

# Necrosi cutanea ed epatica in un coniglio domestico: un caso sospetto di reazione avversa a farmaco

## RIASSUNTO

Il presente lavoro descrive un caso di necrosi cutanea ed epatica in un coniglio, verosimilmente associata alla somministrazione di farmaci. In un coniglio maschio di 2 anni con costipazione intestinale è stata intrapresa una terapia sottocutanea a base di terapia fluida con Ringer lattato, meloxicam e metoclopramide. Cinque giorni dopo il coniglio è morto, dopo aver presentato edema sottocutaneo e lesioni cutanee bollosonecrotiche, caratterizzate da necrosi epidermica, foruncolosi, vasculite, dermatite eterofilica. Nel fegato sono state osservate lesioni biancastre multifocali, caratterizzate da atrofia e necrosi coagulativa acuta primariamente centrolobulare. Tali lesioni, unitamente al momento dell'insorgenza dei segni clinici, sono risultate fortemente indicative di una reazione avversa a farmaco (ADR). Tra i farmaci somministrati il meloxicam, farmaco antinfiammatorio non-steroido, è comunemente utilizzato per il controllo del dolore nel coniglio. Anche se non è mai stato finora associato ad ADR nel coniglio, è stato recentemente associato a manifestazioni cutanee ed epatiche nel cane.

## INTRODUZIONE

In medicina veterinaria la reazione avversa a farmaco (*adverse drug reaction*, ADR) è stata descritta in associazione alla somministrazione di diversi tipi di farmaci.<sup>1</sup> Tuttavia, ciò che rende difficile effettuare una diagnosi definitiva di ADR è l'impossibilità di confermare il farmaco sospettato attraverso una seconda esposizione allo stesso e l'osservazione della ricomparsa della sintomatologia, che rappresenta il test di elezione. Anche le lesioni che si possono osservare in corso di ADR non sono in alcun modo patognomoniche. Nella cute, in particolare, i *pattern* istologici associati all'ADR possono mimare virtualmente ogni dermatosi.<sup>1,2</sup> Per giungere alla diagnosi, in caso di sospetta ADR, è necessario escludere altre patologie che potrebbero causare sintomatologia e lesioni simili, considerare attentamente la tempistica dell'insorgenza dei segni clinici e delle lesioni in relazione alla somministrazione di farmaci, e valutare - idealmente - l'eventuale ricomparsa dei segni in seguito ad una seconda esposizione allo stesso farmaco.<sup>3,4</sup> Proprio a causa di tali difficoltà sono state create delle tabelle atte a predire la probabilità dell'associazione tra le lesioni e la somministrazione di un determinato farmaco<sup>5</sup> ("Naranjo Adverse Drug Reactions Probability Scale") o ad assegnare un punteggio ("drug score") al farmaco sospettato.<sup>6</sup> Tuttavia, tali metodi forniscono esclusivamente un'indicazione, e sono stati anche giudicati privi di validità.<sup>7</sup>

Il presente lavoro descrive un caso di necrosi cutanea ed epatica in un coniglio domestico, caratterizzato da rapida insorgenza in seguito alla somministrazione di alcuni farmaci che vengono presi in considerazione come possibili sostanze causa, in relazione anche a quanto riportato in letteratura.

## CASO CLINICO

Un coniglio maschio di due anni di età, di 1,3 kg di peso, è stato portato in visita in quanto da due giorni presentava segni di costipazione intestinale. Alla visita il soggetto presentava una frequenza cardiaca di 180 battiti per minuto, frequenza respiratoria di 80 atti per minuto, temperatura rettale di 37,8°C. Le mucose apparivano rosate, il tempo di riempimento capillare misurato sulla mucosa del diastema era inferiore a 2 secondi. L'addome si presentava palpabile, stomaco e intestino risultavano moderatamente distesi. Sulla base della sintomatologia clinica si sospettava una stasi gastroenterica. Venivano proposti un esame radiografico dell'addome e indagini ematobiochimiche.

**L. Bongiovanni\***, **P. Selleri\*\***, **L. Della Salda\***

\*Dipartimento di Scienze Biomediche Comparete, Facoltà di Medicina Veterinaria, Università degli Studi di Teramo, piazza Aldo Moro 45, 64100 Teramo (Italy)

\*\*Clinica per Animali Esotici - Centro Veterinario Specialistico, via Sandro Giovannini 53, 00137 Roma (Italy)

Il presente lavoro è stato presentato come poster al IX Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Patologia Veterinaria (AIPVet), Perugia, 25-26 Maggio 2012.

"Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 26/11/12 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 30/04/13".

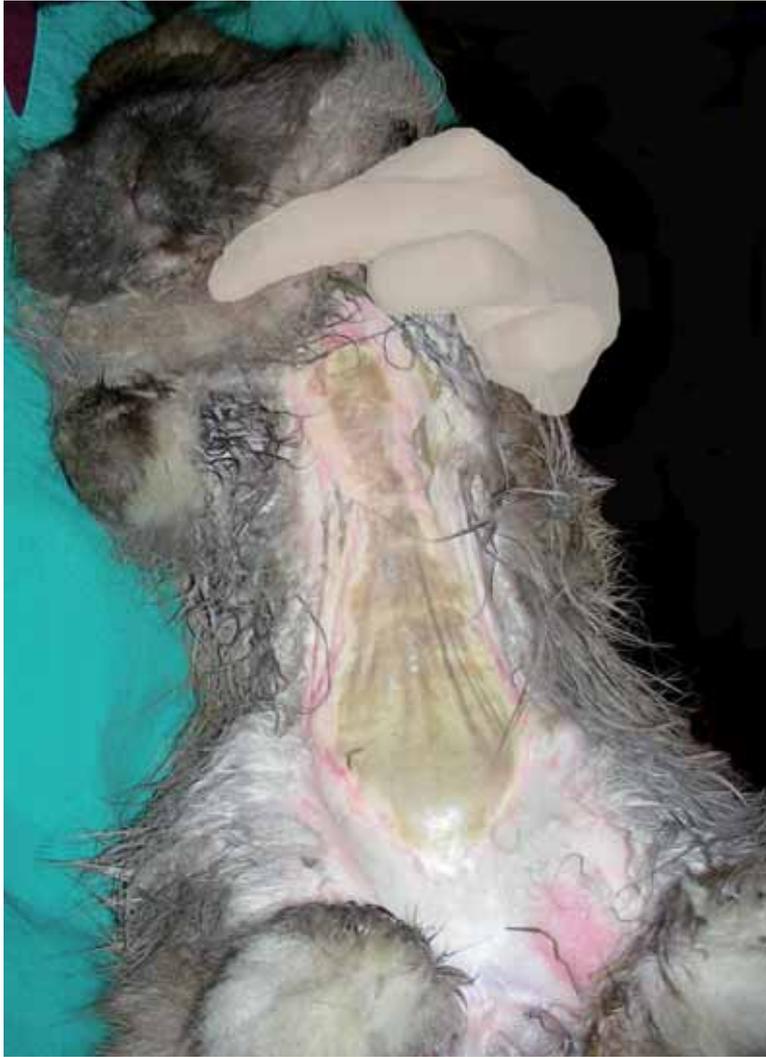


FIGURA 1 - Cute. Estesa lesione necrotica cutanea a carico della regione addominale e edema sottocutaneo diffuso.

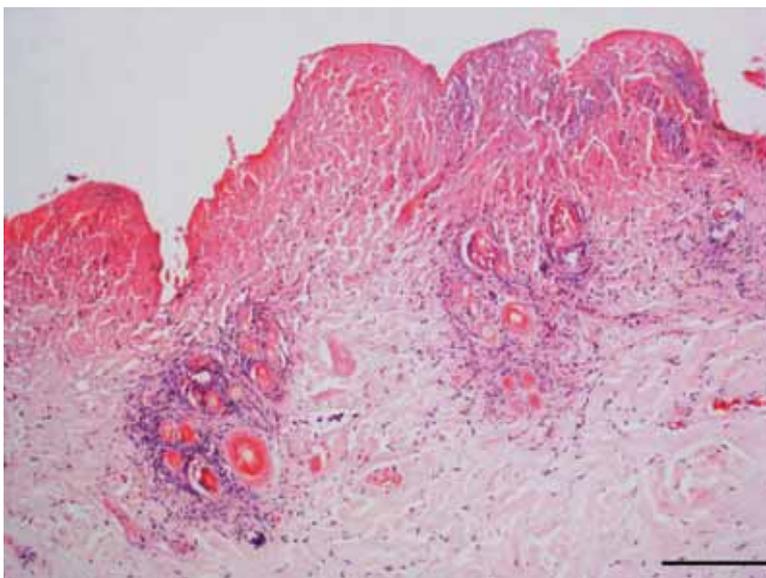


FIGURA 2 - Cute. Dermatite necrotizzante con perdita dell'epidermide, detriti cellulari, infiltrazione di neutrofilici e linfociti associata a follicolite murale necrotizzante e edema diffuso. (H&E. Bar = 200 µm).

che ma il proprietario rifiutava approfondimenti diagnostici in quel momento. Il paziente è stato quindi trattato con metoclopramide (0,5 mg/kg due volte al giorno, per via sottocutanea) ed è stato intrapreso un trattamento sintomatico a base di fluidoterapia sottocutanea con Ringer lattato (20 ml/kg ogni 12 ore) e meloxicam (0,3 mg/kg ogni 24 ore, per via sottocutanea). L'animale è stato poi tenuto in casa, lontano da altri animali, da fonti di calore o tossici. Alla visita di controllo, 2 giorni dopo, la costipazione si era risolta, ma il coniglio presentava edema sottocutaneo diffuso, che secondo quanto riferito dal proprietario era presente già la sera precedente, e appariva localizzato nella regione addominale e nella porzione dorsale di entrambe le zampe posteriori. L'edema sottocutaneo è rapidamente evoluto in una estesa lesione cutanea bollosa e necrotizzante (Figura 1).

Si eseguivano analisi biochimiche (ALB, ALP, ALT, AMY, TBIL, BUN, Ca, FOS, CRE, GLU, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, TP, GLOB) mediante VetScan VS 2 (Abaxis inc, Union City, CA) ed emogramma (WBC, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, PLT, MPV, RDW, LYM, MON, GRA) mediante VetABC (ABX diagnostics, France). I parametri misurati erano all'interno dei range di normalità, ad eccezione di una lieve ipoalbuminemia (1,8 g/dL, range normalità 2,5-5 g/dL)<sup>8</sup>. Cinque giorni dopo la prima visita il coniglio è morto ed è stato eseguito un esame necroscopico.

Alla necroscopia, si osservavano aree multifocali pallide, biancastre a carico del fegato, mentre tutti gli altri organi apparivano macroscopicamente normali. Sono stati effettuati dei campionamenti di tessuto sia dagli organi sede di lesioni (cute, fegato), che da altri organi. I campioni sono stati fissati in formalina, inclusi in paraffina, tagliati in sezioni di 4-5 µm di spessore, colorati in ematossilina-eosina e osservati al microscopio. All'esame istologico, la cute mostrava un'estesa area di necrosi, caratterizzata da perdita dell'epidermide, al posto della quale erano presenti detriti cellulari misti ad eterofili e linfociti (Figura 2). Nel derma sottostante si osservava una severa follicolite murale multifocale, necrotizzante, che sfociava talvolta in una severa foruncolosi (caratterizzata da peli liberi circondati da linfociti, eterofili, detriti cellulari e materiale necrotico), associate a grave edema interstiziale (Figura 2). Tali lesioni erano accompagnate da alterazioni a carico delle pareti vasali, prevalentemente venule post-capillari, caratterizzate da rigonfiamento delle cellule endoteliali e necrosi fibrinoide segmentale, e dalla presenza di un infiltrato linfocitario nell'area perivascolare. Nella cute circostante, l'epidermide mostrava ipercheratosi paracheratosica, multifocale esocitosi di granulociti eterofili, la presenza di vescicole intracorneali ripiene di detriti cellulari e pochi eterofili, e moderata degenerazione vacuo-

lare dei cheratinociti dello strato basale. Nel derma superficiale si osservava edema interstiziale da moderato a grave, accompagnato da una moderata infiltrazione di granulociti eterofili e pochi linfociti. I follicoli piliferi apparivano atrofici con una moderata esocitosi eterofila. Il parenchima epatico mostrava aspetti di necrosi coagulativa, da multifocale a coalescente, con una distribuzione prevalentemente centrolobulare (Figura 3), associata ad ectasia dei sinusoidi, atrofia degli epatociti, diffusa iperemia e lieve infiltrazione periportale di linfociti e pochi istiociti.

A carico del piccolo intestino si osservava un'infiltrazione linfoplasmacellulare multifocale a carico della lamina propria; mentre gli altri organi non presentavano alcuna alterazione dal punto di vista istologico.

## DISCUSSIONE

Le alterazioni osservate nel caso descritto, la necrosi epatica centrolobulare e le lesioni cutanee, dove la lesione principale appare essere una vasculite paucicellulare, accompagnata da lesioni secondarie, quali dermatite e follicolite necrotizzante, sono compatibili con una reazione avversa a farmaco. Tuttavia, come già sottolineato nell'introduzione, l'ADR può presentarsi con un'ampia varietà di sintomi e lesioni, potendo assumere a livello cutaneo l'aspetto di qualsiasi dermatosi,<sup>1,2</sup> e ciò rende difficile riuscire a confermare la diagnosi. Per prima cosa sono state prese in considerazione possibili diagnosi differenziali delle varie lesioni osservate. Nonostante l'edema sottocutaneo possa risultare come conseguenza di una terapia fluida sottocutanea, la rapida insorgenza di lesioni prima bollose e poi necrotiche a carico della cute sovrastante hanno fortemente suggerito la presenza di un danno vascolare sottostante. La vasculite cutanea riconosce un'etiologia multifattoriale, anche se il meccanismo patogenetico alla base non è ancora del tutto conosciuto. Si pensa che tutti e 4 i tipi di reazione d'ipersensibilità possano essere coinvolti, ma nella maggior parte dei casi risulta essere una patologia da immunocomplessi.<sup>3</sup>

La vasculite cutanea può essere associata oltre che ad una ADR,<sup>9,10</sup> che ne rappresenta uno dei principali fattori precipitanti, anche a cause fisiche (associata ad ustione) e cause infettive (vasculite settica).<sup>9</sup> Nel presente caso, la prima è stata esclusa dal momento che il paziente nel tempo intercorso tra l'inizio della somministrazione dei farmaci e l'insorgenza delle lesioni cutanee, è stato tenuto in casa sotto costante osservazione del proprietario, senza alcun possibile contatto con fonti di calore o sostanze chimiche. Inoltre, l'assenza di una malattia sistemica, senza rialzo febbrile o alterazioni dei parametri ematobiochimici ed

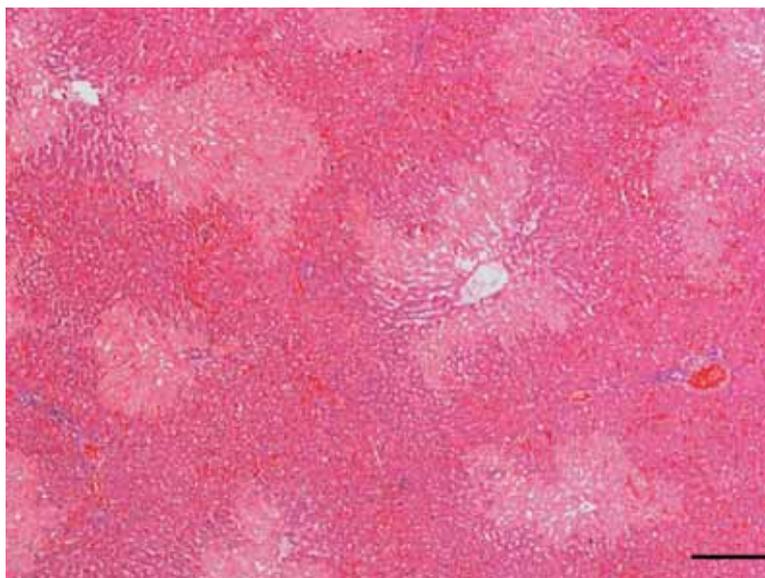


FIGURA 3 - Fegato. Necrosi coagulativa da multifocale a coalescente, con una prevalente distribuzione centrolobulare. (H&E. Bar = 400 µm).

in mancanza di un quadro necroscopico riferibile ad infezione sistemica, ha permesso di escludere una vasculite settica.

Un altro fattore importante nella valutazione del presente caso, che depone per una reazione avversa, è rappresentato dalla concomitante presenza di necrosi epatica multifocale. La particolare distribuzione centrolobulare delle lesioni necrotiche epatiche, per di più, riflette l'azione diretta di tossine che necessitano di bioattivazione,<sup>11</sup> ed è quindi fortemente suggestiva di ADR. In medicina umana, numerosi farmaci possono causare un danno epatico acuto, e la necrosi epatocellulare è stata spesso associata alla somministrazione di farmaci anti-infiammatori non-steroidi (FANS) inibitori di COX-2, tra cui il meloxicam.<sup>12</sup>

Nel caso descritto, l'associazione delle lesioni cutanee ed epatiche, il carattere necrotizzante delle lesioni, l'insorgenza acuta e la loro severità, e soprattutto la tempistica degli eventi (comparsa dei sintomi 24-72 ore dopo la somministrazione dei farmaci sospetti) sono tutti parametri importanti, suggestivi di reazione avversa a farmaco. In particolare, il soggetto è stato trattato con meloxicam e metoclopramide, ai quali sia il "drug score"<sup>6</sup> che la scala per la probabilità<sup>5</sup> assegnano un punteggio di "suggestivo" e "possibile", rispettivamente. Il meloxicam è un FANS indicato e comunemente utilizzato per il controllo del dolore nel coniglio<sup>13</sup> e, per nostra conoscenza, non è mai stato associato a ADR in tale specie; mentre il metoclopramide è un farmaco di uso comune come agente antiemetico e gastrocinetico, anch'esso mai associato a ADR nel coniglio.

Tuttavia, ampliando la consultazione della letteratura ad altre specie domestiche, si evince che nel cane, sia la vasculite cutanea che la necrosi epati-

ca sono stati associati alla somministrazione di meloxicam. Il primo caso è rappresentato da un soggetto in cui la somministrazione di tale farmaco è stata correlata (sospettata) ad una dermatite ulcerativa multifocale con vasculite neutrofilica, emorragie ed edema, associata a manifestazioni oculari (congiuntivite, cheratite e opacità corneale).<sup>14</sup> L'altro caso riporta di un cane morto dopo aver sviluppato necrosi epatocellulare acuta dopo somministrazione alternata di carprofene e meloxicam, entrambi FANS inibitori principalmente di COX-2.<sup>15</sup>

Non sono invece presenti in letteratura, per nostra conoscenza, casi di reazione avversa né cutanea né epatica negli animali domestici associati alla somministrazione di metoclopramide. Tuttavia, una reazione idiosincrasica nei confronti di tale farmaco non può essere esclusa.

Il caso descritto sembra quindi essere suggestivo di una reazione avversa a farmaco, cutanea ed epatica, dove il FANS meloxicam sembrerebbe il farmaco con maggiore probabilità responsabile. Purtroppo non è stato possibile giungere ad una diagnosi definitiva di ADR, che viene comunque raggiunta solo in rari casi, dal momento che l'identificazione del farmaco responsabile risulta difficile e il solo test realizzabile in medicina veterinaria è la riesposizione al farmaco sospetto, un test sicuramente di difficile realizzazione.<sup>3,16,17</sup>

**Parole chiave**

*Reazione avversa a farmaco; cute; fegato; coniglio.*

**Cutaneous and hepatic necrosis in a pet rabbit: a case of suspected adverse drug reaction**

**Summary**

The present report describes a case of cutaneous and hepatic necrosis likely related to drug administration in a rabbit. A 2 year-old male rabbit with intestinal constipation was examined. Symptomatic treatment was initiated, consisted of subcutaneous fluid with Ringer's Lactate, meloxicam and metoclopramide. Five days later, after the development of subcutaneous oedema and bullous-necrotic skin lesion on the abdomen, the rabbit died. On necropsy, hepatic multifocal white foci were observed. Histopathologically, skin showed full thickness epidermal necrosis, necrotizing destructive mural folliculitis, dermal eosinophilic infiltrate, cell poor vasculitis, whereas liver exhibited multifocal atrophy and centrilobular and acute coagulative necrosis. Pathological findings, together with the time of the onset of clinical signs, were strongly suggestive of adverse drug reaction (ADR). Meloxicam, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, commonly used for the control of the pain in rabbits, has never been associated with ADR in this specie, but recently reported most probably associated with cutaneous and hepatic manifestation in a dog.

**Key words**

*Adverse drug reaction; skin; liver; rabbit.*

**BIBLIOGRAFIA**

1. Stalker MJ, Hayes MA. Liver and biliary system. In: Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals. Ed. M Grant Maxie. Fifth Ed. Edinburg: Saunders Elsevier, Vol.2, 2007, pp. 366-367.
2. Hernández-Salazar A, Rosales SP, Rangel-Frausto S, et al. Epidemiology of adverse cutaneous drug reactions. A prospective study in hospitalized patients. Archives of Medical Research. 37: 899-902, 2006.
3. Ginn PE, Mansell JEK, Rakich PM. Skin and appendages. In: Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals. Ed. M Grant Maxie. 5th Ed. Edinburg: Saunders Elsevier, 2007, Vol. I, pp. 655.
4. Mason KV. Cutaneous drug eruptions. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. 20:1633-1653, 1990.
5. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM. Et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 30:239-245, 1981.
6. Mauldin EA, Palmeiro BS, Goldschmidt MH. et al. Comparison of clinical history and dermatologic findings in 29 dogs with severe eosinophilic dermatitis: a retrospective analysis. Veterinary Dermatology. 17:338-347, 2006.
7. Garcia-Cortés M, Lucena MI, Pachkoria K, et al. Evaluation of the Naranjo Adverse Drug Reactions Probability Scale in causality assessment of drug-induced liver injury. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 27:780-789, 2008.
8. Fiorello CV, Divers SJ. Rabbits. In: Exotic animal formulary. 4th ed. Carpenter JW Ed, 2012, Pp 517-559.
9. Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, et al. Vascular diseases of the dermis. In: Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, Affolter VK. Skin diseases of the dog and cat. 2nd Ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2005, pp. 238-260.
10. Scott, DW, Miller WH, Griffin CE. Immune-mediated disorders. In: Scott, DW, Miller WH, Griffin CE. Muller & Hirk's small animal dermatology. 6th Ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 2001, pp. 720-9.
11. Cullen JM. Liver, biliary system, and exocrine pancreas. In: McGavin MD, Zachary JF. Pathologic Basis of Veterinary Disease. 4th Ed. St. Luis, Missouri: Mosby Elsevier, 2007, pp. 403-406.
12. Lacroix I, Lapeyre-Mestre M, Bagheri H, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced liver injury: a case-control study in primary care. Fundamental & Clinical Pharmacology. 18: 201-6, 2004.
13. Turner PV, Chen HC, Taylor WM. Pharmacokinetics of meloxicam in rabbits after single and repeat oral dosing. Comparative Medicine. 56(1):63-7, 2006.
14. Niza MMRE, Félix N, Vilela CL, et al. Cutaneous and ocular adverse reactions in a dog following meloxicam administration. Veterinary Dermatology. 18-81: 45-49, 2007.
15. Nakagawa K, Yamagami T, Takemura N. Hepatocellular toxicosis associated with the alternate administration of carprofen and meloxicam in a siberian husky. Journal of Veterinary Medical Science. 67(10):1051-3, 2005.
16. Maddison J. Adverse drug reactions. In: Ettinger SJ, Feldman, EC eds. Textbook of Veterinary Internal Medicine, 5th Ed. Philadelphia, PA: W. B. Saunders, 2000, pp. 320-5.
17. Mellor PJ, Roulois AJA, Day MJ et al. Neutrophilic dermatitis and immune-mediated haematological disorders in a dog: suspected adverse reaction to carprofen. Journal of Small Animal Practice. 46: 237-42, 2005.