa del 3%, nel gatto è del 26%. Comunque l'asportazione completa di un timoma può risultare nella risoluzione del megaesofago e nella diminuzione degli anticorpi anti-AChR^{47,48}. Le sostanze tossiche in grado di provocare megaesofago includono il piombo⁵¹, il tallio⁵², organofosfati⁵³ e il veleno di alcuni serpenti⁵⁴.

Segnalamento

Alcune razze canine sembrano maggiormente predisposte alla forma idiopatica congenita²⁵ (alano, pastore tedesco, setter irlandese, labrador retriever, greyhound, norfolk terrier, newfoundland, shar-pei); per altre ne è stata dimostrata l'ereditarietà, come nel fox terrier a pelo ruvido, dove viene trasmesso alla progenie sotto forma di carattere autosomico recessivo, oppure nello schnauzer nano, dove viene trasmesso da un gene autosomico dominante o da un gene autosomico recessivo a penetranza incompleta (60%)²⁵; altre ancora presentano una predisposizione per forme congenite di condizioni associate al megaesofago come la myasthenia gravis^{25,30} (fox terrier a pelo liscio, jack russell e springer spaniel, gatto siamese e DSH), l'ipotiroidismo secondario congenito²⁵ (schnauzer gigante e gatto abissino) o la polineuropatia familiare demielinizzante³⁶ (schnauzer nano). Nel gatto siamese è stata individuata una predisposizione di razza, mentre più recentemente nei gatti di razza devon rex e sphinx è stata segnalata una miopatia ereditaria a carattere progressivo, legata alla mutazione del gene COLQ, caratterizzata da debolezza della muscolatura epiassiale e dello scheletro appendicolare, megaesofago ed intolleranza all'esercizio fisico²⁶. Come per molte altre malattie ereditarie,

poiché non sono ancora disponibili test affidabili in grado di identificare i soggetti portatori dei geni responsabili la riproduzione dei soggetti affetti non è raccomandata²⁷. Il megaesofago acquisito può essere invece primario (idiopatico) o secondario. Pastore tedesco, golden retriever, labrador hanno una maggiore predisposizione per il megaesofago acquisito idiopatico²⁵. Nel bovino delle fiandre e nello springer spaniel è stata descritta una polimiopatia a carattere familiare associata al megaesofago^{25,61,62}. Diverse razze, come fox terrier, pastore tedesco, golden retriever e labrador hanno una maggiore predisposizione per la myasthenia gravis²⁵, una delle principali cause di megaesofago secondario acquisito.

Segni clinici

Il megaesofago idiopatico congenito comporta l'insorgenza di rigurgito generalmente all'inizio o poco dopo lo svezzamento. Occasionalmente il rigurgito non si presenta prima dei 2-6 mesi dopo lo svezzamento. In tutti i pazienti giovani con megaesofago andrebbe considerata la forma congenita. Possono essere colpiti più soggetti della stessa cucciolata. La principale diagnosi differenziale nei giovani cani e gatti con insorgenza di rigurgito durante il periodo dello svezzamento è rappresentata dalle anomalie dell'anello vascolare, ma queste sono meno comuni e possono essere differenziate con l'ausilio di una radiografia del torace (nel megaesofago si evidenzia una dilatazione generalizzata dell'intero corpo dell'esofago). Lo studio con mezzo di contrasto è riservato ai pazienti con sospetta anomalia dell'anello vascolare per evidenziare la presenza di un'ostruzione cranialmente alla base del cuore che il grado di dilatazione. Altre importanti diagnosi differenziali nei pazienti giovani con rigurgito sono rappresentate dalla stenosi e dalla presenza di corpi estranei. Esiste una forma di dismotilità esofagea giovanile segnalata nei giovani terrier²⁸, che può manifestarsi senza megaesofago conclamato e che tende a risolversi spontaneamente intorno all'anno di età. Tale forma potrebbe dipendere da un ritardo nella maturazione funzionale dell'esofago come accade nell'uomo. Anche in corso di megaesofago acquisito il segno clinico dominante è rappresentato dal rigurgito. Questo può verificarsi a distanza di minuti o ore dall'ultimo pasto. La frequenza varia da diversi episodi a settimana a numerosi episodi (10-20) nella stessa giornata per alcuni pazienti. Molti pazienti vengono presentati inizialmente per problemi di vomito (che in realtà è rigurgito), per cui bisogna porre molta attenzione alla differenziazione tra questi due sintomi in quanto i proprietari non sono sempre in grado di riconoscerli. La gravità dei

segni clinici non è sempre correlata in modo lineare con la gravità della disfunzione esofagea. Infatti, alcuni cani con megaesofago non presentano sintomi per settimane o mesi, o rigurgitano solo occasionalmente pur avendo una marcata distensione esofagea. Di contro, altri rigurgitano frequentemente pur avendo un grado di dilatazione esofagea lieve/moderato. Altri segni clinici come la tosse eventualmente associata a scolo nasale muco purulento, febbre e dispnea sono compatibili con la presenza di una concomitante polmonite ab-ingestis, una delle più comuni complicazioni in corso di megaesofago. La tosse può manifestarsi anche a causa della compressione esercitata dalle pareti dell'esofago e dal suo contenuto sul parenchima polmonare e sulle vie aeree. Occasionalmente la tosse è l'unico segno clinico manifestato. In questi casi il rigurgito può comparire dopo settimane o mesi. L'auscultazione del torace può rivelare la presenza di rantoli. La manovra di Valsalva, nella quale il torace viene compresso tenendo chiusa la bocca del cane, spesso permette di evidenziare un rigonfiamento in corrispondenza del lato sinistro del collo, causato dalla dilatazione dell'esofago cervicale. L'esame del cavo orale può rivelare la presenza di particelle di alimento o di saliva in corrispondenza del faringe. Tutti i pazienti con disfunzione esofagea sono a rischio di morte improvvisa per aspirazione conseguente ostruzione delle vie aeree. Altro segno clinico importante in corso di megaesofago è rappresentato dalla perdita di peso. L'aspetto emaciato di alcuni pazienti al momento della visita rende conto dell'importante funzione svolta dall'esofago in condizioni fisiologiche. Infatti i pazienti con megaesofago non sono più in grado di mantenere una omeostasi nutrizionale a causa della ridotta assunzione di cibo, e come spesso riferiscono i proprietari hanno un appetito abnorme. Inappetenza, ipersalivazione e alitosi possono comparire in un secondo momento a causa dell'esofagite che spesso si sviluppa a causa del ristagno di cibo e di liquidi nel lume dell'esofago con conseguente sovrainfezione batterica o fungina (candida) o secondariamente al reflusso di succhi gastrici. Nei pazienti con megaesofago secondario possono inoltre essere presenti altri sintomi dipendenti dalla causa sottostante, come ad esempio debolezza muscolare generalizzata (myasthenia, polimiopatia, ipoadrenocorticism), deficit neurologici (malattie del sistema nervoso centrale, miastenia, polineuropatia), atrofia muscolare generalizzata o manifestazioni algiche (polimiosite), vomito (ipoadrenocorticism, avvelenamento da piombo), obesità e alopecia (ipotiroidismo) e disfagia orofaringea (disfunzioni neuromuscolari generalizzate e focali). Nei pazienti con megaesofago dovrebbe essere

sempre eseguito un esame neurologico completo con particolare riferimento al IX (glossofaringeo) e al X (Vago) paio di nervi cranici.

Diagnosi

L'indagine radiografica del torace e della regione cervicale rappresenta il primo passo nella valutazione diagnostica dei pazienti presentati per disfagia/rigurgito. In questi casi lo studio radiografico dovrebbe comprendere tre proiezioni del torace (DV/VD e LL dx/sx) e almeno una proiezione laterale del collo, eseguite ponendo particolare attenzione al posizionamento del paziente per evitare errori di interpretazione⁵⁵. In questo modo è possibile diagnosticare il megaesofago nella maggior parte dei casi evidenziando una dilatazione generalizzata dell'esofago in assenza di segni di ostruzione. Il lume può essere disteso dalla presenza di aria o dall'accumulo di cibo. Una dilatazione del lume dell'esofago può essere causata anche da uno stato di eccitazione del paziente, aerofagia⁵⁸, anestesia generale o vomito persistente sebbene in queste situazioni il grado di dilatazione sia lieve⁵⁵. Inoltre il grado di dilatazione dell'esofago non è un criterio utile ai fini della distinzione del megaesofago idiopatico da forme secondarie come nel caso della myasthenia gravis⁵⁷. Alcune alterazioni radiografiche come la presenza di una dilatazione segmentale cranialmente alla base del cuore, la deviazione a sinistra della trachea o il suo restringimento possono permettere la differenziazione del megaesofago da altre cause di dilatazione segmentale come le anomalie dell'anello vascolare⁴⁵. In presenza di una diffusa dilatazione dell'esofago generalmente l'utilizzo del mezzo di contrasto non è raccomandato a causa del rischio di aspirazione nelle vie aeree. L'impiego del m.d.c. è invece raccomandato in presenza di varie forme di dilatazione segmentale dell'esofago allo scopo di differenziare la stenosi da un'anomalia dell'anello vascolare. Un'altra utilità dello studio radiografico del torace è quella di **evidenziare la presenza di segni di polmonite da aspirazione.** La polmonite da aspirazione è un evento molto frequente nei pazienti con rigurgito e tipicamente coinvolge i lobi polmonari craniali di destra e di sinistra ed il lobo medio di destra. Poiché il lobo medio di destra rappresenta uno dei siti di aspirazione più frequenti, la proiezione LL sinistra del torace è essenziale per una valutazione completa del polmone. E' importante evidenziare la presenza di polmonite da aspirazione nei pazienti con megaesofago in quanto rappresenta un elemento prognostico sfavorevole⁵⁶. Nei casi in cui lo studio radiografico non è sufficiente a definire la causa del rigurgito in un paziente con grave polmonite ab-ingestis, lo studio con mezzo di contrasto

andrebbe rinviato per non peggiorare la funzionalità respiratoria in caso di aspirazione. Può succedere che cani con megaesofago vengano presentati dal veterinario a causa di sintomi legati alla polmonite da aspirazione. Per questo motivo, **quando si valutano radiogrammi di cani con polmonite bisogna sempre cercare attentamente concomitanti segni di dilatazione esofagea.** La videofluoroscopia con mezzo di contrasto è una metodica eccellente per l'identificazione di quei disordini segmentali della motilità esofagea che non si manifestano con una dilatazione dell'esofago radiograficamente rilevabile. Le cause di queste forme di ipomotilità sono simili a quelle del megaesofago tanto che secondo alcuni autori vanno considerate come stadi precursori del megaesofago⁵⁹. Una volta confermata la presenza del megaesofago è necessario avviare un iter diagnostico rivolto all'identificazione di una causa primaria. **La diagnosi di megaesofago acquisito idiopatico viene formulata per esclusione.** In tutti i pazienti dovrebbero essere eseguiti un esame emocromocitometrico, un profilo biochimico completo ed un esame delle urine come screening di base. La presenza di leucocitosi (neutrofilia) con o senza spostamento a sinistra è suggestiva di polmonite da aspirazione. In corso di polimiosite è possibile osservare un aumento dei livelli sierici di CK e di AST. Nei pazienti con ipotiroidismo possono essere aumentati i livelli di colesterolo e trigliceridi con o senza anemia normocitica normocromica arigenerativa; la conferma del sospetto diagnostico può essere ottenuta mediante la misurazione dei livelli circolanti di ormoni tiroidei (T₃, T₄ e fT₄) e del cTSH. Anche se storicamente il megaesofago è stato messo in relazione all'ipotiroidismo in realtà è raro che i soggetti ipotiroidei sviluppino megaesofago. Tuttavia esistono segnalazioni di risoluzione del megaesofago in seguito al trattamento per l'ipotiroidismo³⁷.

Nei pazienti con ipoadrenocorticismo si possono osservare alterazioni elettrolitiche a carico di sodio e potassio (iponatremia/iperkaliemia). L'ipoadrenocorticismo è un'altra causa non comune di megaesofago. Le ragioni proposte per spiegare la dilatazione esofagea includono gli effetti della anormale concentrazione di sodio e di potassio sui potenziali di membrana e sulla funzione neuromuscolare, così come la deficienza di cortisolo che possono condurre a debolezza muscolare. L'ipoadrenocorticismo si presenta più frequentemente nei cani giovani/adulti di sesso femminile. I segni clinici più comuni comprendono anoressia, vomito, letargia e debolezza. Può essere presente anche diarrea. Molti cani con megaesofago associato ad ipoadrenocorticismo presentano uno o

tutti questi segni in associazione a rigurgito. Inoltre alcuni hanno un ipoadrenocorticismo atipico, nel quale i livelli di sodio e di potassio sono normali. Questo complica la diagnosi, e quindi il clinico deve mantenere sempre un elevato indice di sospetto. Un test di stimolazione con ACTH è necessario in questi casi. Dovrebbe essere inoltre usato per confermare la diagnosi nei pazienti con iponatriemia e iperkaliemia. Probabilmente in questi casi trattando la causa primaria anche il megaesofago tenderà a risolversi.

Nei pazienti con megaesofago andrebbe sempre effettuata la ricerca degli anticorpi anti-recettore per l'acetilcolina. Una titolazione anticorpale maggiore di 0,6 nmol/L è diagnostica per la forma acquisita nel cane mentre un valore della titolazione maggiore di 0,3 nmol/L è diagnostico nel gatto. Questo tipo di indagine è particolarmente utile nella diagnosi delle forme focali di miastenia nelle quali sono interessate soltanto la muscolatura dell'esofago e della faringe mentre la debolezza generalizzata è assente. La titolazione degli anticorpi è utile anche nel monitoraggio terapeutico. Questo test presenta invece dei limiti nella diagnosi delle forme congenite di miasthenia gravis le quali risultano da anomalie strutturali o funzionali dei recettori colinergici e non da un danno immuno-mediato. Pertanto in queste forme non è possibile rilevare la presenza di anticorpi circolanti anti-AchR³⁹. L'elettromiografia può essere utile nella diagnosi differenziale di polimiositi, polimiositi, myasthenia gravis e polineuropatie, anche se purtroppo non è sempre disponibile. Nella myasthenia gravis, l'elettromiografia (EMG) e gli studi sulla velocità di conduzione nervosa sono normali.

In molti pazienti con megaesofago l'esame endoscopico non è necessario per la diagnosi e raramente si rivela di beneficio nella determinazione della sua causa. Pazienti con lievi disordini della motilità esofagea possono presentare un quadro endoscopico normale; altre volte possono esserci vari gradi di accumulo di fluidi nel lume dell'esofago. In contrasto pazienti con megaesofago presentano sempre vari gradi di ritenzione di fluidi e spesso da piccole a moderate quantità di cibo residuo. In molti pazienti con megaesofago l'aspetto macroscopico della mucosa è normale, mentre in altri pazienti sono evidenti segni di esofagite (ad es. erosioni mucosali, eritema, necrosi), che molto spesso compare a causa della putrefazione del materiale alimentare ritenuto o per il reflusso di acido gastrico o enzimi attivati. Le prime due condizioni da escludere per pazienti con megaesofago che diventano inappetenti sono rappresentate da polmonite ed esofagite.

Terapia

Nella maggior parte dei casi il megaesofago è una patologia a prognosi riservata nella quale il trattamento, primariamente sintomatico, si pone come obiettivo un adeguato supporto dietetico, gestionale e farmacologico. E' necessario comunque enfatizzare l'importanza della identificazione e del trattamento di eventuali cause primarie (myasthenia, ipotiroidismo) allo scopo di ridurre gli episodi di rigurgito, massimizzare l'assunzione di nutrienti e minimizzare il rischio di aspirazione. E' fondamentale riconoscere prontamente i sintomi della polmonite ab-ingestis e trattarla in maniera aggressiva, in quanto la sua insorgenza è considerata un elemento prognostico negativo determinante. Idealmente i pazienti con megaesofago andrebbero alimentati dalle 2 alle 4 volte al giorno, utilizzando una dieta ad alto contenuto calorico di consistenza liquida, semi-liquida o solida, somministrata in posizione elevata in modo da favorire il passaggio del cibo nello stomaco grazie alla forza di gravità. Bisogna sottolineare, a questo proposito, l'importanza della consistenza della dieta, la quale andrebbe determinata in base alla risposta del singolo paziente in razioni di diversa consistenza. Infatti, in alcuni casi sono tollerate meglio le diete liquide, in altri quelle solide. Tuttavia, è stato ipotizzato che in presenza di una motilità esofagea residua, la dieta solida possa funzionare meglio in quanto maggiormente in grado di stimolare la peristalsi. Da questo punto di vista sarebbe opportuno lasciare i proprietari liberi di sperimentare per trovare il regime migliore per il proprio cane. E' altrettanto importante illustrare ai proprietari la posizione corretta da fare assumere al proprio animale onde evitare confusione, e sottolineare come non sia sufficiente assicurarsi che la testa ed il collo siano sollevati durante il pasto. L'alimentazione in posizione elevata dei soggetti di taglia grande/gigante non è sempre di facile attuazione. E' possibile però costruire delle apposite piattaforme o sedie (come la sedia di bailey), oppure addestrare il cane ad assumere una posizione eretta durante l'alimentazione o ancora sollevare la ciotola su dei gradini. Indipendentemente dal metodo utilizzato, un altro aspetto molto importante è il mantenimento della posizione elevata per almeno 10 minuti dopo che l'ingestione è terminata in modo da favorire la discesa nel cibo nello stomaco per gravità. Poiché nei pazienti con megaesofago il lume dell'esofago non è mai completamente vuoto, spesso può essere di beneficio mantenere il paziente in posizione elevata per 5-10 min negli intervalli tra i pasti o prima di andare a dormire in modo che il lume dell'esofago sia più vuoto possibile prima di un lungo periodo di

decubito. In questi momenti non deve essere somministrato alimento. Nei pazienti gravemente defedati e/o con rigurgito persistente nei quali non è possibile garantire un adeguato apporto calorico con la sola alimentazione in posizione elevata, può essere necessario il posizionamento temporaneo o permanente di una sonda gastrostomica. Queste permettono di alimentare il paziente bypassando l'esofago e nella maggior parte dei casi garantiscono una adeguata assunzione di calorie con l'ulteriore vantaggio di poter somministrare anche i farmaci attraverso la sonda. Le sonde gastrostomiche possono essere posizionate velocemente sotto visione endoscopica. Durante la procedura di posizionamento la mucosa esofagea può essere esaminata per evidenziare eventuali segni di esofagite. Le principali complicazioni legate alle sonde gastrostomiche includono vomito e reflusso gastroesofageo. Diversi farmaci sono stati utilizzati nella gestione medica del megaesofago allo scopo di promuovere e migliorare lo svuotamento dell'esofago. Purtroppo la bibliografia al riguardo è profondamente carente, e la scelta tra le diverse molecole proposte per il suo trattamento nel corso degli anni è basata su notizie del tutto aneddotiche relative alla loro efficacia, molto spesso estrapolate *tout court* dalla medicina umana o nella migliore delle ipotesi, dall'esperienza personale degli autori che le hanno proposte. E' il caso, ad esempio, di due farmaci ad azione procinetica sulla muscolatura liscia, come la cisapride, un agonista serotoninergico, e la metoclopramide, un antagonista dopaminergico, il cui impiego è stato invocato per il trattamento del megaesofago, pur non avendo effetto sulla muscolatura striata dell'esofago del cane. Si tratta in entrambi i casi di derivati della benzamide la cui azione è caratterizzata più che altro da un aumento della motilità del tratto gastrointestinale, da un aumento della coordinazione antro-duodenale e da un miglioramento del tono del cardias. L'effetto procinetico della cisapride è più ampio rispetto alla metoclopramide. Secondo alcuni autori l'aumento della pressione dello sfintere gastro-esofageo indotto dalla cisapride potrebbe ridurre la clearance esofagea e peggiorare i segni clinici nei pazienti affetti da megaesofago idiopatico. La cisapride ha anche un effetto procinetico sull'esofago distale del gatto dove è presente muscolatura liscia, sullo stomaco, sul piccolo intestino e sul grosso intestino, e potrebbe avere indicazione per il trattamento per alcuni disturbi della motilità in questa specie in quanto aumenta la pressione a livello del LES, l'ampiezza delle contrazioni a livello di esofago distale e la velocità di svuotamento gastrico. La cisapride, che nell'uomo veniva impiegata nel trattamento del reflusso gastro-esofageo, è stata definitivamente ritirata dal commercio nel 2000 perché il suo utilizzo è stato messo in

relazione alla comparsa di aritmie fatali. Altri farmaci serotoninergici come la prucalopride e la mosapride, sono utilizzati come promotori della peristalsi in altri distretti dell'apparato gastroenterico, ed in particolare nel trattamento della costipazione secondaria al megacolon e secondo alcuni autori potrebbero trovare impiego in corso di megaesofago. Il betanecolo, un agente parasimpaticomimetico ad attività agonistica verso i recettori muscarinici, è in grado di stimolare le contrazioni dell'esofago. Alcuni autori ne hanno proposto l'utilizzo nel trattamento del megaesofago acquisito idiopatico al dosaggio di 5-15mg/soggetto PO TID. Pur avendo un effetto sulla muscolatura striata tale da giustificare l'impiego non ha riscontrato grosso favore. La nifedipina è un antagonista dei canali del calcio in grado di promuovere un rilascio del LES. E' stata utilizzata perchè si pensava che la diminuzione del tono del LES potesse facilitare il passaggio del cibo dall'esofago allo stomaco. Gli antagonisti dei canali del calcio possono però causare gravi effetti collaterali e non esiste prova della loro efficacia nel trattamento del megaesofago, per cui il loro utilizzo non è raccomandato. Recentemente anche il sildenafil, un inibitore della fosfodiesterasi utilizzato nel trattamento dell'impotenza funzionale, e' stato proposto per il trattamento dell'acalasia esofagea nell'uomo⁸⁰. Anche in questo caso non vi sono riferimenti bibliografici riguardo la sua efficacia o i potenziali effetti collaterali nel cane, pertanto il suo utilizzo andrebbe limitato ai casi in cui nessun'altra terapia abbia portato un miglioramento. A causa della elevata incidenza di esofagite nei pazienti con megaesofago è raccomandato l'utilizzo di ranitidina (4 mg/kg PO BID), omeprazolo (0,7 mg/kg PO SID) e sucralfato. Nei pazienti con megaesofago secondario ad una causa identificabile come ad esempio myasthenia gravis, ipotiroidismo, avvelenamento da piombo, dovrebbe essere istituito un trattamento rivolto alla cura della causa primaria. I pazienti affetti da myasthenia gravis andrebbero trattati con piridostigmina (1-3 mg/kg PO BID), prednisone (1-2 mg/kg PO SID) o azatioprina (0,5-1 mg/kg PO SID a giorni alterni). I pazienti affetti da ipotiroidismo andrebbero trattati con levotiroxina (22 mcg/kg PO BID), e quelli affetti da polimiosite dovrebbero essere trattati con prednisone (1-2 mg/kg PO SID). E' stata proposta anche una terapia chirurgica per il megaesofago congenito idiopatico, utilizzando una tecnica denominata cardioplastica esofago-diaframmatica, che si propone di correggere la paralisi della porzione toracica dell'esofago e del cardias ancorandoli al diaframma. In questo modo, si è ipotizzato, che le escursioni diaframmatiche durante gli atti respiratori si possano ripercuotere sull'esofago e sul cardias facilitandone lo svuotamento. I criteri di selezione dei pazienti da destinare a questo tipo di trattamento

sembrano poco definiti ed il numero di casi talmente esiguo da mettere in dubbio la reale applicabilità di questa tecnica^{81,82}. Una delle complicazioni più frequenti e potenzialmente pericolose in corso di megaesofago è rappresentata dalla polmonite ab-ingestis. In generale, i pazienti affetti da disordini caratterizzati dalla presenza di rigurgito sono maggiormente esposti al rischio di aspirazione in quanto questo, diversamente a quanto accade nel vomito che è una manifestazione riflessa, non è accompagnato dalla concomitante chiusura della laringe. A questo proposito, i risultati di due recenti indagini retrospettive hanno evidenziato come i disordini gastrointestinali, presenti in circa il 60% dei casi esaminati, rappresentano il principale fattore di rischio per lo sviluppo di polmonite ab-ingestis. Il megaesofago è in cima alla lista delle cause (26%), seguito da disordini neurologici (18%) e laringei (13%). In alcuni pazienti si è anche evidenziata l'esistenza di fattori di rischio multipli che comprendono anche anestesie recenti. Inoltre dai risultati di questi studi la prognosi non sembra in correlata al tipo ed al numero di disordini sottostanti e il tasso di sopravvivenza è compreso tra 77% e 82%. A prima vista questi risultati sembrano stridere con quelli pubblicati da alcuni autori secondo i quali nell'80% dei pazienti non sopravvissuti al ricovero la polmonite ab-ingestis era presente e si configurava, quindi, come uno dei fattori prognostici maggiormente sfavorevoli in corso di megaesofago. Bisogna però enfatizzare l'esistenza di un continuum nell'espressione di un danno polmonare come quello risultante da episodi ripetuti di aspirazione che a partire da forme sub-cliniche, evidenziabili radiologicamente, può esitare in forme di ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), le quali a loro volta sono associate all'insorgenza di insufficienza respiratoria e sepsi caratterizzate da prognosi infausta^{84,85}. Va ricordato che il danno polmonare secondario all'aspirazione di contenuto gastrico (liquido o solido) riconosce un meccanismo patogenetico bifasico. Questo inizialmente è legato all'azione caustica dovuta al contatto diretto tra le secrezioni gastriche acide, l'epitelio della mucosa bronchiale ed alveolare e l'endotelio dei capillari polmonari con conseguente attivazione dei neuroni coinvolti nel mantenimento del tono della muscolatura liscia bronchiale e della permeabilità vascolare. La stimolazione di queste terminazioni nervose determina il rilascio di neuro peptidi come la tachikina cui consegue infiammazione di origine neurogenica, broncocostrizione e vasodilatazione con alterazione della permeabilità vascolare. Questi eventi si realizzano nell'arco di 1-2 ore dopo l'aspirazione. Le successive 4-6 ore, caratterizzano la seconda fase della patogenesi del danno polmonare da aspirazione, caratterizzata da un ulteriore aumento della permeabilità vascolare e

stravaso di proteine con formazione di edema polmonare e conseguente compromissione degli scambi gassosi, alterazione del rapporto ventilazione perfusione e riduzione della compliance polmonare. In questa fase il rilascio di mediatori pro-infiammatori da parte dei macrofagi (IL8, TNF-alfa) attraggono neutrofili, il cui sequestro genera uno stato pro-infiammatorio localizzato sul quale si possono sovrapporre infezioni sostenute da batteri saprofiti della cavità orale, tra i quali vengono spesso identificati *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, and *Enterococcus spp*; *Mycoplasma spp*; oppure patogeni primari delle vie respiratorie inclusi *Pasteurella spp*, *Pseudomonas spp* e *Streptococcus spp*; e infine commensali quali *Staphylococcus spp*⁸³.

In linea di principio il trattamento delle forme di polmonite ab-ingestis si pone l'obiettivo di supportare la funzionalità dell'apparato respiratorio attraverso la supplementazione di ossigeno e, se necessario, la ventilazione assistita; il trattamento mirato delle infezioni microbiche concomitanti; la gestione di eventuali condizioni sottostanti o predisponenti in modo da minimizzare ulteriori episodi di aspirazione. Il trattamento medico include fluido terapia, terapia antibiotica, coupage, nebulizzazione e supporto nutrizionale. Idealmente, nelle forme moderate/gravi dovrebbe essere eseguito un lavaggio tracheale non appena sia formulata la diagnosi e la scelta dell'antibiotico dovrebbe essere effettuata sulla base delle risultanze dell'esame citologico, dell'esame colturale e dell'antibiogramma. Tuttavia in considerazione dell'elevato rischio correlato all'esecuzione del lavaggio bronco alveolare e i tempi di esecuzione relativamente lunghi necessari per l'esame batteriologico e l'antibiogramma spesso si ricorre, almeno in prima battuta, ad una scelta empirica di antibiotici con ampio spettro, compresi gram-negativi, in attesa degli esami colturali e dell'antibiogramma.

Prognosi

Il megaesofago è una condizione caratterizzata da una prognosi il più delle volte infausta, con tempi di sopravvivenza medi compresi tra 1-3 mesi riportati dai diversi studi. Secondo un recente studio retrospettivo i due principali fattori prognostici da tenere in considerazione sono rappresentati dall'età di insorgenza superiore a 13 mesi e dalla presenza di polmonite da aspirazione. Entrambi questi fattori sono associati a prognosi sfavorevoli. Invece razza, sesso e grado di dilatazione dell'esofago non sembrano avere un'influenza significativa sulla prognosi dei pazienti con megaesofago.

Bibliografia

- 1 - Barbara J. Watrous, Erwin G. Pearson, Bradford B. Smith, Stanley P. Snyder, Linda L. Blythe, Thomas W. Riebold, and Olaf R. Hedstrom. Megaesophagus in 15 Llamas: A Retrospective Study (1985 - 1993). *J Vet Intern Med* 1995; 9:92-99.
- 2 - L.E.M. Broekman & D. Kuiper. Megaesophagus in the horse. A short review of the literature and 18 own cases, *Veterinary Quarterly*, 2000; 24:4, 199-202.
- 3 - B. Ulutas, M. Sarierler, G. Bayramli and K. Ocal. Macroscopic findings of idiopathic congenital megaesophagus in a calf. *Veterinary Record* 2006; 158: 26-27.
- 4 - Schardong Lucca¹ Matheus, Rigon Rossi² Carlos Augusto, Soares² Marcelo, Wentz³ Ilmo, Ferrari Martins¹ Vagner Luis. Megaesophagus in Swines. *Acta Scientiae Veterinarie*, 2013.41 (Suppl.1):15.
- 5 - Baiocco, A., C. E. Boujon, W. Hafeli, Y. D. Cherubini, G. E. Bestetti, and G. L. Rossi. Megaesophagus in rats: a clinical, pathological, and morphometrical study. *J. Comp. Pathol.* 1993; 108: 269–281
- 6 - Blanco M. C., Fox J. G., Rosenthal K., Hillyer E. V., Quesenberry K. E., and Murphy J. C. Megaesophagus in nine ferrets. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1994. 205: 444–447.
- 7 - Anne Burgdorf-Moisuk, D.V.M., Geoffrey W. Pye, B.V.Sc., M.Sc. Dipl. A.C.Z.M., Joseph A. Smith, D.V.M., Rebecca Papendick, D.V.M. Dipl. A.C.V.P., Jamie A. Ivy, Ph.D., and Chris Hamlin-Andrus. A retrospective and prospective study of megaesophagus in the parma wallaby (*Macropus parma*) at the San Diego Zoo, California, USA. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* 2012; 43(1): 89–94.
- 8 - John E. Pandolfino, MD, MSCI; Andrew J. Gawron, MD, PhD, MS. Achalasia. A Systematic Review *JAMA.* 2015; 313(18):1841-1852.

- 9 - Alves AP, de Oliveira PG, de Oliveira JM, de Mesquita DM, Dos Santos JH. Long-term results of the Modified Thal procedure in patients with chagasic megaesophagus. *World J Surg.* 2014 Jun; 38(6):1425-30. doi: 10.1007/s00268-013-2445-3.
- 10 - A R L Teixeira, N Nitz, M C Guimaro, C Gomes, C A Santos-Buch. Chagas disease *Postgrad Med J* 2006; 82:788–798. doi: 10.1136/pgmj.2006.047357
- 11 - Richard J. Earlam, Paul E. Zollman, And F. Henry Ellis, Jr. Congenital oesophageal achalasia in the dog. *Thorax* 1967; 22, 466.
- 12 - Erbeck DH, Hagee JH. Achalasia or acquired mega-esophagus in a 10-year-old dog. *Vet Med Small Anim Clin.* 1973 Aug; 68(8):887-90.
- 13 - Boothe HW Jr. Acquired achalasia (megaesophagus) in a dog: clinical features and response to therapy. *J Am Vet Med Assoc.* 1978 Sep 15; 173(6):756-8.
- 14 - Clifford DH, Gyorkey F. Myenteric ganglial cells in dogs with and without achalasia of the esophagus. *J Am Vet Med Assoc.* 1967 Jan 15;150(2):205-11.
- 15 - Clifford DH, Wilson CF, Waddell ED, Thompson HG. Esophagomyotomy (Heller's) for relief of esophageal achalasia in three dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1967 Nov 1; 151(9):1190-201.
- 16 - C. F. B. Hofmeyr. An Evaluation of Cardioplasty for Achalasia of the Oesophagus in the Dog. *J. of Small anim. Pract.* Vol. 7 , 1966, pp. 281 to 301.
- 17 - Donald R. Strombeck. Pathophysiology of Esophageal Motility Disorders in the Dog and Cat Application to Management and Prognosis. *Symposium on Controversial Problems in Clinical Practice. Veterinary Clinics of North America* 1978 May; Vol. 8, No. 2.
- 18 - Diamant N, Szczepanski M, Mui H. Manometric characteristics of idiopathic megaesophagus in the dog: an unsuitable animal model for achalasia in man. *Gastroenterology.* 1973 Aug;65(2):216-23.

- 19 - Rogers WA, Fenner WR, Sherding RG. Electromyographic and esophagomanometric findings in clinically normal dogs and in dogs with idiopathic megaesophagus. *J Am Vet Med Assoc.* 1979 Jan 15;174(2):181-3.
- 20 - Pedro A. Boria, Cynthia R.L.Webster, John Berg. Esophageal achalasia and secondary megaesophagus in a dog. *Can Vet J* 2003; 44:232–234
- 21 - Tan BJ, Diamant NE. Assessment of the neural defect in a dog with idiopathic megaesophagus. *Dig Dis Sci.* 1987 Jan; 32(1):76-85.
- 22 - Holland CT1, Satchell PM, Farrow BR. Vagal afferent dysfunction in naturally occurring canine esophageal motility disorder. *Dig Dis Sci.* 1994 Oct;39(10):2090-8.
- 23 - Holland CT1, Satchell PM, Farrow BR. Vagal esophagomotor nerve function and esophageal motor performance in dogs with congenital idiopathic megaesophagus. *Am J Vet Res.* 1996 Jun;57(6):906-13.
- 24 - Ye M1, Zhang Q1, Xu X2, Zhang Q1, Ge Y1, Geng P1, Yan J1, Luo L1, Sun Y1, Liang X1. Loss of JAM-C leads to impaired esophageal innervations and megaesophagus in mice. *Dis Esophagus.* 2015 Jun 30. doi: 10.1111/dote.12383. [Epub ahead of print]
- 25 - Alex Gough, Alison Thomas. *Breed Predispositions to Disease in Dogs and Cats*, 2nd Edition. June 2010, Wiley-Blackwell
- 26 - COLQ variant associated with Devon Rex and Sphynx feline hereditary myopathy. Barbara Gandolfi¹, Robert A. Grahn², Erica K. Creighton¹, D. Colette Williams³, Peter J. Dickinson⁴, Beverly K. Sturges⁴, Ling T. Guo⁴, G. Diane Shelton⁵, Peter A. J. Leegwater⁶, Maria Longeri⁷, Richard Malik⁸ and Leslie A. Lyons¹. *Animal Genetics*, July 2015
- 27 - Jacquelyn M. Wahl, PhD, Stephanie M. Herbst, PhD, Leigh Anne Clark, PhD, Kate L. Tsai, PhD, Keith E. Murphy, PhD. A review of hereditary diseases of the German shepherd dog. *Journal of Veterinary Behavior* (2008) 3, 255-265
- 28 - N.H. Bexfield, P.J. Watson, and M.E. Herrtage. Esophageal Dysmotility in Young Dogs. *J Vet Intern Med* 2006;20:1314–1318

- 29 - A. Gabriel, L. Poncelet, L. Van Ham, C. Clercx, K. G. Braund, S. Bhatti, J. Detilleux And D. Peeters. Laryngeal paralysis-polyneuropathy complex in young related Pyrenean mountain dogs. *Journal of Small Animal Practice* (2006) 47, 144–149
- 30 - G. Diane Shelton. Myasthenia gravis and disorders of neuromuscular transmission. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* Volume 32, number 1, January 2002
- 31 - Botteron C, Zurbriggen A, Griot C, Vandeveld M. Canine distemper virus-immune complexes induce bystander degeneration of oligodendrocytes. *Acta Neuropathol.* 1992;83(4):402-7.
- 32 - Mosallanejad, B.*; Ghadiri, A. and Avizeh, R. The possible relationship of megaesophagus and canine distemper in two German shepherd dogs. *Iranian Journal of Veterinary Research, Shiraz University, Vol. 11, No. 4, Ser. No. 33, 2010*
- 33 - Dieringer TM, Wolf AM. Esophageal hiatal hernia and megaesophagus complicating tetanus in two dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1991 Jul 1; 199(1):87-9.
- 34 - Detweiler DA, Biller DS, Hoskinson JJ, Harkin KR. Radiographic findings of canine dysautonomia in twenty-four dogs. *Vet Radiol Ultrasound.* 2001 Mar-Apr;42(2):108-12.
- 35 - Kenneth R. Harkin, DVM, DACVIM; Gordon A. Andrews. Dysautonomia in dogs: 65 cases (1993–2000) *JAVMA, Vol 220, No. 5, March 1, 2002.*
- 36 - Vanhaesebrouck AE1, Couturier J, Cauzinille L, Mizisin AP, Shelton GD, Granger N. Demyelinating polyneuropathy with focally folded myelin sheaths in a family of Miniature Schnauzer dogs. *J Neurol Sci.* 2008 Dec 15;275(1-2):100-5. doi: 10.1016/j.jns.2008.07.031. Epub 2008 Sep 21.
- 37 - F. Fracassi, A. Tamborini Reversible megaesophagus associated with primary hypothyroidism in a dog. *Veterinary Record* (2011) 168, 329b

38 - Gaynor AR, Shofer FS, Washabau RJ. Risk factors for acquired megaesophagus in dogs. J Am Vet Med Assoc. 1997 Dec 1;211(11):1406-12.

39 – Mace S., Shelton D. G., Eddleston S. Megaesophagus. Vetlearn.com. Compendium: continuing education for veterinarians. February 2012.

40 - T. Larcher, J. Abadie, F. A. Roux _ , J.-Y. Deschamps and M. Wyers. Persistent Left Cranial Vena Cava Causing Oesophageal Obstruction and Consequent Megaesophagus in a Dog. J Comp. Path. 2006, Vol. 135, 150-152

41 – Dana M DeSandre-Robinson DVM*, Stacey N Madden DVM, DACVS, Jackson T Walker. Nasopharyngeal stenosis with concurrent hiatal hernia and megaesophagus in an 8-year-old cat. Journal of Feline Medicine and Surgery (2011) 13, 454-459

42 - Kirkby KA1, Bright RM, Owen HD. Paraesophageal hiatal hernia and megaesophagus in a three-week-old Alaskan malamute. J Small Anim Pract. 2005 Aug;46(8):402-5.

43 - Tams T. R. in: Handbook Of Small Animal Gastroenterology. Chapter 4 - Diseases Of The Esophagus. pp. 118-158. 2003, Elsevier Science (USA).

44 - Glazer A, Walters P. Esophagitis and esophageal strictures. Compend Contin Educ Vet. 2008 May;30(5):281-92.

45 - Buchanan JW1. Tracheal signs and associated vascular anomalies in dogs with persistent right aortic arch. J Vet Intern Med. 2004 Jul-Aug;18(4):510-4.

46 - Leib MS1, Dinnel H, Ward DL, Reimer ME, Towell TL, Monroe WE. Endoscopic balloon dilation of benign esophageal strictures in dogs and cats. J Vet Intern Med. 2001 Nov-Dec;15(6):547-52.

47 - Robot CS, Cesario L, Gaeta R, Miller M, Schrempp D, Chun R. Clinical features, treatment options, and outcome in dogs with thymoma: 116 cases (1999-2010). *J Am Vet Med Assoc.* 2013 Nov 15;243(10):1448-54. doi: 10.2460/javma.243.10.1448.

48 - Atwater SW1, Powers BE, Park RD, Straw RC, Ogilvie GK, Withrow SJ. Thymoma in dogs: 23 cases (1980-1991). *J Am Vet Med Assoc.* 1994 Oct 1;205(7):1007-13.

49 - Shelton GD1, Schule A, Kass PH. Risk factors for acquired myasthenia gravis in dogs: 1,154 cases (1991-1995). *J Am Vet Med Assoc.* 1997 Dec 1;211(11):1428-31.

50 - Hague DW1, Humphries HD2, Mitchell MA1, Shelton GD2. Risk Factors and Outcomes in Cats with Acquired Myasthenia Gravis (2001-2012). *J Vet Intern Med.* 2015 Sep-Oct;29(5):1307-12. doi: 10.1111/jvim.13596. Epub 2015 Aug 26.

51 - Maddison JE1, Allan GS. Megaesophagus attributable to lead toxicosis in a cat. *J Am Vet Med Assoc.* 1990 Nov 15;197(10):1357-8.

52 - Birgit Puschner,¹ Marguerite M. Basso, Thomas W. Graham. Thallium toxicosis in a dog consequent to ingestion of Mycoplasma agar plates. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 24(1) 227–230

53 – Farrow B. Tremor syndromes in dog. *Proc. ACVIM* 1988

54 - Hopper K1, Beck C, Slocombe R. Megaesophagus in adult dogs secondary to Australian tiger snake envenomation. *Aust Vet J.* 2001 Oct;79(10):672-5.

55 – Rachel E. Pollard. Review Article: Imaging Evaluation of Dogs and Cats with Dysphagia. *International Scholarly Research Network ISRN Veterinary Science* Volume 2012, Article ID 238505, 15 pages

56 – Alix R. McBrearty, bvms; Ian K. Ramsey, bvsc, phd; Emily A. Courcier, bvvetmed, msc; Dominic J. Mellor, bvms, phd; Rory Bell, mvb. Clinical factors associated with death

before discharge and overall survival time in dogs with generalized megaesophagus. JAVMA, Vol 238, No. 12, June 15, 2011

57 – J. D. Wray And A. H. Sparkes. Use of radiographic measurements in distinguishing myasthenia gravis from other causes of canine megaesophagus Journal of Small Animal Practice (2006) 47, 256–263

58 - Julie K Byron DVM, MS, DACVIM*, Steven R Shadwick DVM, Avery R Bennett DVM, MS, DACVS. Case Report: Megaesophagus in a 6-month-old cat secondary to a nasopharyngeal polyp. Journal of Feline Medicine and Surgery (2010) 12, 322e324

59 - B. J. Watrous, "Clinical presentation and diagnosis of dysphagia," Veterinary Clinics of North America—Small Animal Practice, vol. 13, no. 3, pp. 437–459, 1983.

60 - Susan E. Johnson, Robert G. Sherding. Chapter 65: Diseases of the Esophagus and Disorders of Swallowing. In: Saunders Manual of Small Animal Practice (Third Edition) 2006, Pages 636–654

61 - M E Peeters G J Ubbink. Dysphagia-associated muscular dystrophy: A familiar trait in the Bouvier des Flandres The Veterinary record (Impact Factor: 1.49). 05/1994; 134(17):444-6.

62 - Peeters ME1, Venker-van Haagen AJ, Goedegebuure SA, Wolvekamp WT. Dysphagia in Bouviers associated with muscular dystrophy; evaluation of 24 cases. Vet Q. 1991 Apr;13(2):65-73.

63 - Evans, J., Levesque, D. and Shelton, G. D. (2004), Canine Inflammatory Myopathies: A Clinicopathologic Review of 200 Cases. Journal of Veterinary Internal Medicine, 18: 679–691. doi: 10.1111/j.1939-1676.2004.tb02606.x

64 - Lennon VA, Lambert EH, Palmer AC, et al: Acquired and congenital myasthenia gravis in dogs: A study of 20 cases. In Satoyoshi E (ed): Myasthenia Gravis – pathogenesis and Treatment. Tokyo, Toyko University Press, 1981, pp 14–54

- 65 - Miller LM, Lennon VA, Lambert EH, et al: Congenital myasthenia gravis in 13 smooth fox terriers. JAVMA 182:694–698, 1983
- 66 - Washabau RJ1. Gastrointestinal motility disorders and gastrointestinal prokinetic therapy. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2003 Sep;33(5):1007-28, vi.
- 67 - Daniel O. Morris, DVM, MPH. Ischemic Dermatopathies. Vet Clin Small Anim 43 (2013) 99–111
- 68 – Duncan D. and Griffiths I. R. Canine giant axonal neuropathy ; some aspects of its clinical, pathological and comparative features. J. small Anim. Pruct. (1981) 22,49 1-501.
- 69 - Dennis P. O'Brien, DVM, PhD, Joan R. Coates, DVM, MS*. Inherited peripheral neuropathies in dogs and cats. Vet Clin Small Anim 34 (2004) 1361–1401
- 70 - Cork LC, Green SL, Pinter MJ. Hereditary canine spinal muscular atrophy: genetics, neurophysiology, and pathology. J Neurol Sci 1997;152:S74.
- 71 - B. PORTER, S. SCHATZBERG, S. MCDONOUGH, D. MERTENS, AND A. DE LAHUNTA Ganglioradiculitis (Sensory Neuronopathy) in a Dog: Clinical, Morphologic, and Immunohistochemical Findings Vet Pathol 39:598–602 (2002).
- 72 - Kogan DA, Johnson LR, Sturges BK, et al: Etiology and clinical outcome in dogs with aspiration pneumonia: 88 cases (2004-2006), J Am Vet Med Assoc 233:1748, 2008.
- 73 - Tart KM, Babski DM, Lee JA: Potential risks, prognostic indicators, and diagnostic and treatment modalities affecting survival in dogs with presumptive aspiration pneumonia: 125 cases (2005-2008), J Vet Emerg Crit Care 20:319, 2010.
- 74 – Bottero E. Gastroenterologia del cane e del gatto. 1° ed., 607 pagg., 300 ill., Poletto Editore, Maggio 2013

75 - Lorenz Michael D., Coates Joan R., Kent Marc. Chapter 9 - Disorders of the Face, Tongue, Esophagus, Larynx, and Ear. Handbook of Veterinary Neurology (Fifth Edition), 2011, Pages 282-306

76 - Parnell Nolie K. Chapter 30 - Esophageal Diseases. In: Handbook of Small Animal Practice (Fifth Edition), 2008, Pages 328-338

77 – Washabau R., Day Robert J. Canine and Feline Gastroenterology. Elsevier, 2013.

78 – Bryden Stanley J., Hauptman Joe G., Fritz Michele C., Rosentstein Diana S., Kinns Jennifer. Esophageal Dysfunction in Dogs with Idiopathic Laryngeal Paralysis: A Controlled Cohort Study. Veterinary Surgery 39:139–149, 2010.

79 - Platt Simon R., Neuromuscular complication in endocrine and metabolic disorders. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice Volume 32, Number 1, January 2002.

80 - Bortolotti M., Mari C., Lopilato C., Porrazzo G. E Miglioli M. Effects of Sildenafil on Esophageal Motility of Patients With Idiopathic Achalasia. GASTROENTEROLOGY 2000;118:253–257.

81 – Torres P. Cardioplastía Esófago Diafragmática como Tratamiento del Megaesófago Total Congénito Idiopático en el Perro. Arch. med. vet. vol.32 n.1 Valdivia 2000

82 - Gabriele Mazzocchi, Annalisa Rasparini, Massimo Sinelli. Cardio-plastica esofago diaframmatica nel megaesofago idiopatico acquisito (m.i.a.) nel cane adulto. Veterinaria, Anno 19, n. 3, Giugno 2005

83 – Goggs R. A. N. and Boag A. K. Aspiration Pneumonitis and Pneumonia. In: Small Animal Critical Care Medicine (Second Edition), 2015, Pages 127-133

84 - David A. Kogan, Lynelle R. Johnson, Beverly K. Sturges, Karl E. Jandrey, Rachel E. Pollard. Etiology and clinical outcome in dogs with aspiration pneumonia: 88 cases (2004–2006). JAVMA, Vol 233, No. 11, December 1, 2008

85 - Dianna H Ovbey*, Deborah V Wilson*, Richard M Bednarski†, Joe G Hauptman*, Bryden J Stanley*, Maryann G Radlinsky‡, M Paula Larenza§, Bruno H Pypendop¶ & Marlis L Rezende**. Prevalence and risk factors for canine post-anesthetic aspiration pneumonia (1999–2009): a multicenter study. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2014, 41, 127–136.