

# UN CASO DI LINFEDEMA CONGENITO IN UN CANE INCROCIO COLLIE

**LUDOVICO DEL VECCHIO**

*Libero Professionista, Casa di Cura Veterinaria S. Geminiano, Strada Bellaria 84/2, Modena*

**ANTONELLA VERCELLI**

*Libero Professionista, Ambulatorio Veterinario Associato, C/so Traiano 99/d, Torino*

**LUISA CORNEGLIANI**

*Libero Professionista, Ambulatorio Veterinario Associato, C/so Traiano 99/d, Torino*

## Riassunto

Il linfedema congenito è una malattia rara sia negli esseri umani sia negli animali. È caratterizzata da accumulo di fluido linfatico nel derma e nel sottocute, con prevalente localizzazione agli arti. Nelle forme croniche l'edema può essere complicato da infezioni secondarie e da fibrosi. Lo scopo di questo lavoro è di descrivere un caso di linfedema congenito bilaterale degli arti posteriori in un cane femmina meticcio collie di 10 mesi di età e di valutare il decorso della malattia nei due anni successivi la diagnosi.

## Summary

*Congenital lymphedema is a rare disease in both people and animals. It is characterized by abnormal accumulation of lymph fluid into dermal and subcutaneous tissue, usually localized at limbs. Secondary infections and fibrosis can be present in chronic oedema cases. The aim of this paper is to describe a case of bilateral congenital of the hind-legs in a 10-month-old, female mixed breed collie dog, and to evaluate the disease's course during a follow up of two years.*

## INTRODUZIONE

Il linfedema deriva da un alterato funzionamento del sistema linfatico caratterizzato da accumulo di fluido (iperosmolare) ricco in proteine (2-5 g/dl) negli spazi interstiziali dei tessuti con interessamento dell'ipoderma e del pannicolo adiposo.<sup>1</sup> Negli animali domestici sono state descritte molte malattie primarie e secondarie del sistema linfatico, come il chilotorace, la linfangectasia intestinale, il linfoma, il linfedema.

Quest'ultimo può essere classificato in base al periodo di insorgenza in congenito (o primario) ed acquisito, ovvero secondario a malattie epatiche, renali, cardiache, vascolari, a neoplasie, trattamenti radianti, traumi, infezioni<sup>2</sup> ed interventi chirurgici.<sup>1</sup>

Il linfedema congenito è una malattia cutanea rara segnalata nell'uomo, nel bovino, nel cane e nel gatto.<sup>1</sup> Si ma-

nifesta con edema agli arti posteriori ed a volte agli anteriori; può essere complicato da infezioni secondarie e fibrosi.<sup>1</sup> La progressione dell'edema avviene dalla parte distale dell'arto verso quella prossimale. Il linfedema inizialmente non causa dolore o zoppia; tuttavia queste complicanze possono verificarsi se vi è eccessivo aumento delle dimensioni dell'arto con cellulite.<sup>2</sup> La diagnosi si basa sull'evidenza dei segni clinici, sull'età di comparsa dei sintomi, sulla progressione della malattia e sul coinvolgimento di uno o più arti. L'esame obiettivo generale e particolare, gli accertamenti ematologici, biochimici e strumentali servono ad escludere cause sistemiche d'edema bilaterale, come l'insufficienza cardiaca, l'insufficienza renale, la cirrosi, l'ipoprotidemia e le malattie cardiache congenite. In base alle attuali conoscenze il linfedema congenito rimane un'entità clinica per la quale non esiste terapia medica o chirurgica risolutiva a lungo termine.<sup>2</sup> Lo scopo di questo lavoro è di descrivere un caso di linfedema congenito bilaterale degli arti posteriori in un cane femmina meticcio collie di 10 mesi di età e di valutare l'evoluzione della malattia nei due anni successivi.

“Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 5/12/2003 ed accettato per pubblicazione dopo revisione il 21/6/2004”.

## CASO CLINICO

### Segnalamento

“Molly”, cane, di razza meticcio collie, sesso femminile e circa 10 mesi d'età.

### Anamnesi

Molly era stata accolta nel canile di un'associazione protezionistica all'età di circa 3 mesi; all'epoca presentava già un anomalo “gonfiore” degli arti posteriori, senza manifestare tuttavia altri problemi fisici. Il cane era stato regolarmente vaccinato e sottoposto a profilassi antiparassitaria. Nel corso di precedenti visite veterinarie, erano stati somministrati diuretici e corticosteroidi (a dosi e tempi non specificati) per ridurre l'edema degli arti, senza però ottenere un effetto terapeutico. L'animale aveva in ogni modo avuto uno sviluppo corporeo normale e deambulava senza difficoltà. Visto il persistere delle lesioni agli arti posteriori era stato richiesto un consulto medico.

### Esame obiettivo generale e particolare

All'esame obiettivo generale il cane risultava in buone condizioni fisiche con mantello e cute normali così come temperatura, polso, respiro, mucose e linfonodi. L'unica alterazione macroscopicamente evidente era rappresentata dall'aumento di volume degli arti posteriori secondaria ad edema (Fig. 1). Tale alterazione era dimostrata dalla formazione della caratteristica fovea in seguito a pressione. Questo quadro permetteva di escludere una semplice tumefazione.

### Quadro riassuntivo dei problemi

Edema bilaterale di notevole entità a carico degli arti posteriori presente dall'età di 3 mesi in un cane giovane senza segni clinici di malattie sistemiche.



FIGURA 1 - Edema bilaterale degli arti posteriori in un meticcio collie di 10 mesi circa.

## Diagnosi differenziale

La diagnosi più probabile era quella di linfedema congenito per l'età d'insorgenza e per l'assenza d'altri segni clinici; tuttavia andavano escluse altre cause, come l'edema secondario a fenomeni ostruttivi, a cause infiammatorie, a cardiopatie congenite e ad ipoprotidemia.

### Esami complementari

Gli esami emocromocitometrico, profilo biochimico completo, elettroliti, test elisa e knott per la filariosi cardiopolmonare, quello delle urine e delle feci non mostrarono alterazioni significative. L'ecografia addominale e l'ecografia cardiaca con eco-Doppler risultarono nella norma.

Previa anestesia locale, si eseguirono alcune biopsie cutanee, a carico degli arti posteriori, per la valutazione delle alterazioni tessutali. I frammenti ottenuti con trapano da biopsia cutanea da 0,6 mm (biopsy punch Sfiel®), furono fissati in formalina tamponata al 10%, inclusi in paraffina, processati e colorati con Ematossilina-Eosina (E&E). All'esame dermatopatologico si osservò edema marcato ed imponente dilatazione dei vasi linfatici. Non si rilevarono processi infiammatori a sede dermica o ipodermica, né segni di piodermite secondaria. Il quadro istologico confermò la presenza di linfedema diffuso a derma ed ipoderma (Figg. 2, 3, 4).

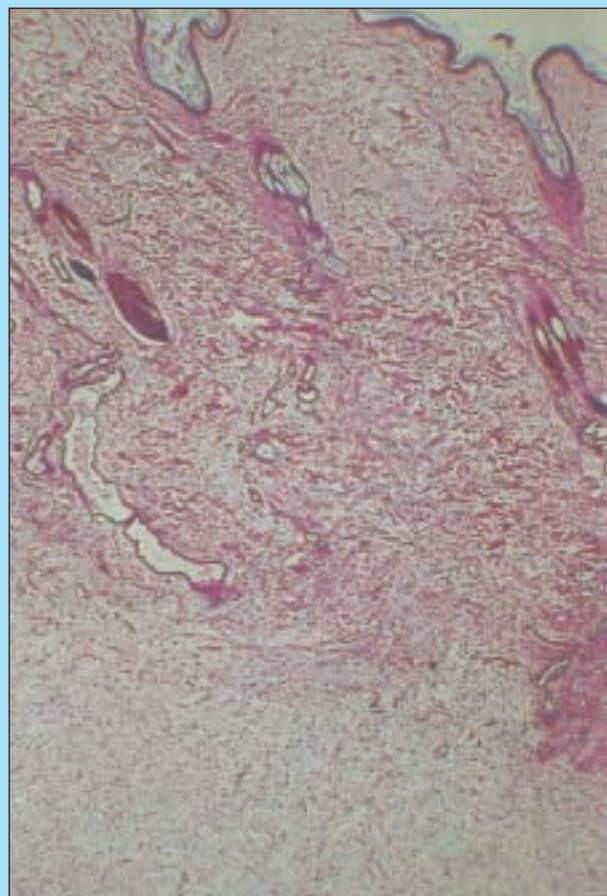


FIGURA 2 - Le biopsie cutanee evidenziano edema marcato con vasi prominenti. (4X, E&E)

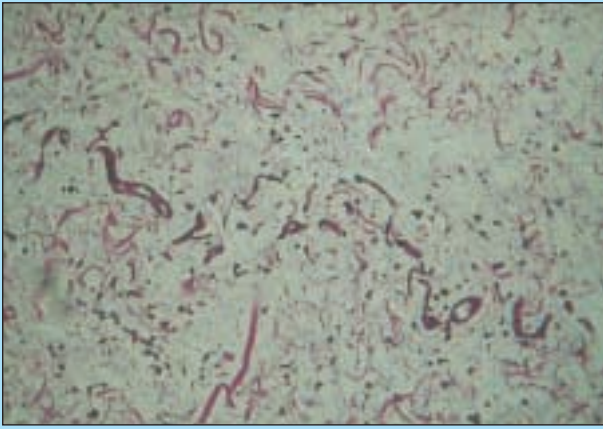


FIGURA 3 - Biopsia cutanea: Si osserva l'edema con vasi linfatici prominenti. (40X, E&E)

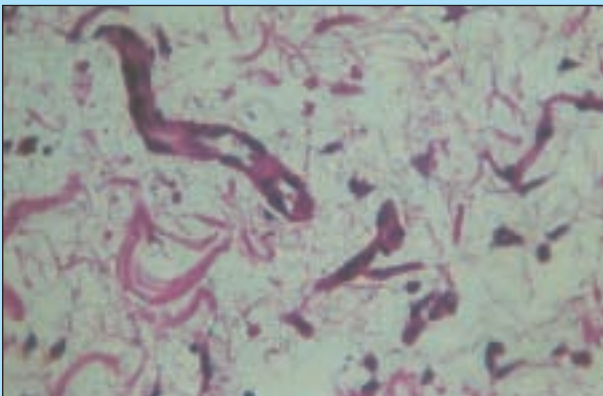


FIGURA 4 - Le biopsie evidenziano a maggiore ingrandimento vasi linfatici prominenti. (100X, E&E)

Fu eseguita anche una valutazione immunoistochimica con l'uso di Vimentina per meglio evidenziare le strutture vascolari. Si utilizzò a tale scopo il metodo standardizzato avidina-biotina usando sezioni di 4 µm di spessore, fissate in formalina e incluse in paraffina. I preparati vennero allestiti usando l'anticorpo Vimentina in commercio per studi immunoistochimici (Vimentina® Sigma Chemical, St Louis, Mo) alla diluizione di 1:400 senza procedura di intensificazione dell'antigene. Come controlli furono impiegati quelli standard (positivi e negativi). Lo studio immunoistochimico confermò l'alterazione a carico dei vasi linfatici (Fig. 5).

Come ulteriore procedura diagnostica venne eseguita una linfografia indiretta mediante inoculazione interdigitale e dei cuscinetti digitali con 1 ml di mezzo di contrasto iodato in soluzione acquosa (Iopamiro®, Bracco). Fu scelta la linfografia indiretta rispetto a quella diretta per la difficoltà obiettiva di potere incannulare i vasi linfatici degli arti edematosi. Gli arti furono radiografati a tre, sei e quindici minuti dall'inoculazione del mezzo di contrasto; l'esame evidenziò la stasi del mezzo di contrasto ed una modesta visualizzazione del linfonodo popliteo e del linfonodo inguinale. Nel nostro caso l'impiego della linfografia non permise di documentare con certezza l'aplasia dei vasi linfatici, come già descritto da altri autori.<sup>2,3</sup>



FIGURA 5 - Lo studio immunoistochimico con Vimentina evidenzia le pareti vascolari. (10X)

## Diagnosi

La valutazione complessiva dei dati anamnestici, dell'esame obiettivo generale, e degli esami complementari confermarono l'ipotesi diagnostica iniziale di linfedema congenito.

## Terapia

Per limitare l'edema si utilizzarono inizialmente bendaggi compressivi degli arti lasciati *in situ* per almeno 3-4 ore (Fig. 6). La rimozione del bendaggio era seguita da scomparsa del gonfiore per diverse ore (Fig. 7). Successivamente venne istituita una terapia con rutina (Venoruton®, Novartis) alla dose di 3 g/die per via orale. Nei mesi successivi sembrò esserci un giovamento al quale però non seguì un persistente miglioramento.

In medicina umana è enfatizzata l'importanza del movimento, e su queste basi si consigliò di combattere l'immobilità del cane permettendogli di esercitare attività fisica spontanea fuori del box.

## Evoluzione

La cagna presentò un miglioramento significativo dopo essere stata adottata. Era lasciata libera e conduceva una vita sempre in movimento presso la fattoria dei nuovi proprietari. A distanza di 2 anni, l'animale conduce una vita normale e l'edema agli arti si è ridotto notevolmente di volume. Infine, non è stato necessario ricorrere ad ulteriori terapie per tenere sotto controllo il linfedema.

## DISCUSSIONE

Il linfedema congenito è stato descritto nell'uomo<sup>7</sup>, nel cane, nel bovino e più raramente nel gatto<sup>1,2</sup>. Nell'uomo una forma ereditaria e congenita di linfedema, legato al sesso femminile, è stata descritta come malattia di Milroys, a differenza della malattia di Meige che è





FIGURA 6 - Il cane venne bendato in modo contenitivo su un arto.



FIGURA 7 - Dopo la rimozione dei bendaggi l'edema rimase in remissione per alcune ore.

ereditaria, ma si manifesta durante la seconda decade della vita. Nel bovino, in particolare nella razza Ayrshire, è stato descritto dagli anni '40 il linfedema congenito dovuto ad un'alterazione che interessa principalmente i linfonodi periferici ed i vasi linfatici satelliti con trasmissione ereditaria di tipo autosomico recessivo<sup>1,2,3,4,5</sup>. Nel gatto Burmese e Siamese, così come nell'uomo, sono state descritte delle forme di fibroelastosi cardiaca familiare nella quale l'edema è localizzato al tessuto cardiaco con ispessimento dell'endocardio e ristagno di liquido linfatico nei capillari. I cuccioli non sopravvivono abitualmente oltre i tre mesi<sup>6</sup>.

La letteratura veterinaria, relativa al linfedema congenito nel cane, è rappresentata da segnalazioni sporadiche di singoli casi clinici o di piccoli gruppi d'animali ed una vera predisposizione razziale è difficile da definire. Sono stati segnalati casi di linfedema primario congenito nei Bulldog ed ereditario/congenito in una famiglia di Barboncini; inoltre è stata ipotizzata una possibile predisposizione razziale nel Labrador Retriever e nell'Old English Sheepdog<sup>1,4,5</sup>.

Nelle forme congenite ed ereditarie è spesso documentata una malformazione del sistema linfatico (aplasia, alterazioni valvolari, fibrosi linfonodale). L'accumulo di

linfa nei tessuti, essendo un fluido ricco in proteine, determina specialmente nel grasso sottocutaneo un aumento della pressione osmotica che favorisce l'ulteriore richiamo di fluidi negli spazi intercellulari. Prodotti di degradazione metabolica si accumulano determinando deposito di collagene e fibrosi. Sebbene il linfedema sia considerato reversibile nei primi stadi, l'edema cronico determina ispessimento permanente e fibrosi dei tessuti con ulcerazione e possibilità di infezioni profonde secondarie (cellulite)<sup>2,3,4</sup>.

L'uso della linfografia in pazienti affetti da linfedema ha permesso nell'uomo di meglio classificare il linfedema. Esistono due tipi di tecniche: la linfangiografia diretta, nella quale il mezzo di contrasto è iniettato o nel linfonodo (linfoadenografia) o in un vaso linfatico (linfangiografia); la linfangiografia indiretta<sup>8</sup>, in cui il mezzo di contrasto è iniettato negli spazi interstiziali dei tessuti ed è secondariamente drenato dal sistema linfatico. La realizzazione della linfangiografia è piuttosto indaginosa ed è resa complessa dalla scelta di un adeguato mezzo di contrasto. Se quest'ultimo ha base oleosa si distribuisce più lentamente, ma può essere irritante per i tessuti e ne è richiesta una forte quantità. Se il mezzo di contrasto ha invece una base acquosa può disperdersi troppo rapidamente e rendere difficile la documentazione radiografica<sup>2</sup>. Nel nostro caso l'esecuzione della sola linfangiografia indiretta non ha permesso di evidenziare alterazioni evidenti, probabilmente a causa della tecnica utilizzata ed in relazione anche alla precocità dell'indagine. Esiste una notevole variabilità dei risultati della linfografia nello stesso soggetto, in rapporto al periodo in cui è eseguita l'indagine ed alla gravità del linfedema. Nei soggetti con forme croniche l'aplasia dei linfatici è più facile da documentare, ma secondo alcuni autori può essere considerata legata a fenomeni di trombosi secondari<sup>2</sup>. La gravità del linfedema primario è variabile: i cuccioli gravemente malati non sopravvivono, ma sono stati descritti casi di risoluzione spontanea nei medesimi, nel caso in cui l'edema fosse localizzato solo agli arti pelvici.

Non esistono terapie con effetto curativo anche se sono stati segnalati trattamenti medici o chirurgici efficaci per il controllo della malattia. Diuretici, steroidi ed anticoagulanti sono stati utilizzati in alcuni casi, ma senza documentarne una reale efficacia<sup>3,4,5</sup>. Nel caso da noi descritto erano già stati impiegati diuretici e steroidi, senza alcun risultato clinico apprezzabile, prima della visita di consulto. I diuretici inoltre potrebbero determinare danni metabolici importanti se usati in modo protratto, in quanto riducendo inizialmente i liquidi intercellulari, favorirebbero l'iperosmolarità locale per aumento delle proteine locali con conseguente danno tessutale e fibrosi; sarebbero quindi sconsigliabili comunque nella terapia di mantenimento. L'uso sperimentale di Benzopironi in ratti affetti da linfedema indotto chirurgicamente è stato proposto negli anni '70. I Benzopironi comprendono un gruppo di farmaci che sembrano ridurre l'edema associato ad alto livello di proteine in casi sperimentali nel cane ed in caso di linfedema spontaneo nell'uomo. Le molecole comprese in questo gruppo sono: Cumarina, Rutoside, Diosmina e Rutina. Le dosi raccomandate nell'uomo sono di 440 mg/die per la Cumarina e 3 g/die per Diosmina, Rutoside e Rutina. Il loro meccanismo d'azione sem-

bra essere legato all'attivazione di macrofagi che promuovono la proteolisi. I frammenti di materiale proteico sarebbero successivamente riassorbiti nel circolo ematico.<sup>2</sup> L'uso di questi farmaci in casi di linfedema spontaneo nel cane non è mai stato investigato. Nel nostro caso di linfedema congenito l'uso quotidiano di rutina inizialmente sembrò svolgere un controllo dei sintomi clinici, ma questo risultato non fu convalidato dalle successive osservazioni. L'uso di Benzopironi per il trattamento del linfedema primario nel cane richiederebbe ulteriori studi controllati a fronte di placebo.

L'attività fisica sembra invece essere un elemento fondamentale per ridurre marcatamente i sintomi ed impedire l'aggravamento della malattia. Il trattamento conservativo del linfedema si basa sull'impiego di bendaggi compressivi e sull'uso d'antibiotici per prevenire la linfangite e la cellulite secondaria. Nel nostro caso la fasciatura compressiva (tipo Robert-Jones) consentiva di ridurre e controllare l'edema per alcune ore, ma era di difficile sopportazione per il cane e andava rimossa e ripetuta frequentemente, riducendone così la praticità d'impiego.<sup>2</sup>

La terapia chirurgica nell'uomo è abitualmente proposta nei casi in cui le precedenti misure terapeutiche si rivelino inefficaci. In questo caso sono proposte tecniche linfangioplastiche (shunt linfatico-venosi, anastomosi linfatiche superficiali e profonde) od escissionali. Nessuna di queste tecniche si rivela realmente efficace e nel cane sono documentate in letteratura solo tecniche escissionali.<sup>2</sup>

## Parole chiave

*Linfedema congenito, linfografia indiretta, Benzopironi, esercizio fisico.*

## Key words

*Congenital lymphedema, lymphography, Benzopyrone, physical activity.*

## Bibliografia

1. Fossum TW, Miller MW: Lymphedema: etiopathogenesis. J Vet Internal Medicine 1992; Vol. 6 (5): 2-11.
2. Fossum TW, King LA et al: Lymphedema: Clinical signs, diagnosis and treatment. J Vet Internal Medicine 1992; 6 (6): 312-319.
3. Leighton RI, Suter PF: Primary lymphedema of the hindlimb in the dog. J Am Vet Med Assoc 1979; 175: 369-374.
4. Griffin CE, MacCoy DM: Primary lymphedema: a case report and discussion. J Am Anim Hosp Assoc 1978; 14: 373-377.
5. Gill J, Lee R: Primary lymphedema in a dog: a case report. J Small Anim Pract 1982; 23: 13-17.
6. Ladds PW, Dennis SM, Leipold HW: Lethal congenital lymphedema in Bulldog pups. J Am Vet Med Assoc 1971; 159:81-86.
7. Jeanne A. Petrek, MD; Peter I. Pressman, MD; and Robert A. Smith, PhD: Lymphedema: Current Issues in Research and Management. CA A Cancer Journal for Clinicians 2000; 50:292-307.
8. Ettinger SJ, Feldman EC: Linfedema - Trattato di clinica medica veterinaria 2001; 120: 977-980.