

# Pannicolite e miosite granulomatosa sterile idiopatica in un cane con concomitante Leishmaniosi oculare localizzata

## RIASSUNTO

Un Bassotto veniva sottoposto a terapia immunosoppressiva corticosteroidea inizialmente per sialoadenite granulomatosa bilaterale aspecifica, poi per pannicolite granulomatosa sterile, infine per miositi granulomatose sterili fino alla decisione di mantenere un dosaggio minimo efficace di metilprednisolone. Nel periodo di osservazione il cane presentava leucopenia e linfocitopenia. Il mantenimento di corticosteroidi alla dose minima efficace permetteva di mantenere la malattia in remissione. Durante la terapia il paziente sviluppava una forma di Leishmaniosi in sede oculare responsiva al trattamento eziologico.

Un Bassotto Tedesco, maschio intero, di 6 anni veniva riferito per la presenza da 3 mesi di due masse in regione retro-mandibolare con diagnosi istologica di sialoadenite granulomatosa. Il cane aveva appena terminato una terapia antinfiammatoria con carprofen senza alcun miglioramento.

All'esame fisico venivano riscontrate due lesioni retromandibolari, simmetriche, rotondeggianti, dure, indolenti, non adese ai tessuti circostanti e con superficie irregolare. L'esame ecografico evidenziava aumento di volume bilaterale (1,9 x 1,7 cm) delle ghiandole salivari mandibolari compatibile con sialoadenite non ostruttiva (Figura 1). Citologicamente si osservavano cellule epiteliali ghiandolari normoconformate, linfociti, alcuni macrofagi e rari neutrofili non degenerati, quadro compatibile con sialoadenite linfocitica. L'emogramma rilevava lieve leucopenia linfocitopenica. Il profilo biochimico era nella norma e l'esame sierologico IFAT negativo per *Leishmania*. La diagnosi conclusiva era di sialoadenite cronica aspecifica per la quale veniva impostata una terapia immunosoppressiva con metilprednisolone (Tabella 1).

Dopo un periodo di remissione completa il cane veniva ripresentato per la comparsa di noduli sulla cute. Si evidenziavano cinque lesioni nodulari, non dolenti né pruriginose, di dimensioni dai 2 ai 5 cm, so-de, a superficie liscia, sottocutanee, adese ai piani sottostanti, due sulla faccia mediale della coscia destra, una sulla parete costale sinistra

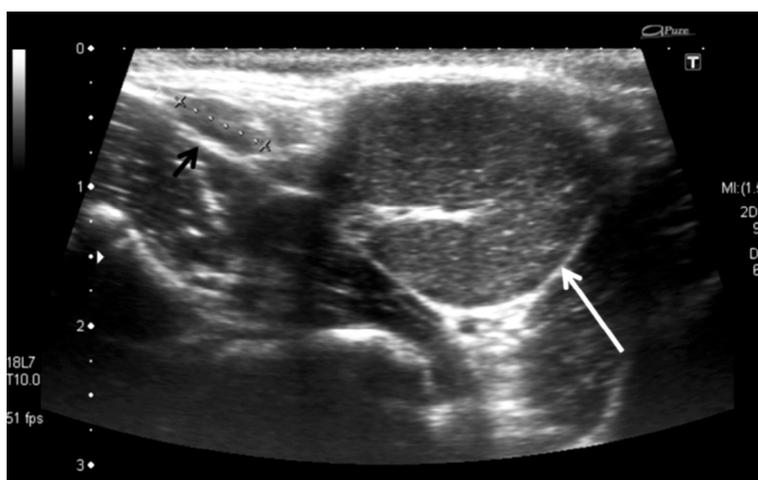


FIGURA 1 - Sialoadenite non ostruttiva. Si nota l'aumento di volume ad ecogenicità ridotta ed ecostruttura rispettata della ghiandola salivare mandibolare (freccia bianca); cranialmente si osserva il linfonodo mandibolare ipsilaterale euplastico (freccia nera).

**A. Pierini<sup>1</sup>, F. Abramo<sup>2</sup>, G. Barsotti<sup>1</sup>,  
T. Mannucci<sup>1</sup>, V. Marchetti<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Veterinarie, Università di Pisa,  
Via Livornese (lato monte) - 56122 San Piero a Grado, Pisa

<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze Veterinarie, Università di Pisa,  
Viale delle Piagge, 2 - 56124 Pisa

“Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 17/12/2013 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 03/03/2014”.

Lavoro in parte presentato come poster a “ECVO Congress”, Trieste, Italia, 24-27 maggio 2012.

**TABELLA I**  
Dati clinici, patologici e terapie nel periodo di osservazione del cane

| Tempo giorni | Sintomi                                                                           | Leucociti<br>IR: 6000-17000<br>cell/μL | Linfociti<br>IR: 700-5100<br>cell/μL | Neutrofili<br>IR: 3690-11900<br>cell/μL | CRP IR:<br>0,00-0,30<br>mg/dL | Terapia in corso                                                                        | Terapia prescritta                                                                                         |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0            | Sialoadenite                                                                      | 5700                                   | 630                                  | 4100                                    | NR                            | Nessuna                                                                                 | Metilprednisolone*                                                                                         |
| 90           | Nessuno                                                                           | 5700                                   | 630                                  | 3990                                    | NR                            | Nessuna                                                                                 |                                                                                                            |
| 140          | 5 noduli<br>sottocutanei/muscolari                                                | 3200                                   | 350                                  | 2660                                    | 0,77                          | Nessuna                                                                                 | Metilprednisolone*                                                                                         |
| 190          | Nodulo congiuntivale<br>3° palpebra bilaterale<br>+ remissione parziale<br>noduli | 4500                                   | 520                                  | 3720                                    | 0,01                          | Metilprednisolone<br>scalare                                                            | Antimoniato di<br>N-metilglucamina‡/<br>allopurinolo† + scalare<br>metilprednisolone<br>fino a sospensione |
| 201          | Nessuno                                                                           | 4500                                   | 180                                  | 3740                                    | NR                            | Antimoniato di<br>N-metilglucamina‡/<br>allopurinolo† +<br>metilprednisolone<br>scalare | Antimoniato di<br>N-metilglucamina‡/<br>allopurinolo† + scalare<br>metilprednisolone<br>fino a sospensione |
| 225          | Nessuno                                                                           | 4700                                   | 470                                  | 3710                                    | NR                            | Allopurinolo†                                                                           | Mantenere terapia                                                                                          |
| 264          | 2 noduli muscolari                                                                | 5400                                   | 220                                  | 4640                                    | NR                            | Allopurinolo†                                                                           | Metilprednisolone*                                                                                         |
| 342          | Nessuno                                                                           | 4500                                   | 180                                  | 3870                                    | NR                            | Metilprednisolone<br>scalare + allopurinolo†                                            | Sospensione<br>metilprednisolone                                                                           |
| 454          | Nodulo<br>sottocutaneo/muscolare<br>perineale                                     | 5800                                   | 740                                  | 3730                                    | 0,01                          | Nessuna                                                                                 | Metilprednisolone*<br>fino a<br>mantenere MDE <sup>≈</sup>                                                 |
| 566          | Nessuno                                                                           | 5100                                   | 810                                  | 3920                                    | NR                            | Metilprednisolone MDE <sup>≈</sup>                                                      | Mantenere terapia                                                                                          |
| 1337         | Nessuno                                                                           | NR                                     | NR                                   | NR                                      | NR                            | Metilprednisolone MDE <sup>≈</sup>                                                      | Mantenere terapia                                                                                          |

IR: intervallo di riferimento.

CRP: proteina c-reattiva.

NR: non riportato.

\* Metilprednisolone (Medrol®; Pfizer Italia Srl, Latina) alla dose di 1 mg/kg ogni 12 ore per 10 giorni, poi 0,5 mg/kg ogni 12 ore per 10 giorni, poi 0,5 mg/kg ogni 24 ore per 10 giorni, poi 0,5 mg/kg a giorni alterni per 10 giorni.

‡ Antimoniato di N-metilglucamina (Glucantime®; Merial, Assago, Milano) alla dose di 50 mg/kg ogni 12 ore per 28 giorni.

† Allopurinolo (Zyloric®; Teofarma srl, Pavia) alla dose di 10 mg/kg ogni 12 ore per 6 mesi.

≈ MDE (minima dose efficace) = 0,5 mg/kg ogni 3 giorni.

e due sulla spalla destra. L'emogramma ed il profilo biochimico mostravano peggioramento della leucopenia con linfocitopenia e neutropenia ed aumento della proteina C reattiva (CRP). All'ecografia tutte le lesioni erano sottocutanee e intramuscolari, a margini netti, ipoecogene ed ecostruttura omogenea. Veniva quindi eseguita una biopsia chirurgica su due lesioni. Entrambi i campioni erano rappresentativi di piccole porzioni di tessuto sottocutaneo e muscolo scheletrico infiltrati diffusamente da istiociti, linfociti sia maturi sia in forma blastica, granulociti neutrofili e plasmacellule. L'immunoistochimica con anticorpi anti-CD3 e CD20 evidenziava una popolazione linfocitaria costituita dal 50% di linfociti T e il 5% di linfociti B. Le colorazioni PAS e ZN per miceti e micobatteri, così come gli esami di PCR per *Leishmania* e *Mycobacterium* su tessuto incluso in paraffina, davano esito negativo. Anche la PCR per *Leishmania* su linfonodo, midollo osseo e congiuntiva era negativa. Veniva formulata una diagnosi di pannicolite granulomatosa sterile e

reimpostata con successo terapia immunosoppressiva (Tabella I).

A 190 giorni dalla prima visita insorgevano problemi oculari. La visita oftalmologica segnalava edema e procidenza bilaterale della terza palpebra. All'esame biomicroscopico si osservava una massa congiuntivale solida della faccia bulbare bilaterale e i globi oculari presentavano shift laterale (Figura 2). Gli esami ematici rilevavano leucopenia persistente, sieroelettroforesi e CRP nella norma e sieronegatività all'IFAT per *Leishmania*. Mediante esame ecografico oculare e orbitale si individuava bilateralmente sulla terza palpebra una lesione nodulare, capsulata, di circa 0,8 cm, con ecostruttura omogenea e iperecogena. All'esame istopatologico la mucosa congiuntivale appariva ulcerata e la sottomucosa era sede di un processo flogistico di grave entità con infiltrato infiammatorio misto diffuso, spesso perivascolare e con aree necrotiche. Tra le cellule infiammatorie si osservavano numerosi macrofagi con citoplasma ampio e talvolta schiumoso, piccoli linfociti

ti, rare plasmacellule e granulociti neutrofili. Nel citoplasma di pochi macrofagi erano presenti corpiccioli rotondeggianti con nucleo e cinetoplasto, riferibili ad amastigoti di *Leishmania* (Figura 3). Veniva emessa diagnosi di congiuntivite granulomatosa da *Leishmania*, confermata dalla PCR eseguita su tessuto paraffinato. Il paziente veniva sottoposto a terapia con antimoniato di N-metilglucamina ed allopurinolo e la terapia cortisonica in atto veniva scalata fino a sospensione<sup>1</sup> (Tabella 1). Al termine del trattamento il soggetto era in remissione completa dei noduli sottocutanei e congiuntivali, a fronte di una persistente leucopenia linfocitopenica e di un'elettroforesi che presentava un picco nella frazione delle globuline- $\alpha_2$ .

A 264 giorni dalla prima visita insorgevano due nuove lesioni nodulari: una sottocutanea sulla parete toracica destra ed una sulla faccia laterale della coscia destra, tra i fasci muscolari. L'esame di PCR per la ricerca di DNA di *Leishmania* su campioni linfonodale, congiuntivale e midollare risultava negativa. Agli esami ematici permaneva linfocitopenia, l'esame citologico del midollo era nella norma e la sieroelettroforesi rilevava aumento delle  $\alpha_1$ - e  $\alpha_2$ -globuline. All'ecografia i noduli presentavano localizzazione muscolare (Figura 4). La citologia evidenziava flogosi granulomatosa asettica, interpretata come recidiva della precedente granulomatosi; si riprendeva metilprednisolone con dosaggio e tempi già descritti precedentemente a cui il paziente rispondeva in tempi brevi, mantenendo una minima dose efficace (Tabella 1). A 342 giorni dalla prima visita il soggetto non presentava noduli. Si decideva quindi di sospendere la terapia corticosteroidea.

A 112 giorni dalla sospensione della terapia il soggetto presentava un nuovo nodulo in regione perineale, con caratteristiche cliniche e citologiche sovrapponibili ai precedenti; tale segno veniva clinicamente interpretato come nuova recidiva della granulomatosi sterile. Persistevano leucopenia con elettroforesi e CRP normali e sieronegatività all'IFAT per *Leishmania*. In accordo con i proprietari veniva ripresa la terapia con metilprednisolone fino al mantenimento della minima dose efficace.

Al momento della stesura del presente lavoro, 1337 giorni dalla prima visita, il paziente, ancora in terapia corticosteroidea di mantenimento, si presenta in remissione clinica sia dei noduli sottocutanei sia della patologia oftalmica. I dati ematochimici salienti, i segni clinici e la terapia intrapresa durante l'evoluzione della malattia sono riassunti in Tabella 1.

## DISCUSSIONE

A nostra conoscenza non sono segnalati nel cane casi di malattia granulomatosa sterile sistemica a



FIGURA 2 - Presentazione clinica della congiuntivite granulomatosa da *Leishmania* della congiuntiva bulbare della terza palpebra dell'occhio sinistro.

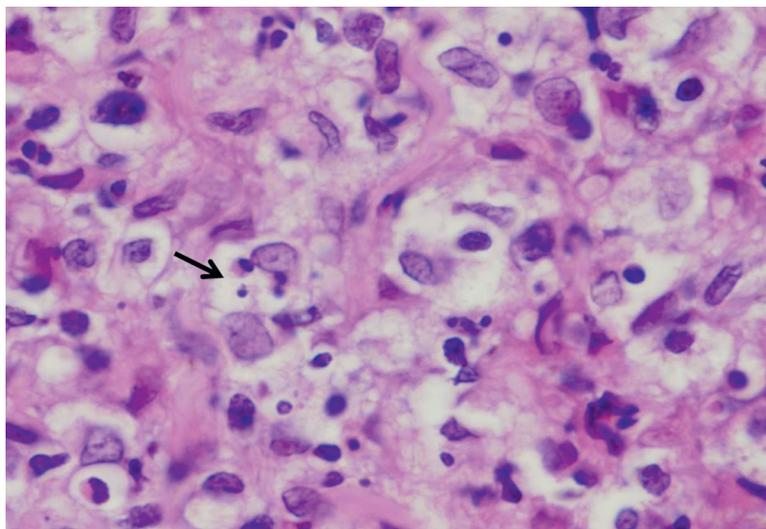


FIGURA 3 - Presenza di un amastigote di *Leishmania* (freccia) nel tessuto congiuntivale (Ematossilina-Eosina, 100X).

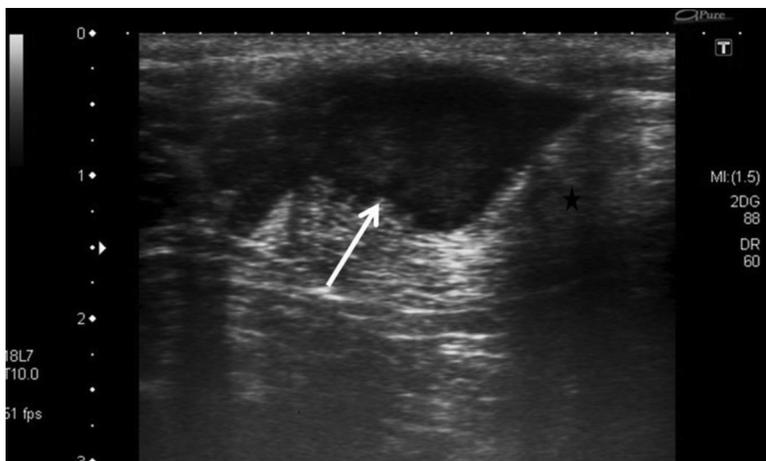


FIGURA 4 - Lesione nodulare muscolare. La lesione (freccia) appare a margini netti, ipoecogena con ecostruttura omogenea nel parenchima del muscolo vasto mediale della coscia destra (stella).

carico di ghiandole salivari, cute/sottocute e muscolo, probabilmente riconducibile ad un disturbo immuno-mediato.

Nel caso descritto la presentazione clinica iniziale indicava un coinvolgimento nodulare bilaterale delle ghiandole salivari non associato ad altre lesioni organiche. Nel cane le sialoadeniti sono un'entità clinica poco comune, dall'eziopatogenesi multifattoriale<sup>2,3,4</sup>. Sulla base della clinica il nostro caso era compatibile con una forma idiopatica o immunomediata. Così come riportato in letteratura scientifica, l'utilizzo di metilprednisone a dosaggi immunosoppressivi determinava anche nel nostro caso la remissione completa dei noduli<sup>4,5</sup>.

Nonostante la regressione della sialoadenite, la malattia si manifestava con insorgenza di nuovi noduli a localizzazione profonda in diverse sedi anatomiche. Per la natura infiammatoria mista delle lesioni, la presenza di una popolazione eterogenea di linfociti B e T, la negatività alle colorazioni speciali e della PCR per *Mycobacterium* e *Leishmania* era consentito ipotizzare la natura sterile immunomediata delle lesioni<sup>6</sup>. Poiché i campioni per istopatologia erano solo comprensivi di tessuto adiposo e di porzione di muscolo scheletrico e clinicamente i noduli erano profondi, le diagnosi di sindrome del granuloma/piogranuloma sterile e di istiocitosi reattiva sistemica venivano ritenute come meno probabili. Nella sindrome del granuloma/piogranuloma sterile le lesioni infiammatorie sono dermiche e periannessiali e i noduli si localizzano prevalentemente sul dorso del naso, tartufo, regione periorbitale, estremità distali degli arti e, meno comunemente, padiglioni auricolari, tronco e addome; nell'istiocitosi reattiva sistemica l'infiltrato istiocitario tende a coinvolgere le aree profonde del derma e del sottocute e la caratteristica disposizione perivascolare, ovvero angiocentrica, determina frequentemente l'aspetto ulcerativo delle lesioni; angiocentrismo e ulcerazioni cutanee non venivano segnalate nel caso descritto<sup>7</sup>. Veniva dunque emessa una diagnosi di pannicolite e miosite granulomatosa sterile idiopatica.

La pannicolite sterile nodulare è un disordine idiopatico che può avere un'origine primaria, come ipotizziamo essere nel nostro caso, oppure associata a numerose patologie incluse quelle pancreatiche, articolari, epatiche e renali<sup>8</sup>. Il Bassotto Tedesco sembra essere una razza predisposta a questa patologia, che si può presentare con o senza sintomatologia sistemica<sup>8-10</sup>. Per quanto riguarda l'interpretazione dell'interessamento muscolare di questo caso, l'inquadramento è risultato piuttosto difficoltoso. L'aspetto ecografico delle lesioni muscolari e la risposta di queste alla terapia corticosteroidica, con recidive al sospendere e remissioni alla sua ripresa, rendono a nostro avviso l'ipotesi della miosite immunomediata

come la più probabile<sup>11</sup>, sebbene il pattern morfologico delle suddette lesioni non sia stato confermato istologicamente.

I farmaci di prima scelta sono i corticosteroidi a dosaggi immunosoppressivi fino a completa remissione e poi a scalare in 8-10 settimane<sup>12</sup>.

Nel nostro caso l'inizio della terapia con metilprednisone portava sempre a una regressione clinica della malattia mentre l'interruzione della somministrazione del farmaco risultava, dopo 2-3 mesi, in una nuova presentazione delle lesioni. Quando la terapia è stata mantenuta con il minimo dosaggio efficace, il soggetto non ha più avuto recidive.

È interessante osservare come la lieve leucopenia linfocitopenica sia l'unico rilievo di laboratorio dimostratosi costante durante l'evoluzione della malattia. Tenendo conto del diagnostico differenziale della linfopenia<sup>13</sup>, in questo paziente risultano possibili per esclusione, le malattie granulomatosi generalizzate e le sindromi da iperadrenocorticismi iatrogeni. Dato che il soggetto inizialmente non era sotto terapia steroidea, e che il peggioramento più sensibile nella linfocitopenia era associato alla comparsa di nuovi noduli a più di due mesi dalla sospensione della terapia immunosoppressiva, a fronte di un esame citomorfologico normale del midollo osseo, è ragionevole pensare che la linfopenia sia dovuta essenzialmente alla granulomatosi, ovvero al sequestro in sede tissutale di cellule linfocitarie<sup>13</sup>.

Il quadro elettroforetico e il dosaggio della CRP si sono dimostrati inefficaci nel monitoraggio della malattia con valori alterati in momenti di remissione completa e valori normali in stadi in cui le lesioni erano macroscopiche.

In ultimo, ma non meno interessante, è stato il rilievo, in corso di terapia corticosteroidica, di Leishmaniosi canina esclusivamente in sede oculare, da considerarsi localizzata alla luce della persistente negatività della PCR per *Leishmania* su linfonodo, midollo osseo e congiuntiva<sup>14-16</sup>.

Per quanto non ci siano dati dimostrabili, è opinione degli autori che un difetto primario del sistema immunitario istiocitario locale associabile alla sospetta patologia immunomediata sistemica, oppure la persistente leucopenia o ancora l'utilizzo prolungato di glucocorticoidi, possano aver contribuito allo sviluppo di una forma localizzata di leishmaniosi a livello degli annessi oculari.

La descrizione di questo case report ha sicuramente come limiti la mancanza di un'indagine immunoistochimica, microbiologica e genetica sulla biopsia della ghiandola salivare, fatta inizialmente che potesse confermare con certezza la sterilità della sialoadenite e la mancanza degli stessi esami sulle lesioni nodulari localizzate all'interno del parenchima muscolare, considerate citologicamente compatibili con una flogosi granulomatosa asettica.

Per concludere, la diagnosi di malattia granulomatosa sterile idiopatica può essere formulata soltanto per esclusione di una eziologia infettiva e con un approccio multimodale per riuscire ad eliminare tutte le voci presenti nel piano diagnostico differenziale.

**Parole chiave**

*Sterile, granulomatosi, miosite, Leishmania.*

■ **Idiopathic granulomatous panniculitis and myositis in a dog with concurrent localized ocular Leishmaniasis**

**Summary**

A dachshund started corticosteroid immunosuppressant therapy at beginning for bilateral aspecific granulomatous sialoadenitis, then for sterile granulomatous panniculitis and sterile granulomatous myositis until we used the minimum efficacious doses. During this period the dog presented persistent leukopenia and lymphopenia. The use of the minimum efficacious doses of methylprednisolone could keep the disease in remission. During this period, the dog was affected by ocular Leishmaniasis that responded to etiologic therapy.

**Key words**

*Sterile, granulomatous, myositis, Leishmania.*

**BIBLIOGRAFIA**

1. Oliva G, Roura X, Crotti A, et al. Guidelines for treatment of leishmaniasis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 236:1192-1198, 2010.
2. Spangler WL, Culbertson MR. Salivary gland disease in dogs and cats: 245 cases (1985-1988). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 198:465-469, 1991.
3. DeBowes L. Inflammation. In: Washabau RJ and Day MJ eds, *Canine and Feline Gastroenterology*. St Louis, Elsevier Saunders, 2013, pp. 550.
4. Schroeder H, Berry WL. Salivary gland necrosis in dogs: a retrospective study of 19 cases. *Journal of Small Animal Practice* 39:121-125, 1998.
5. McGill S, Lester N, McLachlan A, et al. Concurrent sialocoele and necrotising sialadenitis in a dog. *Journal of Small Animal Practice* 50:151-156, 2009.
6. Miller WH, Griffin CE, Campbell KL. Sterile nodular panniculitis. In: Muller & Kirk's *Small animal dermatology*. Mosby-Missouri, Elsevier Saunders, 2013, pp. 701-704.
7. Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, et al. Noninfectious nodular and diffuse granulomatous and pyogranulomatous diseases of the dermis. In: Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, et al eds, *Skin diseases of the dog and cat: clinical and histopathologic diagnosis*. Ames, Blackwell Science Ltd, 2005, pp. 320-327.
8. O'Kell AL, Inteworn N, Diaz SF, et al. Canine sterile nodular panniculitis: a retrospective study of 14 cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24:278-284, 2010.
9. Kim HJ, Kang MH, Kim JH, et al. Sterile panniculitis in dogs: new diagnostic findings and alternative treatments. *Veterinary Dermatology* 22:352-359, 2011.
10. Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, et al. Diseases of the panniculus. In: Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, et al eds, *Skin diseases of the dog and cat: clinical and histopathologic diagnosis*. Ames, Blackwell Science Ltd, 2005, pp. 548-551.
11. Cerda-Gonzales S. Disorder of skeletal Muscles. In: Ettinger SJ and Feldman EC eds, *Textbook of veterinary internal medicine*. St Louis, Elsevier Saunders, 2010, pp. 1468-1473.
12. Hnilica KA. Autoimmune and immuno-mediated skin disorders. In: Hnilica KA ed, *Small animal dermatology a colour atlas and therapeutic guide*. St Louis, Elsevier Saunders, 2011, pp. 228-260.
13. Schultze AE. Interpretation of canine leukocyte responses. In: Weiss DJ & Wardrop KJ eds, *Schalm's Veterinary Hematology*. Ames, Blackwell Publishing Ltd, 2010, pp. 330-331.
14. Moreira MA, Luvizotto MC, Garcia JF, et al. Comparison of parasitological, immunological and molecular methods for the diagnosis of leishmaniasis in dogs with different clinical signs. *Veterinary Parasitology* 145:245-252, 2007.
15. Paltrinieri S, Gallego-Solano L, Fondati A, et al. E. Guidelines for diagnosis and clinical classification of leishmaniasis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 236:1184-1191, 2010.
16. Leite RS, Mendes VC, Ferreira AL, et al. The use of conjunctival swab samples for PCR screening for visceral leishmaniasis in vaccinated dogs. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinaria* 20:36-41, 2011.