

CORNER DIAGNOSTICO

Dermatologia



Giulia Brizzi, Med Vet
Ambulatorio Veterinario
dott. Brizzi
Locri (RC)
gjiulibrizzi88@gmail.com

Un Pastore Tedesco, maschio intero di 8 anni, viene portato a visita per l'insorgenza progressiva, da circa tre mesi, di numerosi noduli cutanei su tutti e quattro gli arti. Il proprietario riferisce che lo scorso anno era stato asportato dal metatarso destro un nodulo di circa 2 cm di diametro, alopecico e ulcerato, non associato a prurito, il cui esame istopatologico aveva rivelato un quadro di follicolite e foruncolosi associato ad infezione batterica. Il cane vive all'aperto in un ampio giardino, viene alimentato con una dieta commerciale bilanciata per cani adulti di taglia grande, è regolarmente vaccinato e sottoposto a trattamenti mensili per endo ed ectoparassiti.



Figura 1 - Noduli multipli di varie dimensioni, di cui il più voluminoso ulcerato, sulla faccia mediale della regione tarsale destra.



Figura 2 - Nodulo alopecico e iperpigmentato sulla regione dorsale della zampa anteriore sinistra.

Alla visita, l'esame obiettivo generale risulta nella norma eccetto per la presenza di un solo testicolo in sede scrotale. L'esame dermatologico evidenzia molteplici noduli di diametro variabile da 0,5 ai 2 cm dislocati sulle porzioni distali degli arti, alcuni facilmente individuabili con una semplice ispezione (Figure 1 e 2), altri dopo un'accurata palpazione e tricotomia della zona interessata (Figura 3). I noduli hanno una consistenza dura, si presentano adesi ai piani tissutali sottostanti e possono essere ricoperti da cute integra così come da cute alopecica e iperpigmentata o, in alcuni casi, ulcerata. Non sembrano arrecare dolore o fastidio alla deambulazione dell'animale.

- 1) In base ai dati anamnestici e al quadro clinico presentato alla visita dermatologica, quali sono le principali diagnosi differenziali?
- 2) Quali esami complementari si rendono necessari per formulare una corretta diagnosi?



Figura 3 - Noduli multipli sull'arto posteriore sinistro, individuati mediante palpazione e tricotomia della regione.

Risposte alle pagine successive

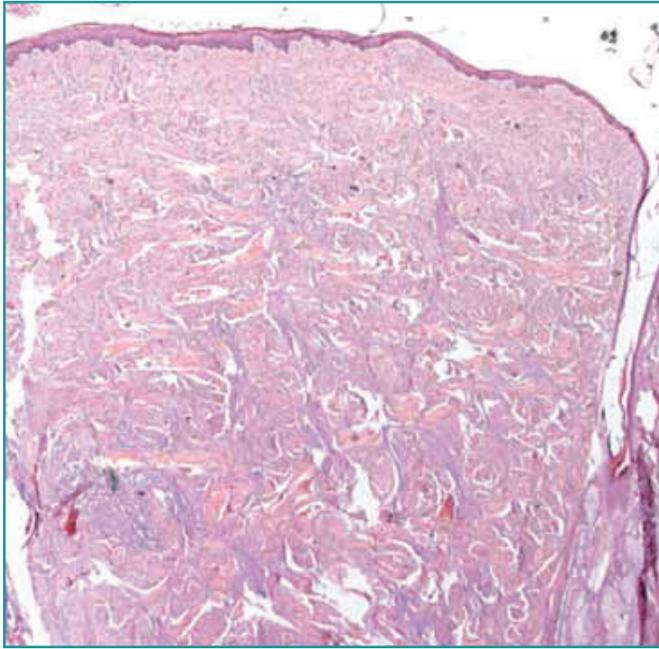


Figura 4 - Marcata iperplasia epidermica irregolare. Marcata espansione del derma medio e profondo e atrofia degli annessi a seguito dell'accumulo di fibre collagene di spessore superiore alla norma e orientate in modo irregolare (Colorazione EE, 40X).
Per gentile concessione della dottoressa Paola Roccabianca.



Figura 5 - Massa globosa riconducibile topograficamente al rene destro con completa alterazione della sua ecostruttura, perdita della definizione corticomidollare e presenza di formazioni cistiche a contenuto anecogeno di forma irregolare.
Per gentile concessione del dott. Antonio La Pietra.

1) Le diagnosi differenziali prese in considerazione sono, in ordine di probabilità: dermatofibrosi nodulare del Pastore Tedesco associata a cistoadenoma/cistoadenocarcinoma renale (RCND), Leishmaniosi, infezioni da batteri atipici o infezioni fungine profonde, neoplasie, lesioni cistiche, calcinosi circoscritte.

2) L'iter diagnostico comprende l'esecuzione di esami tricoscopici del pelo e coltura fungina, un esame citologico per mezzo di ago-infissione sulle molteplici lesioni nodulari, esami ematobiochimici completi, esami delle urine, una sierologia per Leishmania e l'esame dermatopatologico, necessario probabilmente per l'ottenimento di una diagnosi definitiva.

L'esame microscopico del pelo rivela la presenza di cilindri follicolari, punte di pelo spezzato e assenza di elementi fungini e parassiti del genere Demodex. La coltura fungina, allestita con il materiale ottenuto per ago-aspirazione dai noduli, risulta negativa. L'esame citologico evidenzia la presenza di scarso infiltrato di natura pio-granulomatosa con rari cocchi fagocitati e qualche cellula mesenchimale. Gli esami ematologici mostrano una moderata leucocitosi neutrofilica e una calcemia lievemente superiore al range di normalità. Le urine presentano peso specifico inferiore alla norma e aumento del rapporto proteine:creatinina; la sierologia per Leishmania risulta positiva anche se inferiore al cut-off indicato dal laboratorio. Si prescrive terapia antibiotica con amoxicillina-acido clavulanico a 25 mg/kg

per OS ogni 12 ore e dopo due settimane si procede con l'esecuzione di una biopsia cutanea mediante escissione di due noduli. L'esame dermatopatologico mette in luce reperti simili su entrambi i campioni: l'epidermide appare estesamente ulcerata e rivestita da spesse croste sierocellulari neutrofiliche con neutrofilii degenerati e, laddove presente, ipercheratosi ortoche-ratotica con grave iperplasia irregolare. Sono evidenti inoltre reperti di flogosi follicolare, sia luminale che transmurale con rottura delle pareti infundibulari e conseguente foruncolosi, e atrofia degli annessi a seguito di una fibrosi che si estende ai tessuti profondi, costituita dall'accumulo di fibre collagene spesse ed irregolarmente orientate (Figura 4).

Il quadro di piodermite superficiale e profonda associata a deposizione di collagene in sede perifollicolare è compatibile con amartomi collagene o dermatofibrosi. Risultano negative le colorazioni Ziehl-Neelsen e PAS rispettivamente per batteriosi atipiche ed elementi fungini. La diagnosi di dermatofibrosi nodulare del Pastore Tedesco associata a cistoadenoma/cistoadenocarcinoma renale è formulata dopo l'esecuzione dell'ecografia addominale. Questa evidenzia una massa globosa riconducibile topograficamente al rene di destra che presenta completa alterazione della sua ecostruttura, perdita della definizione corticomidollare e voluminose formazioni cistiche a contenuto anecogeno di forma irregolare (Figura 5). Il rene di sinistra reca una lesione ipoecogena e disomogenea con componente cistica deformante il profilo craniale (Figura 6). Inoltre si rinviene una massa ovale, disomogenea e a margini irregolari, compatibile con il testicolo criptorchide andato incontro a probabile degenerazione neoplastica. La dermatofibrosi nodulare associata a cistoade-



Figura 6 - Lesione ipoecogena e disomogenea con componente cistica deformante il profilo craniale del rene sinistro. Per gentile concessione del dott. Antonio La Pietra.

noma/cistoadenocarcinoma (RCND) colpisce preferenzialmente cani di razza Pastore Tedesco¹ anche se si riportano in letteratura sporadiche segnalazioni in cani meticci, di razza Boxer e Golden Retriever.^{2,3} In rari casi la malattia cutanea può presentarsi in assenza di concomitante patologia renale.^{4,5} In corso di RCND si ha la formazione di numerosi noduli cutanei a carico della testa e degli arti, variabili da pochi millimetri a qualche centimetro di diametro.

Questi sono duri alla palpazione, non dolenti e non associati a prurito, spesso iperpigmentati e a volte alopecici o ulcerati ed istologicamente caratterizzati da una eccessiva produzione di fibre collagene senza un apparente aumento nel numero dei fibroblasti.¹ L'età media di sviluppo delle lesioni cutanee è di 6-7 anni mentre la diagnosi di malattia renale è più tardiva. I soggetti affetti presentano reni policistici o tumori renali (cistoadenoma/cistoadenocarcinoma), generalmente bilaterali, che possono metastatizzare ai linfonodi sternali, al polmone e al fegato in quasi il 50% dei casi. Nelle femmine in età avanzata spesso si riscontra anche la presenza di tumori uterini (leiomioma/leiomiomasarcoma).¹

Recenti studi molecolari definiscono la RCND una malattia genetica di tipo autosomico dominante, provocata dalla mutazione del gene codificante la folliculina (FLCN), per il quale i cani affetti sono eterozigoti e il cui locus è stato mappato sul cromosoma 5.⁶ Analoga alla RCND è la sindrome Birt-Hogg-Dubé (BHD) dell'uomo, causata da una mutazione a carico dello stesso gene, localizzato in questo caso sul cromosoma 17 del genoma umano.

La BHD è una genodermatosi ereditaria caratterizzata dalla formazione di amartomi del follicolo pilifero, definiti fibrofollicolomi, e da un aumento del rischio di sviluppo di pneumotorace spontaneo, cisti polmonari e neoplasie renali.⁷

L'identificazione di una mutazione del gene FLCN in soggetti affetti da BHD e Pastori Tedeschi con RCND ha indotto a considerare l'ipotesi che una alterazione nella sintesi della folliculina o la sua mancata attività come proteina oncosoppressore predisponesse allo sviluppo di tumori. Nel genoma canino la mutazione RCND-associata (H255R) è di tipo puntiforme a carico dell'esone 7, situato in una regione altamente conservata della proteina che risulta sovrapponibile in varie specie animali studiate.⁶ La mappatura genica effettuata su cellule renali andate incontro a trasformazione neoplastica dimostra come lo sviluppo di tumori renali sia dipendente dalla mutazione primitiva del gene FLCN, ma altresì frutto di mutazioni somatiche secondarie a carico di geni anch'essi implicati nella regolazione del ciclo cellulare.⁸ L'esatta patogenesi delle lesioni nodulari cutanee non è ancora ben definita: un recente studio ha individuato come nel derma di cani affetti da RCND vi sia un marcato aumento dei livelli di TGF- β 1, un fattore in grado di stimolare l'induzione, il reclutamento e l'attivazione leucocitaria e l'accumulo di fibroblasti e, di conseguenza, accelerare il deposito di collagene e la formazione delle lesioni nodulari. La possibilità, non ancora accertata, che siano le stesse cellule renali neoplastiche a produrre i fattori di crescita profibrotici, ascrive alla dermatofibrosi nodulare il ruolo di sindrome paraneoplastica.⁹ Ad oggi per cani affetti da RCND non esiste cura.

BIBLIOGRAFIA

1. Moe L, Lium B. Hereditary multifocal renal cystadenocarcinomas and nodular dermatofibrosis in 51 German Shepherd. *Journal of Small Animal Practice* 38: 498-505, 1997.
2. White SD, Rosychuk RAW, Schultheiss P et al. Nodular dermatofibrosis and cystic renal disease in three mixed breed dogs and a Boxer dog. *Veterinary Dermatology* 9:119-126, 1998.
3. Marks SL, Farman CA, Peaston A. Nodular dermatofibrosis and renal cystadenomas in a Golden Retriever. *Veterinary Dermatology* 4:133-137, 1993.
4. Gardiner DW and Spraker TR. Generalized nodular dermatofibrosis in the absence of renal neoplasia in an Australian Cattle Dog. *Veterinary Pathology* 45:901-904, 2008.
5. Zanatta M, Bettini G, Scarpa F, et al. Nodular Dermatofibrosis in a dog without a renal tumour or a mutation in the folliculin gene. *Journal of Comparative Pathology* 148: 248-251, 2013.
6. Lingaas F, Comstock KE, Kirkness EF, et al. A mutation in the canine BHD gene is associated with hereditary multifocal renal cystadenocarcinoma and nodular dermatofibrosis in the German Shepherd dog. *Human Molecular Genetics* 12:3043-3053, 2003.
7. Nickerson ML, Warren MB, Toro JR, et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer cell* 2:157-64, 2002.
8. Bonsdorf TB, Jansen JH, Thomassen RF, et al. Loss of heterozygosity at the FLCN locus in early renal cystic lesions in dogs with renal cystadenocarcinoma and nodular dermatofibrosis. *Mammalian Genome* 20:315-320, 2009.
9. Vercelli A, Bellone G, Abate O, et al. Expression of transforming growth factor-beta isoforms in the skin, kidney, pancreas and bladder in a German Shepherd Dog affected by renal cystadenocarcinoma and nodular dermatofibrosis. *Journal of Veterinary Medicine* 50:506-510, 2003.