

# „Chiari-like“ malformacija



E. Pongrac\*, A. Raić, L. Ećimović, I. Kiš, M. Efendić, G. Jurkić Krsteska i M. Brkljačić

## Sažetak

„Chiari-like“ malformacija (CLM) je prirođena anomalija lubanje koja može rezultirati hernijacijom maloga mozga kroz foramen magnum. Kao posljedica CLM-a javlja se siringomijelija koju obilježavaju novonastale šupljine u leđnoj moždini. „Chiari-like malformacija“ najčešće se javlja kod kavalirskog španijela kralja Charlesa u dobi od 3. do 6. godine života, a manifestira se kliničkim znakovima od strane živčanog sustava od kojih je najčešći neuropatska bol. Za postavljanje definitivne dijagnoze

potrebna je magnetska rezonanca (MR). Uvijek se prvo pristupa konzervativnom liječenju, a ukoliko konzervativno liječenje ne polučiti učinak ili kada se klinički simptomi pogoršaju preporuča se kirurško liječenje. Konzervativna terapija najčešće uključuje lijekove koji smanjuju neuropatsku bol.

**Ključne riječi:** „chiari-like“ malformacija, siringomijelija, kavalirski španijel kralja Charlesa, neuropatska bol

## Uvod

„Chiari-like“ malformacija (CLM) je bolest koja se sve češće prepoznaje kod pasa. Radi se o složenoj razvojnoj malformaciji lubanje i kranio-cervikalnih kralješaka koju karakterizira konformacijska promjena pri kojoj dolazi do hernijacije (Rushbridge, 2020.). Naime, kranijalna i kaudalna fosa su premale za volumen mozga koji bi u njih trebao stati što rezultira hernijacijom maloga mozga kroz foramen magnum (Dewey i Costa, 2016.). U korelaciji s CLM-om javlja se siringomijelija (SM), odnosno stvaranje šupljina (*syrinx*) koje se pune likvorom unutar parenhima leđne moždine, a nastaju zbog kompresije moždanog debla i leđne moždine te zbog opstrukcije kanala leđne moždine (Taylor, 2020.). Najčešće se javlja kod malih i kod brahicefaličnih pasmina

pasa (kavalirskog španijela kralja Charlesa, njemačkog špica, patuljastih pudli, čivava, francuskih buldoga, mopsova, briselskih grifona) (Dewey i Costa, 2016.). Većina pasa s CLM-om počinje pokazivati kliničke simptome u rasponu od 3. do 6. godine života (Carnes, 2019.).

## Patofiziologija

Chiari malformacije spadaju u skupinu poremećaja koji zahvaćaju moždano deblo, mali mozak i leđnu moždinu kod ljudi, a slično stanje opisano je i kod pasa te nazvano „Chiari-like“ malformacija (CLM) i siringomijelija (De Lahunta i sur., 2015.a,b). To je kompleksni poremećaj lubanje i kranio-cervikalnih spojeva koji se najčešće javlja kod pasa s brahicefaličnim

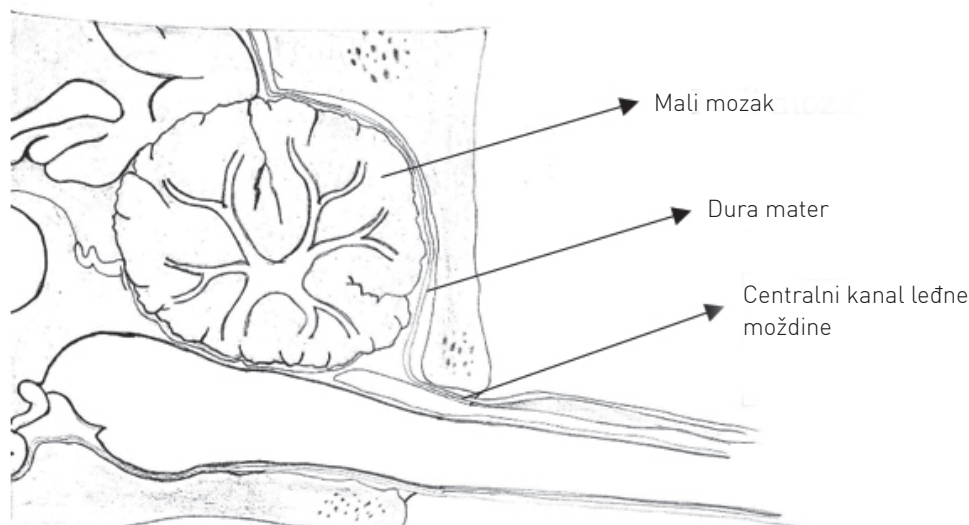
Elizabeta PONGRAC\*, dr. med. vet. (dopisni autor, e-mail: epongrac@vef.hr), Anja RAIĆ, dr. med. vet., Luka EĆIMOVIĆ, dr. med. vet., dr. sc. Ivana KIŠ, dr. med. vet., izvanredna profesorica, Maša EFENDIĆ, dr. med. vet., asistentica, dr.sc. Gabrijela Jurkić Krsteska, dr. med. vet. dr. sc. Mirna BRKLJAČIĆ, dr. med. vet., izvanredna profesorica, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska

tipovima lubanja (Rushbridge, 2018.). U normalnim uvjetima cerebrospinalni likvor cirkulira iz ventrikularnog sustava u subarahnoidni prostor. Svaka opstrukcija normalnog protoka može dovesti do siringomijelije (Loughin, 2015.). Baza lubanje je prvi dio lubanje koji se razvija u embrionalnom razvoju. Do proširenja baze lubanje dolazi zbog primarnog rasta hrskavice i ekspanzije sinhondroza, odnosno hrskavičnih spojeva između kostiju. Rast je neravnomjeran i prilagođava se razvoju mozga (McGeady i sur., 2014.). Okcipitalna i sfenoidna kost se sporije razvijaju, a sinhondroza između njih nakon rođenja u početku nije okoštana te se zatvori do 4. mjeseca starosti kod većine pasa. Dokazano je da sinhondroza kod kavalirskog španijela kralja Charlesa okošta puno ranije nego kod drugih brahicefaličnih pasa. Međutim, čak do 95% kavalirskih španijela kralja Charlesa može imati ovu malformaciju bez da ikada razviju kliničke simptome siringomijelije (Gonçalves, 2011.). Kod brahicefaličnih pasa sinhondroza

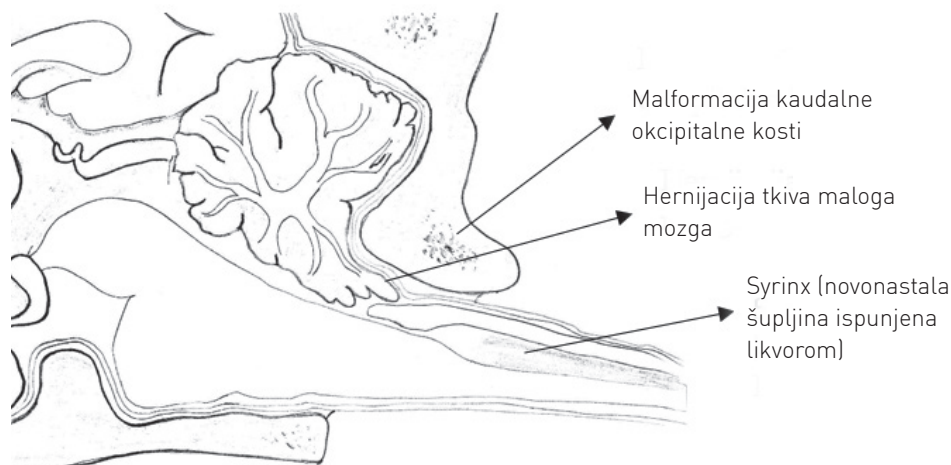
okošta također prije u odnosu na ostale pse (Knowler i sur., 2014.). Na slikama 1. i 2. prikazana je razlika između okcipitalne regije (moždano deblo) kod zdravog psa i kod psa s CLM-om.

## Klinički znaci

Klinički znaci koji se javljaju mogu biti vezani uz neuropatsku bol, bolnost u vratu, moždano deblo, mali mozak i vestibularnu disfunkciju. Kod ljudi (Hechler i Moore, 2018.) je najčešći simptom bol koja se manifestira na razne načine (kao glavobolja, bol u ekstremitetima i međulopatničnom području, pojačana osjetljivost na dodir, trigeminalna bol i sl.). Kod pasa vlasnici opisuju promjene u ponašanju koje mogu ukazivati na neuropatsku bol koja se može manifestirati parestezijom (poremećeni osjet) ili alodinjijom (bol evocirana dodiranjem) što su najčešće manifestacije neuropatske boli kod ljudi. Međutim, vlasnici također često prijavljuju da psi spavaju s glavom na povišenom mjestu (Loughin, 2015.). Česti klinički simptom zbog kojeg



**Slika 1.** Prikaz okcipitalne regije (moždano deblo) kod zdravog pasa (Izvor: A. Šabanović)



**Slika 2.** Prikaz okcipitalne regije (moždanog debla) kod psa s „Chiari-like“ malformacijom (Izvor: A. Šabanović)

vlasnici potraže veterinarsku pomoć je fantomski svrbež. Međutim, s obzirom da psi koji najčešće boluju od CLM-a imaju česte upale ušiju i druge dermatološke bolesti potrebno je diferencijalno dijagnostički isključiti pravi pruritus. Mogu se javiti i češanje o razne predmete ili pod, nepodnošenje tjelesne aktivnosti i nepodnošenje nošenja ogrlice (Hechler i Moore, 2018.). Od neuroloških simptoma mogu se javiti deficiti kranijalnih živaca (najčešće facijalnog živca), vestibularni sindrom, epileptički napadaji, deficiti propriocepcije, tremor glave, atrofija temporalnog mišića i multifokalni znakovi središnjeg živčanog sustava. Kao posljedica SM-a može se javiti skolioza što je posljedica oštećenja donjih motornih neurona (Dewey i Costa, 2016., Sanders, 2016.). Graham i sur. (2012.) opisali su samo jedan slučaj disfagije kod CLM-a kod pasa što je inače čest simptom kod ljudi.

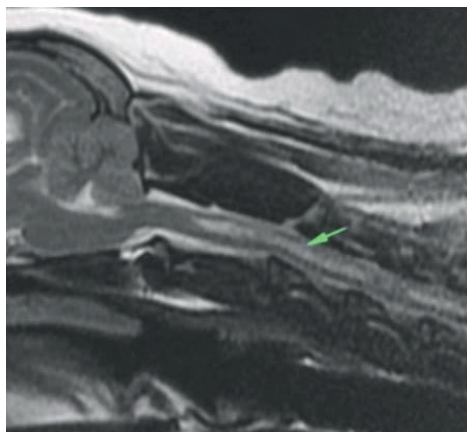
## Dijagnostika

Dijagnoza CLM-a i SM-a se temelji na magnetskoj rezonanci (MRI) mozga i pro-

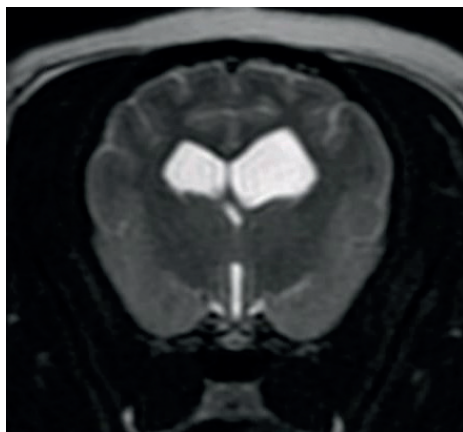
dužene moždine (Knowler i sur., 2014.). Na MRI-u se mogu uočiti kaudalna cerebelarna hernija, kompresija okcipitalne displazije, ventrikulomegalija/hidrocefalus i SM. Vrlo česti nalaz je primarni *otitis media* koji je prikazan na MRI-u na slici 6. SM se može uočiti na jednom ili na više mjesta (Loughin, 2016.). SM je prikazan na MRI-u na slici 4. Loderstedt i sur. (2011.) opisali su C1-C4 i T2-L2 kao predilekcijska mjesta za stvaranje SM-a, ali ipak se preporučuje snimanje cijele kralježnice. Na slici 3. vidljiva je asimetrična lateralna ventrikulomegalija dok je na slici 5. vidljiva hernijacija kroz foramen magnum.

## Liječenje

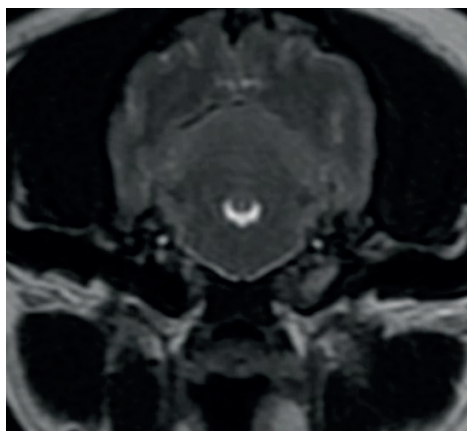
Liječenje se bazira na ublažavanju neuropatske boli i na redukciji proizvodnje cerebrospinalnog likvora (Plessas i sur., 2015.). Najbolji pristup liječenju neuropatske boli je multimodalna terapija (Stalin, 2015.). U tabeli 1. prikazani su najučinkovitiji lijekovi kod CLM-a. Gabapentin i topirammat su lijekovi izbora



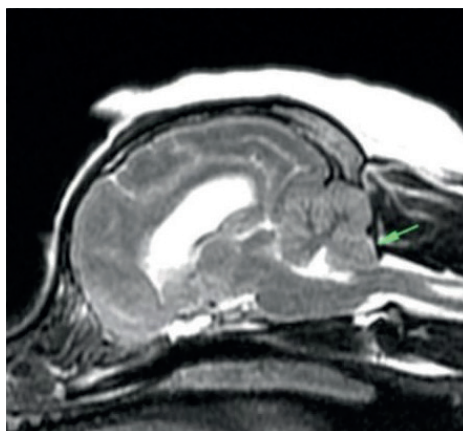
**Slika 3.** Asimetrična lateralna ventrikulomegalija (Ljubaznošću Martina Drinkovića, dr. med. spec. kliničke radiologije)



**Slika 4.** Cervikalna siringohidromijelija (Ljubaznošću Martina Drinkovića, dr. med. spec. kliničke radiologije)



**Slika 5.** Cerebralna hernijacija kroz foramen magnum (Ljubaznošću Martina Drinkovića, dr. med. spec. kliničke radiologije)



**Slika 6.** Otitis media (Ljubaznošću Martina Drinkovića, dr. med. spec. kliničke radiologije)

za neuropatsku bol kod ljudi. Gabapentin se u veterinarskoj medicini koristi svakodnevno dok se topiramatom i dalje ne koristi često iako je poznat njegov utjecaj na smanjeno stvaranje cerebrospinalnog likvora što je pogodno kod liječenja siringomijelije (Plessas i sur., 2015.). Stalin (2015.) opisuje bolji učinak gabapentina od topiramata kod neuropatske boli.

Triciklični antidepresanti (amitriptilin) su se pokazali učinkoviti kod liječenja neuropatske boli u ljudi. U veterinarskoj medicini ne postoje istraživanja provedena na amitriptilinu i njegovom utjecaju na neuropatsku bol, već se na osnovi istraživanja iz humane medicine koristi amitriptilin koji polučuje dobre rezultate (Hechler i Moore, 2018.). N-metil-D-

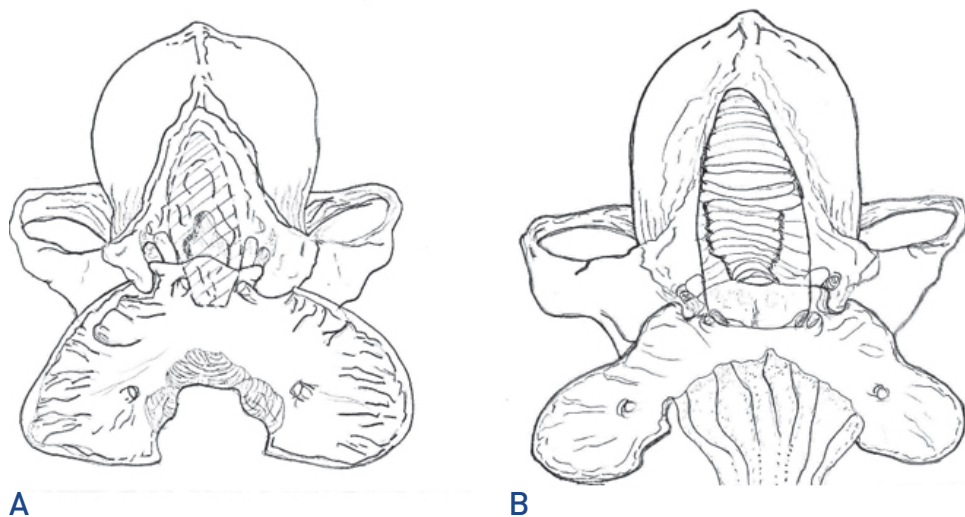
aspartat (NMDA) receptor antagonisti (amantadin) se koriste za liječenje neuropatske boli i boli povezane s osteoartritisom u humanoj medicini.

Smatra se da NMDA receptori imaju utjecaj kod alo dinije pa se amantadin ko-

risti kao antagonist koji smanjuje osjetljivost na bol (Collins i sur., 2010.). Nema dovoljno istraživanja u veterinarskoj medicini o utjecaju amantadina na neuropatsku bol, ali smatra se da u kombinaciji s opioidima, nesteroidnim protuupalnim

**Tabela 1.** Najčešći lijekovi koji se koriste kod CLM-a (Carnes, 2019., Hechler i Moore, 2018.)

LIJEK	INDIKACIJA	DOZA	NUSPOJAVE	NAPOMENA
<b>Gabapentin</b>	neuropatska bol	10-30 mg/kg PO q8-12 h	sedacija, ataksija	može se koristiti duži vremenski period
<b>Pregabalin</b>	neuropatska bol	2 mg/kg PO q8-12 h	sedacija	u kombinaciji s drugim lijekovima
<b>Topiramat</b>	neuropatska bol	5-10 mg/kg PO q8 h	inapetencija, nemir	može smanjiti produkciju likvora
<b>Omeprazol</b>	siringomijelija, hidrocefalus	0,5-1 mg/kg PO q24 h	nema	može smanjiti produkciju likvora
<b>Prednison</b>	neuropatska bol, upala, siringomijelija	0,5 mg/kg PO q12-48 h	poliurija, polidipsija, polifagija, dahtanje, proljev	manja doza kroz duži vremenski period, provjera biokemijskih parametara kod dužeg korištenja
<b>Amantadin</b>	neuropatska bol	3-5 mg/kg PO q12-24 h	uznemirenost, proljev	ne kao monoterapija
<b>Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSPUL)</b>	bol, upala	Karprofen 2,2 mg/kg PO q12 h Meloksikam 0,1 mg/kg PO q24 h	povraćanje, proljev	provjera biokemijskih parametara kod duže primjene
<b>Opioidi</b>	neuropatska bol	Tramadol 4-5 mg/kg PO q6-12 h Acetaminofen 10-15 mg/kg + kodein 1-2 mg/kg PO q8-12 h	sedacija, ataksija	Acetaminofen ne kod mačaka
<b>Amitriptilin</b>		3-4 mg/kg PO q12 h	suhi keratokojunktivitis	ne davati kod: glaukoma, aritmija, šećerne bolesti, tumora nadbubrežne žlijezde



**Slika 7.** (A) prikaz regije okcipitalne kosti i dorzalnog pogleda na C1 kralježak koji se miče zbog dekompresije *foramen magnum*-a (B) prikaz dekompresije *foramen magnum*-a (Izvor: A. Šabanović)

lijekovima (NSPUL) i gabapentinom pouspješuje njihov učinak (Moore, 2016.). Lascelles i sur. (2008.) opisali su pozitivan učinak amantadina na bol kod osteoartritisu u pasa. Iako se opiodi koriste za kroničnu bol u ljudi, njihovo korištenje kroz duži vremenski period u veterinarskoj medicini je kontroverzno jer ne postoji dovoljno istraživanja. Prema Hechler i Moore (2018.) tramadol nije indiciran za liječenje CLM-a kod većine pacijenata. Omeprazol, inhibitor protonske pumpe, smanjuje proizvodnju likvora redukcijom NA-K protonske pumpe u koroidnom pleksusu posljedično čemu se smanjuje pritisak u leđnoj moždini te se usporava stvaranje *syriksa* i progresija simptoma (Lindvall-Axelsson i sur., 1992.). NSPUL se često propisuju kod CLM-a iako su istraživanja pokazala da nemaju utjecaj na poboljšanje simptoma jer COX inhibitori nemaju utjecaj na neuropatsku bol kod CLM-a zbog kroniciteta (Park i sur., 2009.).

Kortikosteroidi su učinkovitiji jer inhibiraju COX-2 i fosfolipazu A2 što sprječava otpuštanje medijatora upale te utječe na smanjenje proizvodnje likvora, no obzirom na nuspojave, preporuča ih se koristiti samo ukoliko pacijent ne reagira na druge lijekove (Rushbridge i sur., 2000.). Prema Rushbridge (2018.) prvi lijekovi izbora su NSPUL i gabapentin, iako (Park i sur., 2009.) navode da NSPUL nemaju utjecaj na poboljšanje simptoma. Rushbridge (2018.) preporuča uvođenje pregabalina i kortikosteroida, a potom i amantadin kao zadnju mogućnost konzervativnog liječenja, prije kirurškog zahvata ako pacijent i nakon uvođenja tih lijekova pokazuje znakove bolnosti.

Ako i nakon terapije, životinja ima progresiju kliničkih znakova preporuča se kirurški zahvat dekompresije *foramen magnum*-a uz okcipitalnu kraniotomiju s dorzalnom laminektomijom prvog vratnog kralješka (Dewey i sur., 2005.) koja je prikazana na slici 7. Pokazalo se da ki-

ruška dekompresija ublažava simptome kod 80% pasa (Loughin, 2015.).

Plessas i sur. (2012.) proveli su istraživanje na 48 pasa koji su imali CLM sa ili bez SM-a pri čemu je zabilježena progresiju simptoma u 75 % pasa. Međutim 75 % od tih pasa je i dalje imalo zadovoljavajuću kvalitetu života dok je 15 % pasa eutanazirano zbog progresije kliničkih simptoma.

## Zahvala

Zahvaljujem Alenu Šabanoviću na ustupljanju crteža za ovaj rad. Isto tako, zahvaljujem Martinu Drinkoviću, dr. med. spec. kliničke radiologije na ustupanju slika magnetske rezonance.

## Literatura

1. CARNES, M. (2019): Chiari-like Malformation: An Overview. *todaysveterinarypractice.com*. <https://todaysveterinarypractice.com/>
2. COLLINS, S. M. S. C., M. J. SIGTERMANS, A. DAHAN, W. W. A. ZUURMOND and R. S. G. M. PEREZ (2010): NMDA Receptor Antagonists for the Treatment of Neuropathic Pain. *Pain. Medicine* 11, 1726-1742. 10.1111/j.1526-4637.2010.00981.x
3. DE LAHUNTA, A., E. GLASS and M. KENT (2015a): Development of the Nervous System: Malformations. In: *Veterinary neuroanatomy and clinical neurology* (de Lahunta, A., Glass, E., Kent, M.), Fourth edition, Elsevier Sanders, pp. 45-78. 10.1016/B978-0-323-69611-1.00003-7
4. DE LAHUNTA, A., E. GLASS and M. KENT (2015b): Small Animal Spinal Cord Disease. In: *Veterinary neuroanatomy and clinical neurology* (de Lahunta, A., Glass, E., Kent, M.), Fourth edition, Elsevier Sanders, pp. 257-303.
5. DEWEY, C. W., J. M. BERG, G. BARONE, D. J. MARINO and J. D. STEFANACCI (2005): Foramen magnum decompression for treatment of caudal occipital malformation syndrome in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 227, 1270-1275, 1250-1251. 10.2460/javma.2005.227.1270
6. DEWEY, C. W., D. J. MARINO, G. BARONE and T. H. MILHORAT (2007): Foramen Magnum Decompression with Cranioplasty for Treatment of Caudal Occipital Malformation Syndrome in Dogs. *Vet. Surgery* 36, 406-415. 10.1111/j.1532-950X.2007.00286.x
7. DEWEY, C. W. (2016): Encephalopathies: Disorders of the Brain. In: *Practical guide to canine and feline neurology* (Dewey, C.W., da Costa, R.C.), Third edition, Wiley Blackwell, pp. 141-236.
8. GONÇALVES, R. (2011): Understanding Chiari-like malformation: where are we now? *Vet. Rec.* 169, 275-277. 10.1136/vr.d5586
9. GRAHAM, K. J., A. P. BLACK and P. H. BRAIN (2012): Resolution of life-threatening dysphagia caused by caudal occipital malformation syndrome following foramen magnum decompressive surgery. *Aus.Vet. J.* 90, 297-300. 10.1111/j.1751-0813.2012.00952.x
10. HECHLER, A. C. and S. A. MOORE (2018): Understanding and Treating Chiari-like Malformation and Syringomyelia in Dogs. *Top. Companion. Anim. Med.* 33, 1-11. 10.1053/j.tcam.2018.03.002
11. KNOWLER, S. P., A. K. MCFADYEN, C. FREEMAN, M. KENT, S. R. PLATT, Z. KIBAR and C. RUSBRIDGE (2014): Quantitative Analysis of Chiari-Like Malformation and Syringomyelia in the Griffon Bruxellois Dog. *Plos One* 9, 12e88120. 10.1371/journal.pone.0088120
12. LASCELLES, B. D. X., J. S. GAYNOR, E. S. SMITH, S. C. ROE, D. J. MARCELLIN-LITTLE, G. DAVIDSON, E. BOLAND and J. CARR (2008): Amantadine in a Multimodal Analgesic Regimen for Alleviation of Refractory Osteoarthritis Pain in Dogs. *Vet. J. Intern. Med.* 22, 53-59. 10.1111/j.1939-1676.2007.0014.x
13. LINDVALL-AXELSSON, M., T. C. NILSSON, C. OWMAN, B. WINDBLAH (1992): Inhibition of Cerebrospinal Fluid Formation by Omeprazole. *Exp. Neurol.* 115, 394-399. 10.1016/0014-4886(92)90204-4
14. LODERSTEDT, S., L. BENIGNI, K. CHANDLER, J. M. CARDWELL, C. RUSHBRIDGE, C. R. LAMB and H. A. VOLK (2011): Distribution of syringomyelia along the entire spinal cord in clinically affected Cavalier King Charles Spaniels. *Vet. J.* 190, 369-363. 10.1016/j.tvjl.2010.12.002
15. LOUGHIN, C. A. (2015): Chiari-like Malformation. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 46, 231-242. 10.1016/j.cvsm.2015.10.002
16. MCGEADY, T. A., P. J. QUINN, E. S. FITZPATRICK, M. T. RYAN (2014): Veterinarska embriologija. Naklada Slap.
17. MOORE, S. A. (2016): Managing Neuropathic Pain in dogs. *Front. Vet. Sci.* 3, 10.3389/fvets.2016.00012
18. PARK, C., B. T. KANG, J. H. YOO and H. M. PARK (2009): Syringomyelia in three small breed dogs secondary to Chiari-like malformation: clinical and diagnostic findings. *J. Vet. Sci.* 10, 365-367. 10.4142/jvs.2009.10.4.365
19. PLESSAS, I. N. C. RUSBRIDGE, C. J. DRIVER, K. E. CHANDLER A. CRAIG I. M. MCGONNELL and H. A. VOLK (2012): Long-term outcome of Cavalier King Charles spaniel dogs with clinical signs associated with Chiari-like malformation and syringomyelia. *Vet. record.* 171, 501-501.
20. PLESSAS, I. N. H. A. VOLK, C. RUSBRIDGE, A. E. VANHAESEBROUCK and N. D. JEFFERY (2015): Comparison of gabapentin versus topiramate on clinically affected dogs with Chiari-like

- malformation and syringomyelia. *Vet. Rec.* 19, 288. 10.1136/vr.103234
21. RUSBRIDGE, C. J. E. MACSWEENEY, J. V. DAVIES, K. CHANDLER, S. N. FITZMAURICE, R. DENNIS, R. CAPPELLO and S. J. WHEELER (2000): Syringohydromyelia in Cavalier King Charles spaniels. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 36, 34-41. 10.5326/15473317-36-1-34
  22. RUSBRIDGE, C., F. STRINGER, S. P. KNOWLER (2018): Clinical Application of Diagnostic Imaging of Chiari-Like Malformation and Syringomyelia. *Front. Vet. Sci.* 5, 280. 10.3389/fvets.2018.00280
  23. RUSBRIDGE, C. (2020): New considerations about Chiari-like malformation, syringomyelia and their management. In *Pract.* 42, 252-267. 10.1136/inp.m1869
  24. SANDERS, S. G. (2016): Cerebellar Diseases and Tremor Syndromes. In: *Practical guide to canine and feline neurology* (Dewey, C. W., da Costa, R. C.), Third edition, Wiley Blackwell, pp. 299-327.
  25. STALIN, C. (2015): Treating Chiari-like malformation and syringomyelia in dogs. *Vet. Rec.* 177, 286-288. 10.1136/vr.h4893
  26. TAYLOR, S. M. (2020): Disorders of the Spinal Cord. In: *Small animal internal medicine* (Ed. Nelson, R., Couto, G.), 6<sup>th</sup> ed, Elsevier Inc., Missouri, pp. 1130-1156.

## Chiari-like malformation

Elizabeta PONGRAC, DVM, Anja RAIĆ, DVM, Luka EĆIMOVIĆ, DVM, Ivana KIŠ, DVM, PhD, Associate Professor, Maša EFENDIĆ, DVM, Assistant, Mirna BRKLJAČIĆ, DVM, PhD, Associate Professor, Faculty of Veterinary Medicine University of Zagreb, Croatia

Chiari-like malformation (CLM) is a hereditary defect characterised by a conformational change that can lead to herniation of the cerebellum through the foramen magnum. CLM can result in the development of syringomyelia, a condition associated with the filling of spinal cord cavities with fluid. CLM has the most often been described in the Cavalier King Charles Spaniel and occurs most often from the third to the sixth year of life. Magnetic resonance imaging (MRI) is nec-

essary for its diagnosis. Clinical symptoms include the neurological system and one of the most common symptoms is neuropathic pain that can manifest in different ways. Conservative treatment is always the first choice and only when conservative treatment fails or when clinical symptoms worsen is surgical treatment recommended. Conservative therapy usually includes drugs that reduce neuropathic pain.

**Key words:** *chiari-like malformation; syringomyelia; Cavalier King Charles Spaniel; neuropathic pain*