

Miastenia grave acquisita e dermatite esfoliativa in un gatto con sospetto timoma

RIASSUNTO

Una miastenia grave acquisita e una massa nel mediastino craniale sono stati diagnosticati in un gatto europeo adulto con dispnea e debolezza generalizzata. Si è sospettata la presenza di un timoma sulla base della radiologia e dell'ecografia toracica e della biopsia della massa. Dopo un'iniziale remissione clinica con la terapia medica e prima della prevista timectomia, il gatto ha avuto una recidiva della sintomatologia con la comparsa anche di una dermatite esfoliativa ed è andato incontro a morte. La miastenia grave e la dermatite esfoliativa sono rare sindromi paraneoplastiche che si trovano talvolta associate al timoma.

INTRODUZIONE

La miastenia grave (MG) è un'alterazione della trasmissione neuromuscolare, di non frequente riscontro nel gatto, secondaria a carenza o difetto funzionale dei recettori nicotinici per l'acetilcolina delle giunzioni neuromuscolari. La MG può essere congenita o acquisita.^{1,2,3} La MG acquisita è il risultato di una reazione autoimmune contro la giunzione neuromuscolare che si può associare ad altre patologie autoimmuni e a patologie neoplastiche.

In questo articolo tratteremo il caso di un gatto con una massa mediastinica compatibile con un timoma, che ha sviluppato una sindrome paraneoplastica caratterizzata da MG e dermatite esfoliativa.

DESCRIZIONE DEL CASO CLINICO

Un gatto europeo, femmina sterilizzata, di 7 anni è stato visitato per la presenza da circa 2 settimane di dispnea, anoressia e debolezza.

Alla visita clinica il paziente presentava toni cardiaci attenuati, dispnea espiratoria, lieve ipotermia (37,6°C) e stato di nutrizione scadente (BCS 4/9). Alla visita neurologica si presentava in decubito sternale, raggiungeva la stazione con difficoltà e aveva un'andatura ipometrica con ventroflessione del collo e intolleranza all'esercizio (Figura 1). I riflessi flessori erano lievemente diminuiti nei quattro arti. Il restante esame neurologico era nella norma. Questi riscontri clinici erano indicativi di un problema neuromuscolare generalizzato. La diagnosi diffe-



FIGURA 1 - Foto del gatto durante il primo esame neurologico. Si evidenzia ventroflessione passiva del collo.

**Ezio Bianchi¹, Daniela Callegari¹,
Laura Cavicchioli², Sabrina Manfredi¹**

¹ Dipartimento di Scienze Medico-Veterinarie -
Università degli Studi di Parma

² Dipartimento di Biomedicina Comparata e Alimentazione
(BCA) - Università degli Studi di Padova

“Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 21/05/2012 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 24/12/2012”.



FIGURA 2 - (A-B) Esame radiografico del torace (DV e LLdx): si evidenzia struttura ben definita con radiopacità dei tessuti molli di 5 cm di diametro localizzata nel mediastino craniale sinistro con dislocazione dorsale e a destra della trachea toracica. Nella proiezione dorso-ventrale si evidenzia un'ulteriore neoformazione rotondeggiante di 4 cm circa di diametro meno radiopaca della precedente a stretto contatto o in continuità con essa. La silhouette cardiaca non è visibile. Si noti la presenza di gas nel lume dell'esofago cervicale, dello stomaco e del piccolo intestino indicativo di dispnea.

renziale ha incluso patologie infiammatorie o infettive (polineuriti, polimiositi, MG), patologie metaboliche (miopatia ipokaliemica) o neoplastiche (polineuropatia paraneoplastica).

L'esame emocromocitometrico e il profilo biochimico erano normali, il gatto è risultato inoltre negativo al test per FIV e FeLV. Alle radiografie del torace è stata rilevata una massa con radiopacità dei tessuti molli, localizzata nel mediastino craniale sinistro, e un'ulteriore neoformazione rotondeggiante meno radiopaca e più caudale della precedente (Figura 2). All'esame ecografico del torace la massa si è presentata iperecogena, disomogenea, con la presenza di numerose cavità anecogene (Figura 3). Le diagnosi differenziali di questa massa mediastinica con aspetto prettamente cistico sono state neoplasie quali il timoma e il linfoma, o neoformazioni non neoplastiche (granuloma, ascesso).

Il gatto è stato quindi anestetizzato per eseguire prelievi biotici eco guidati della massa mediastinica mediante tru-cut semiautomatico a 18 G, l'aspirazione del liquido cistico e uno studio neuro-elettrodiagnostico completo, comprensivo di elettromiografia (EMG), conduzione nervosa motoria (VCM) e sensitiva (VCS), stimolazione nervosa ripetitiva, onde F e Cord Dorsum. I test elettrodiagnostici hanno evidenziato un decremento marcato di ampiezza dei potenziali muscolari (CMAP) alla stimolazione nervosa ripetitiva (Figura 4). L'EMG e i test che valutano le fibre motorie (VCM e onde F) e quelle sensitive (VCS e potenziale Cord Dorsum) dei nervi periferici sono risultati nella norma. Il quadro elettrodiagnostico era quindi compatibile con MG. La diagnosi di MG acquisita è stata confermata dalla ricerca degli an-

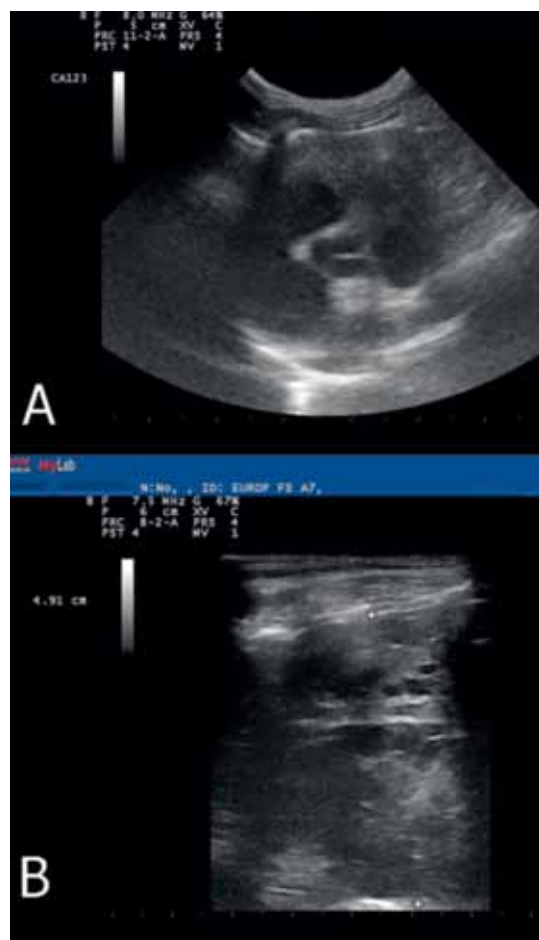


FIGURA 3 - (A) Immagine ecografica attraverso l'approccio intercostale: si evidenzia una massa disomogenea e prevalentemente iperecogena, caratterizzata dalla presenza di numerose cavità anecogene con rinforzo di parete posteriore. (B) Immagine ecografica della massa mediastinica con l'utilizzo della sonda lineare. Si noti l'aspetto cistico della lesione.

ticorpi sierici contro i recettori dell'acetilcolina (1,61 nmol/L; valore normale < 0,3 nmol/L). L'esame colturale per batteri e miceti del liquido cistico è risultato negativo per la crescita batterica. L'esame istologico ha evidenziato una popolazione prevalente di linfociti frammisti a occasionali plasmacellule ed elementi linfoidi immaturi; si è riscontrata inoltre un'ampia area necrotica con neutrofili degenerati e numerosi emosiderofagi periferici. Il quadro istologico non ha consentito l'emissione di una diagnosi di certezza, le possibili diagnosi differenziali sono state: timoma di tipo linfocitico prevalente, linfoma timico linfocitico e una forma iperplastica o neoplastica linfonodale (ad esempio linfoma linfocitico).

È stata programmata l'asportazione chirurgica della massa mediastinica, previo esame mediante Tomografia Computerizzata (TC) del torace, una volta raggiunta una buona stabilizzazione clinica. È stata iniziata una terapia con prednisolone (Medrol Vet®, Pfizer, Latina) 1 mg/kg ogni 12 ore per bocca, piridostigmina bromuro (Mestinon®, Valeant Pharmaceuticals, Milano) 0,27 mg/kg ogni 12 ore per bocca, enrofloxacin (Baytril®, Bayer, Milano) 6,7 mg/kg ogni 24 ore per bocca. Dopo un'iniziale riduzione della debolezza e la risoluzione della dispnea, ad una settimana dalla prima visita il gatto è andato incontro ad un nuovo peggioramento neurologico e respiratorio con comparsa inoltre di lesioni eritematose, esfoliative e crostose a livello di cute e giunzioni mucocutanee. Si è deciso quindi di posticipare la programmata indagine TC e la chirurgia. Nonostante l'incremento della dose della piridostigmina e la successiva sostituzione di questa con iniezioni intramuscolari di neostigmina il controllo della sintomatologia è rimasto insoddisfacente, e dopo circa un mese dalla prima visita, il gatto è stato ricoverato con una grave ipotermia, polso filiforme, dispnea, ulcerazioni e crostosità estese a carico di padiglioni auricolari, regione ascellare ed inguinale e giunzioni mucocutanee (Figura 5). Il paziente è andato incontro a morte per insufficienza respiratoria acuta; i proprietari non hanno acconsentito all'esecuzione della necropsia.

DISCUSSIONE

È definita sindrome paraneoplastica l'insieme di segni, sintomi e modificazioni morfologico-funzionali che un tumore può causare a distanza dalla sede di sviluppo primitivo o di sviluppo delle metastasi. Nel caso del gatto oggetto di questo articolo la sindrome paraneoplastica era caratterizzata da presenza di MG e dermatite esfoliativa. La MG acquisita è una patologia immunomediata della giunzione neuromuscolare caratterizzata dalla produzione di anticorpi contro i recettori nicotinici post-sinaptici dell'acetilcolina a livello di mu-

scolo striato. La MG acquisita colpisce solitamente gatti di più di 3 anni di età, con prevalenza maggiore nelle razze Abissina e Somala.^{1,2,3,4}

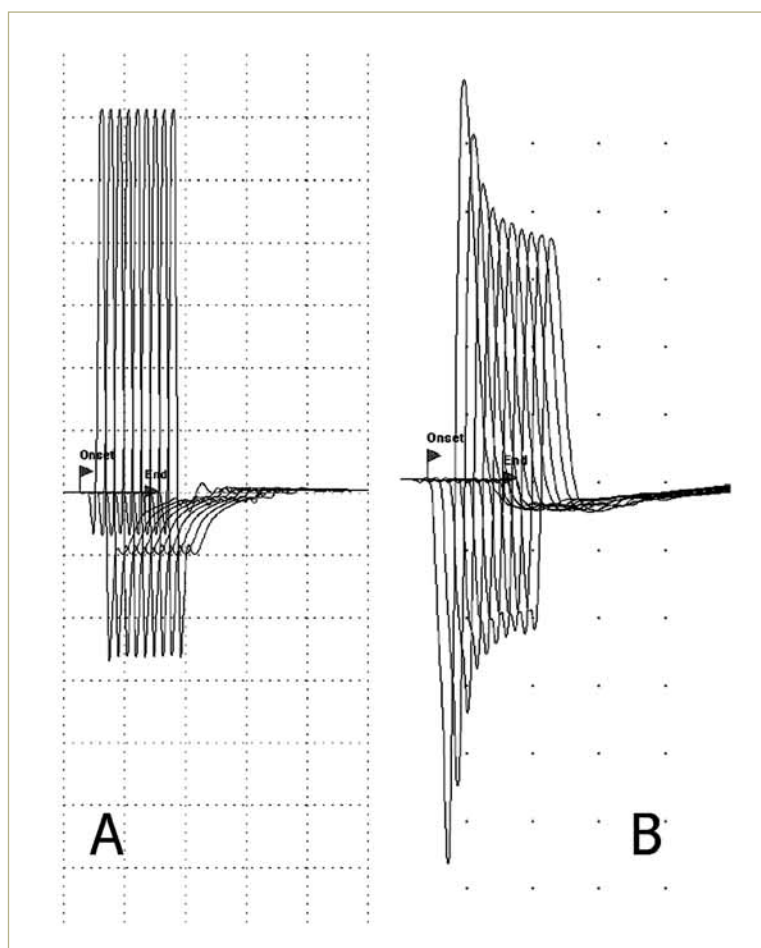


FIGURA 4 - Stimolazione nervosa ripetitiva del nervo tibiale destro. **A)** Tracciato in un gatto normale, decremento dell'ampiezza del potenziale muscolare (CMAP) dell'1% tra la quinta e la prima stimolazione. **B)** Tracciato nel gatto con miastenia grave acquisita, decremento dell'ampiezza del CMAP del 43% tra la quinta e la prima stimolazione. Frequenza di stimolazione 2 Hz; 2 mV/Div; 5 ms/Div.



FIGURA 5 - Lesioni eritematose, esfoliative e crostose a livello di padiglioni auricolari.

La patogenesi della MG acquisita non è ancora stata definita con precisione ma è stata dimostrata nel gatto un'elevata associazione (25%) con la presenza di masse mediastiniche, in particolare con il timoma.³ Si ipotizza che la reazione autoimmune sia innescata dall'espressione di epitopi antigenici simili a quelli dei recettori dell'acetilcolina da parte delle cellule del timoma o da un'alterazione nell'equilibrio tra linfociti *T helper* e *T suppressor*.³ Una forma acquisita di MG è stata riportata nel gatto anche in seguito alla somministrazione di metimazolo.¹

Si riconoscono 3 forme: una forma generalizzata, una focale che interessa solitamente i muscoli facciali, faringei e laringei, e una acuta fulminante.^{3,5} La forma generalizzata è la più comune e quella riscontrata nel gatto oggetto di questo lavoro.

Il test d'elezione nella diagnosi di MG acquisita è la dimostrazione di anticorpi sierici contro i recettori dell'acetilcolina mediante immunoprecipitazione radioimmunologica specie-specifica.¹ La stimolazione nervosa ripetitiva è un esame elettrodiagnostico che permette di valutare la trasmissione neuromuscolare, viene quindi utilizzato nella diagnosi di MG. Pur essendo inferiore per sensibilità e specificità rispetto alla ricerca degli anticorpi sierici specifici, la stimolazione ripetitiva può rappresentare un valido ausilio diagnostico nei casi di titoli anticorpali contro i recettori dell'acetilcolina dubbi o negativi.² Nei soggetti con MG, come nel nostro caso, l'ampiezza dei CMAP diminuisce di più del 10% nel corso di una serie di 10 stimoli successivi. Lo studio elettrodiagnostico completo eseguito nel nostro gatto ha inoltre permesso di escludere la presenza di polineuriti e miositi immunomediate, che a volte si associano alla MG acquisita. Un fattore limitante l'impiego dei test elettrodiagnostici in questi pazienti potenzialmente critici è la necessità di sottoporli ad anestesia generale.² Una diagnosi presuntiva di MG può basarsi sulla risposta alla somministrazione endovenosa di anticolinesterasici a rapida azione. Il test non è però specifico e può indurre la comparsa di crisi colinergiche.^{2,3}

La terapia della MG si basa sull'impiego di anticolinesterasici quali la piridostigmina bromuro per bocca o la neostigmina metilsolfato per via intramuscolare o sottocutanea.³ Spesso, in assenza di complicazioni secondarie quali la polmonite *ab ingestis* e il megaesofago, si associano farmaci glucocorticoidi a dosi immunosoppressive.³ La risposta parziale e transitoria del gatto oggetto di questo lavoro alla terapia farmacologica può essere stata causata da una dose insufficiente di anticolinesterasico. La dose ottimale di questi farmaci è infatti molto variabile, va adattata a ciascun paziente e spesso modificata nel tempo. In questo paziente, il raggiungimento di un controllo adeguato della sintomatologia sarebbe forse stato possibile solo con l'ospedalizzazione, che però venne rifiutata dai proprietari.

Nei gatti con MG acquisita, anche in assenza di sintomatologia respiratoria, è necessario eseguire indagini radiografiche per evidenziare l'eventuale presenza di timoma.^{6,7,8,9} L'esame ecografico è molto utile ai fini diagnostici, l'aspetto di una massa ad ecogenicità mista con la presenza di numerose piccole cavitazioni o lesioni cistiche più voluminose è fortemente suggestivo di un timoma.^{10,11} Fondamentale ai fini diagnostici è l'esame citologico o istologico della massa, ma, come nel nostro caso, può non essere sufficiente per emettere una diagnosi di certezza. Spesso questa si ottiene solo con l'istopatologia della neoformazione asportata.⁸ La dermatite esfoliativa è segnalata occasionalmente come reazione da farmaco, per malattie autoimmuni (pemfigo fogliaceo, lupus eritematoso sistemico), infettive o endocrine (iperadrenocorticism).¹² La dermatite esfoliativa è riportata raramente come sindrome paraneoplastica associata al timoma felino e ad altre neoplasie nell'uomo.^{12,13} Non è noto il meccanismo patogenetico alla base della dermatite esfoliativa come condizione paraneoplastica. Si sospetta un processo immunomediato indotto dal tumore.¹² In precedenza sono state segnalate MG e dermatite esfoliativa nello stesso gatto in associazione a timoma solo in un *case report*.⁴

La terapia per il timoma è chirurgica. La TC toracica pre-chirurgia permette di definire i rapporti tra la massa e le strutture circostanti e di ridurre la morbidità.^{14,15} Quando è possibile la resezione completa della massa la prognosi è favorevole.⁸ Secondo uno studio retrospettivo comunque anche le masse invasive, pur avendo elevata mortalità nell'immediato postoperatorio, in caso di sopravvivenza hanno una buona prognosi.¹⁵

Una possibile complicanza della timectomia può essere proprio la MG, che può rendersi clinicamente manifesta dopo la chirurgia.^{2,4,16} La resezione parziale del tumore può essere comunque indicata, anche alla luce della sua crescita lenta, in quanto permette di alleviare la sintomatologia clinica e di potenziare l'efficacia di un'eventuale chemioterapia e radioterapia.^{8,16}

Nel nostro caso, si è deciso di posticipare la chirurgia toracica sperando, una volta avuta una buona risposta al trattamento anticolinesterasico, di eseguire l'intervento su un soggetto clinicamente stabile. Alla luce dell'outcome e vista la risposta insoddisfacente alla terapia medica eseguita a casa e l'indisponibilità dei proprietari a far ospedalizzare il gatto, sarebbe stato preferibile eseguire comunque, ad una settimana dalla prima visita, la programmata TC e la chirurgia toracica, anche se questo avrebbe comportato un aumento dei rischi di mortalità perioperatoria. L'asportazione della massa o di parte di essa avrebbe infatti forse permesso una risoluzione o un miglior controllo delle sindromi paraneoplastiche.

La gestione di questi pazienti nei quali ad una neo-

plasia che ha serie ripercussioni sulla funzione respiratoria si associano forme paraneoplastiche con gravi manifestazioni sistemiche ad andamento difficilmente prevedibile può risultare molto problematica. È necessario un approccio clinico multidisciplinare e una compliance totale da parte del proprietario per il raggiungimento di un buon controllo di queste forme morbose complesse.

Parole chiave

Miastenia grave, timoma, dermatite esfoliativa, stimolazione nervosa ripetitiva, gatto.

■ Acquired myasthenia gravis and exfoliative dermatitis in a cat with suspect thymoma

Summary

Acquired myasthenia gravis and a cranial mediastinal mass were diagnosed in a domestic shorthair cat with dyspnea and generalized weakness. Based on thoracic radiographs and ultrasonography and biopsy of the mass a thymoma was suspected. After an initial clinical remission with medical therapy and before the scheduled thymectomy the cat had a recurrence of the clinical signs, developed exfoliative dermatitis and died. Myasthenia gravis and exfoliative dermatitis are uncommon paraneoplastic syndromes that are sometimes associated with thymoma.

Key words

Myasthenia gravis, thymoma, exfoliative dermatitis, repetitive nerve stimulation, cat.

BIBLIOGRAFIA

- Shelton GD, Ho M, Kass PH: Risk factors for acquired myasthenia gravis in cats: 105 cases (1986-1998). *J Am Vet Med Assoc* 216 (1):55-57, 2000.
- Shelton GD: Myasthenia gravis and disorders of neuromuscular transmission. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 32 (1):189-206, 2002.
- Dickinson PJ, LeCouteur RA: Feline neuromuscular disorders. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 34 (6):1307-1359, 2004.
- Singh A, Boston SE, Poma R: Thymoma-associated exfoliative dermatitis with post-thymectomy myasthenia gravis in a cat. *Can Vet J* 51 (7):757-760, 2010.
- Ducoté JM, Dewey CV, Coates JR: Clinical Forms of Acquired Myasthenia Gravis in Cats. *Compend Contin Educ Pract Vet* 21 (5):440-448, 1999.
- Day MJ: Review of thymic pathology in 30 cats and 36 dogs. *J Small Anim Pract* 38 (9):393-403, 1997.
- Malik R, Gabor L, Hunt GB, Church DB, et al: Benign cranial mediastinal lesions in three cats. *Aust Vet J* 75 (3):183-187, 1997.
- Withrow SJ: Thymoma. In: *Small Animal Clinical Oncology*. Ed SJ Withrow, EG MacEwen. Philadelphia. 3rd Ed. W.B. Saunders, 2001, pp 646-651.
- Scott-Moncrieff J.C., Cook J.R., Lantz G.C.: Acquired myasthenia gravis in a cat with thymoma. *J Am Vet Med Assoc* 196 (8): 1291-1293, 1990.
- Reichle JK, Wisner ER: Non-cardiac thoracic ultrasound in 75 feline and canine patients. *Vet Radiol Ultrasound* 41 (2):154-162, 2000.
- Mattoon JS, Nyland TG: Thorax. In: *Small Animal Diagnostic Ultrasound*. Ed TG Nyland, JS Mattoon. 2nd Ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 2002, pp 325-353.
- Turek M.M.: Cutaneous paraneoplastic syndromes in dogs and cats: a reviews of the literature. *Vet Dermatol* 14: 279-296, 2003.
- Rottemberg S., von Tscharner C., Roosje PJ.: Thymoma-associated Exfoliative Dermatitis in Cats. *Vet Pathol* 41: 429-433, 2004.
- Scherrer W.E., Kyles A.E., Samii V.F., et al.: Computed tomographic assessment of vascular invasion and resectability of mediastinal masses in dogs and a cat. *New Zeal Vet J*: 330-333, 2008.
- Zitz J.C., Birchard S.J., Couto G.C., et al.: Results of excision of thymoma in cats and dogs: 20 cases (1984-2005). *J Am Vet Med Assoc* 232 (8): 1186-1192, 2008.
- Gores BR, Berg J, Carpenter JL, Aronsohn MG: Surgical treatment of thymoma in cats: 12 cases (1987-1992). *J Am Vet Med Assoc* 204 (11):1782-1785, 1994.



AnmviOggi è il quotidiano on-line di informazione professionale dell'ANMVI.

Il primo e unico quotidiano di informazione professionale via internet che ogni giorno pubblica notizie sui maggiori fatti di interesse per la Professione Veterinaria.

AnmviOggi viene inviato gratuitamente agli iscritti delle liste telematiche dell'Anmvi, a chi ne fa richiesta ed è disponibile sul sito www.anmvioggi.it



Vet Journal pubblica notizie e reportage di tutti i più importanti eventi nazionali ed internazionali e fornisce una informazione scientifica rigorosa sul mondo della medicina veterinaria e delle bioscienze in generale. Fornisce dal 2004 un servizio di traduzione in italiano degli abstract dei più importanti lavori della letteratura scientifica internazionale.

La newsletter di Vet Journal viene inviata gratuitamente agli iscritti delle liste telematiche dell'ANMVI, a chi ne fa richiesta il lunedì, il mercoledì e il venerdì ed è disponibile sul sito www.evsrl.it/vet.journal/

Chi non li ricevesse ed è interessato ne può far richiesta per e-mail alle redazioni: anmvioggi@anmvi.it - efebbo@scivac.it