

Eziopatogenesi, clinica e terapia della dermatite erpetica felina e del papillomavirus nel cane e nel gatto



Le malattie di origine virale sono nel cane e nel gatto causa di frequenti e numerose manifestazioni cliniche che interessano organi diversi a seconda del virus implicato. La seguente review descrive i principali aspetti eziopatogenetici e clinici delle dermatiti sostenute da herpesvirus e da papillomavirus, e accenna alcune delle possibilità terapeutiche per entrambe le malattie. Nel caso dell'herpesvirus nel gatto, il principale target dell'infezione è rappresentato dall'apparato respiratorio e dall'occhio e suoi annessi con un coinvolgimento secondario e più raro della cute. Le manifestazioni cutanee della dermatite erpetica sono caratterizzate da lesioni erosivo ulcerative, talvolta pruriginose, che possono verificarsi in associazione o meno con la sintomatologia respiratoria e che possono rappresentare delle sfide diagnostiche nella pratica clinica. I papillomavirus sono invece virus con uno spiccato epiteliotropismo per cute e mucose, possono infettare numerosi animali fra cui, oltre ai mammiferi, rettili e uccelli. I papillomavirus attualmente noti sono numerosissimi e il loro numero è destinato a crescere anche grazie alle sempre più sofisticate tecniche diagnostiche. Tra le lesioni sostenute da papillomavirus, che verranno descritti e discussi nel presente articolo, si considerano i papillomi classici cutanei e della mucosa orale dall'aspetto esofitico, quelli più rari endofitici (papillomi invertiti), le placche virali, il carcinoma bowenoide in situ e il sarcoide felino.



Carla Dedola
Med Vet, Dipl. ECVD,
Sassari



Chiara Brachelente
DVM, PhD, Dipl. ECVP,
Università degli studi
di Perugia

Papillomavirus nel cane e nel gatto

INTRODUZIONE

I papillomavirus (PVs) sono un gruppo di numerosi piccoli virus privi di *envelope* con DNA a doppia elica (*double stranded*, ds-DNA) contenente 8 ORF (Open Reading Frame) divise in tre regioni: la regione precoce, che contiene da cinque a sei geni precoci (early genes: E1, E2, E4, E5, E6, E7) necessari per la replicazione virale, e due regioni tardive (late genes: L1 e L2), che codificano per proteine strutturali necessarie per l'assemblamento del

I papillomavirus sono piccoli virus con DNA a doppia elica privi di *envelope* che infettano cute e mucose di mammiferi, uccelli e rettili.

virus; è inoltre presente una ampia regione non codificante (LCR) che contiene sequenze regolatrici atte a controllare la replicazione e la trascrizione virale (Fig. 1). I

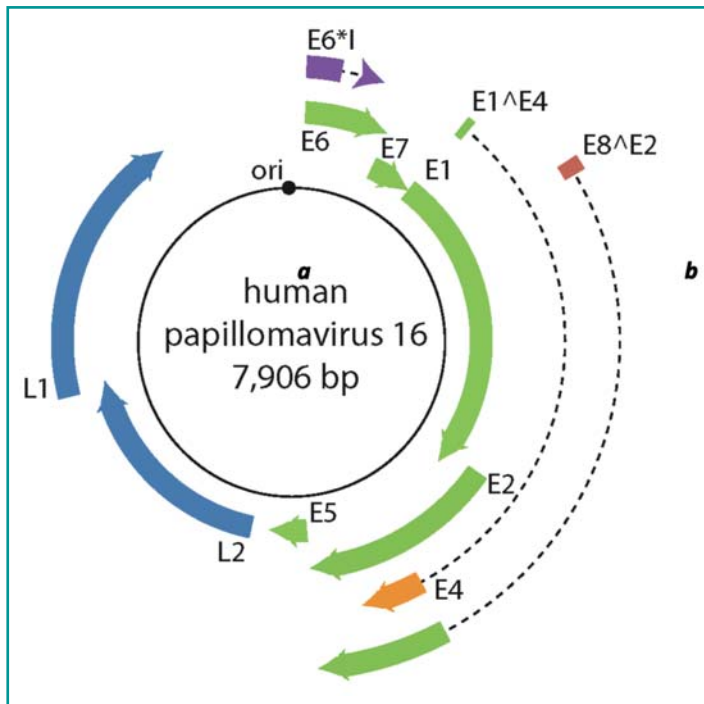


Figura 1 - Diagramma schematico del genoma del papillomavirus umano 16 (HPV16). Le frecce esterne indicano gli Open Reading Frames che codificano le proteine, mentre le linee tratteggiate indicano le sequenze di introni. Gli ORFs precoci (E1, E2, E4, E5, E6 and E7) vengono espressi a diversi stadi di differenziazione delle cellule epiteliali, mentre gli ORF L1 e L2 sono espressi nelle cellule epiteliali differenziate superficiali che replicano il DNA virale. (fonte: <https://ictv.global/report/chapter/papillomaviridae/papillomaviridae>).

PVs possono infettare e propagarsi nella cute e nelle mucose di numerosissimi animali, prevalentemente mammiferi, ma anche uccelli e rettili tramite contatto diretto con soggetti infetti o indiretto, acquisito da un ambiente contaminato. I papillomavirus possono replicare in assenza di lesioni cliniche evidenti (infezioni latenti) oppure possono rendersi responsabili di proliferazioni benigne che possono spontaneamente regredire o di lesioni preneoplastiche e neoplastiche. La diversa evoluzione dipende sia del tipo di PVs implicato che della condizione immunologica del soggetto infetto.¹ Nella specie umana sono stati identificati circa 450 tipi diversi di PVs (HPV) raggruppati in 5 generi (alpha-papillomavirus, beta-papillomavirus, gamma-papillomavirus, mupapillomavirus e nupapillomavirus), mentre poco più di 100 tipi diversi sono conosciuti in medicina veterinaria.² Sebbene il numero sia destinato a crescere grazie alle sempre più sofisticate metodiche diagnostiche, nel cane sono al momento riconosciuti 23 tipi diversi di PVs (CPV), raggruppati in tre diversi generi Lambdapapillomavirus, Chipapillomavirus e Taupapillomavirus. Nel gatto sono invece stati identificati sei tipi diversi di PVs (FcaPV), appartenenti ai generi, Lambdapapillomavirus, Dyothetapapillomavirus e Taupapillomavirus. Ad eccezione

di alcuni PVs bovini del tipo Deltapapillomavirus che possono infettare altre specie, i PVs sono in generale altamente specie-specifici.³

CICLO BIOLOGICO DEL PAPILLOMAVIRUS

L'instaurarsi dell'infezione da PV avviene nei cheratinociti dello strato basale dell'epitelio, generalmente attraverso microtraumi che interessano gli strati più superficiali.³ A seguito della penetrazione intracellulare, l'espressione dei geni virali E1 ed E2 favorisce la creazione di nuove copie di DNA virale che, sotto forma episomale, persistono e si replicano contemporaneamente al DNA delle cellule basali in sincronia con il genoma della cellula ospite, e vengono poi trasmesse alle cellule figlie durante ogni divisione (replicazione plasmidica).^{3,4} L'infezione virale può permanere in fase latente per periodi variabili, a volte anche tutta la vita del soggetto, oppure creare un'infezione attiva (replicazione vegetativa) e concludersi con la sintesi di nuovi virioni infettanti. La replicazione vegetativa avviene negli strati più superficiali dell'epidermide costituiti da cheratinociti in stadi di differenziamento avanzato che non sintetizzano più DNA, ma nelle quali si osserva un'intensa replicazione del DNA virale e l'espressione dei geni tardivi (L1 ed L2) responsabili della formazione di proteine strutturali del capsido e dell'assemblaggio dei virioni. Nel passaggio da infezione latente ad infezione attiva giocano un ruolo fondamentale i geni precoci del virus E6 ed E7 che, tramite l'interferenza sulla replicazione e funzione dei soppressori

I papillomi cutanei insieme a quelli orali sono neoplasie frequentemente rinvenute nei cani giovani e facilmente riconoscibili per il loro classico aspetto "a cavolfiore" che vanno incontro nella maggior parte dei casi a remissione spontanea.

tumorali p53 (oncosoppressore p53) e pRb (proteina del retinoblastoma) hanno l'abilità di sovvertire il normale andamento del ciclo cellulare favorendo la proliferazione e inibendo la differenziazione e la morte cellulare.^{3,5} Il PV viene quindi rilasciato nell'ambiente all'interno delle cellule epiteliali squamose con contagio per contatto diretto con il soggetto o, in rari casi, con l'ambiente infetto (Fig. 2).^{6,7} Come già accennato l'evoluzione di un'infezione da PVs è dipendente sia dal tipo di PV implicato che dalla risposta immunologica del soggetto. PVs canini appartenenti ai gruppi TauPVs e ChiPV, per esempio, sono prevalentemente implicati nella formazione di iperplasie papillomatose mucosali e cutanee generalmente benigne che si risolvono spontaneamente, mentre altri tipi virali sono cause apparenti di lesioni proliferative con comportamento maligno.⁴

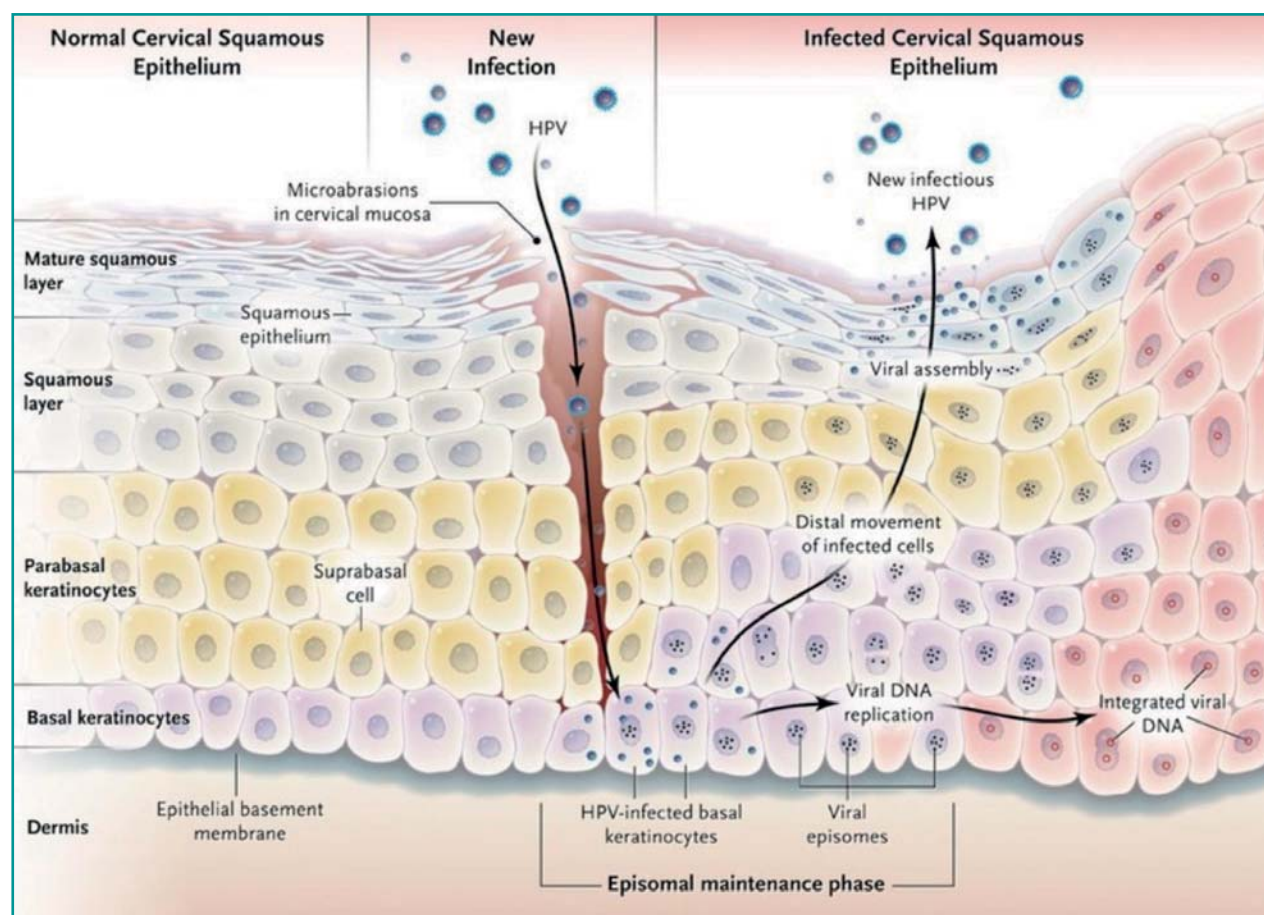


Figura 2 - Patogenesi dell'infezione da HPV. Inizialmente, il virus si integra all'interno della cellula epiteliale ed ha un basso tasso di proliferazione. Man mano che la cellula si muove verso gli strati superficiali e si differenzia, il tasso di proliferazione aumenta fino a che i nuovi virioni vengono assemblati e secreti dai cheratinociti per ripetere il ciclo di infezione.

(Da: Kahn JA. HPV vaccination for the prevention of cervical intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*. 2009 Jul 16;361(3):271-8).

PAPILLOMI CUTANEI

I papillomi cutanei sono neoformazioni cutanee proliferative generalmente esofitiche, raramente endofitiche (papillomi invertiti), che si sviluppano solitamente in cani giovani. Solo 3 casi di papillomi cutanei sono stati invece riportati nel gatto.⁸⁻¹⁰ I principali PVs responsabili di papillomi cutanei nel cane appartengono al gruppo dei Tau-papillomavirus (CPV2 e CVP7) e Lambdapapillomavirus (CPV1 e CPV6); il CPV1 è anche il principale responsabile dei papillomi orali nel cane. Le lesioni consistono in proliferazioni con superficie generalmente irregolare detta "a cavolfiore", più o meno peduncolate, singole o multiple (Fig. 3 a e b). La variante endofitica dei papillomi si caratterizza per la presenza di lesioni rilevate a cupola con un poro centrale all'interno del quale si osserva materiale cheratinizzato. Possono coinvolgere qualsiasi area anatomica, sebbene muso, orecchie e zampe siano quelle maggiormente interessate. La diagnosi non presenta generalmente grosse difficoltà per via del peculiare aspetto clinico, solo in alcuni rari casi e in condizioni cliniche particolari (cani anziani e/o lesioni con aspetto atipico) potrebbe rendersi necessario

l'esame istopatologico. La diagnosi definitiva e l'eventuale eziologia virale, quando necessario, deve tuttavia essere confermata tramite esame istopatologico, indagini molecolari o colorazioni immunoistochimiche. Ad eccezione delle lesioni che interessano le zampe in aree d'appoggio e che possono causare zoppia, i papillomi sono asintomatici e nella maggior parte dei casi vanno incontro a remissione spontanea in un arco di tempo variabile, dai 3 fino a 12-24 mesi.¹¹⁻¹³ Sebbene estremamente rara e probabilmente secondariamente ad una condizione di immunodepressione, è descritta la possibilità di una progressione neoplastica dei papillomi in carcinomi squamocellulari. In un articolo, 24 cani con sindrome linfoproliferativa legata al cromosoma X, 8-15 mesi dopo trapianto di midollo hanno sviluppato una severa papillomatosa cutanea da CPV-2; in 11 di essi l'infezione è risultata persistente e invalidante per via della zoppia indotta dalle lesioni localizzate alle zampe mentre in 4 cani le lesioni hanno progredito fino allo sviluppo di carcinomi squamocellulari invasivi e metastatici.¹⁴ Una trasformazione maligna di papillomi orali benigni associati a CPV1 in carcinoma in situ e carcinoma squamoso in-



Figura 3 - Papillomi cutanei sulla zampa di un cane adulto (a) e sul dorso del naso di un cucciolo di 6 mesi (b).

vasivo è stata inoltre descritta da Thaiwong *et al* in 7 cani.¹⁵ Istologicamente le lesioni sono caratterizzate da proliferazioni esofitiche di cellule epiteliali che si organizzano in proiezioni papillari sostenute da esile stroma fibrovascolare. Le cellule mantengono la normale differenziazione e maturazione con formazione di uno spesso strato corneo con ipercheratosi orto- e paracheratosica. Nello strato spinoso e granuloso è spesso possibile osservare la presenza di cellule rigonfie, con abbondante citoplasma pallido e nuclei picnotici con alone periferico, riferibili a coilociti. Questi rappresentano un'alterazione citopatica indotta dal virus. Sono spesso anche presenti granuli cheratoinalini prominenti, grandi, di forma irregolare. Raramente, nel nucleo dei cheratinociti, si rinvenivano corpi inclusi basofili che inducono marginazione della cromatina. I nuclei dei cheratinociti nell'epidermide iperplastica, in particolare nelle aree ap-

pena al di sotto dello strato corneo, possono mostrare reazione positiva all'esame immunohistochimico utilizzando anticorpi anti-proteina L1. Poiché la proteina L1 è altamente conservata nei diversi tipi di PVs, è possibile utilizzare anticorpi anti-papillomavirus bovino (BPV) anche nel cane.

I papillomi endofitici risultano istologicamente simili ai papillomi esofitici, tuttavia il modello di crescita della lesione è endofitico (a forma di coppa), con formazione di una cavità cistica centrale ripiena di cheratina (ortocheratosica o paracheratosica), rivestita da epitelio squamoso iperplastico con proiezioni papillari centripete. La regressione del papilloma è associata all'afflusso di leucociti, con un'abbondanza di linfociti CD4+ e CD8+.¹⁶ Nella quasi totalità dei casi i papillomi virali non necessitano nessun intervento specifico, tuttavia per lesioni persistenti e che causano disagio, dolore o fastidio

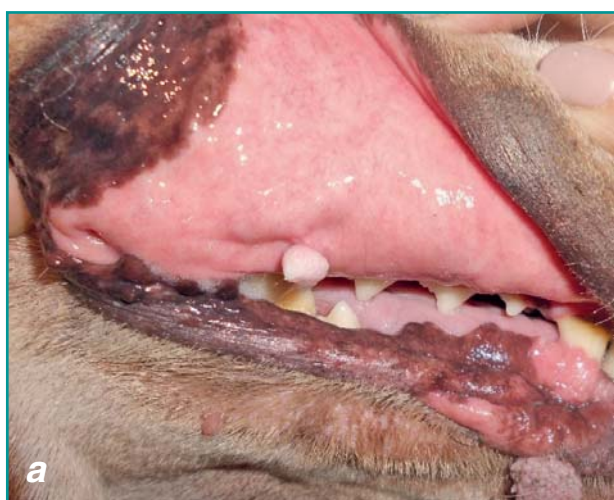


Figura 4 - Presenza di un papilloma orale e di un papilloma cutaneo localizzato nella giunzione muco-cutanea labiale (a) e di papillomi orali multipli in un cane di un anno d'età. Notare come non tutte le lesioni presentino una superficie irregolare "a cavolfiore" ma si presentino come papule a superficie liscia (b).

la crioterapia, l'escissione chirurgica, la somministrazione di azitromicina, e l'applicazione locale di imiquinod in crema al 5% possono rappresentare valide opzioni.¹⁷⁻²⁰ Esistono inoltre alcune pubblicazioni che valutano l'utilizzo di vaccini autologhi o ricombinanti somministrati con lo scopo di stimolare una risposta immunitaria da parte di linfociti T citotossici e la produzione anticorpi anti-PVs e favorire in questo modo sia la remissione delle lesioni presenti che l'immunità protettiva nei confronti di reinfezioni.^{19, 21}

PAPILLOMI ORALI

I papillomi della cavità orale sono, come quelli cutanei, riscontrati prevalentemente in cani di giovane età. Il CPV-1 è il virus implicato più di frequente,²² sebbene altri PVs (CPV-13, CPV-17 e CPV-19) siano stati isolati da papillomi orali.²³⁻²⁵ Anche i papillomi orali, come quelli cutanei, consistono in proliferazioni esofitiche con superficie irregolare cosiddetta "a cavolfiore", tuttavia le lesioni formatesi di recente possono presentarsi come papule con superficie liscia di colore bianco o bianco-rosato (Fig. 4 a e b). La remissione è spontanea in tempi che variano dalle 4 alle 8 settimane, sono tuttavia descritti casi con tempi di remissione fino ai 12 mesi.^{16,22} La progressione a neoplasie maligne carcinomatose è stata occasionalmente descritta e, come per l'uomo, il fattore di rischio maggiore sembrerebbe essere rappresentato da una disfunzione nella risposta immunologica cellulo-mediata. Il raggiungimento della diagnosi, come nel caso dei papillomi cutanei, non presenta particolari difficoltà in quanto le lesioni sono peculiari e tipiche dal punto di vista clinico. L'esame istopatologico mostra aspetti del tutto sovrapponibili ai papillomi esofitici cutanei, ai quali si rimanda per la descrizione. L'intervento volto alla re-

missione non è quasi mai necessario, salvo casi che presentino lesioni molto numerose o localizzate in aree che interferiscano con la capacità di masticare o deglutire. L'utilizzo dell'azitromicina è stato riportato come efficace nel favorire la remissione dei papillomi orali da PVs, tuttavia, come in tutte le malattie a remissione spontanea, è difficile attribuire l'efficacia ad un trattamento in assenza di gruppi controllo adeguati.¹⁸ Il trattamento con crioterapico con azoto liquido, l'escissione chirurgica, l'utilizzo di vaccini autologhi o ricombinanti, terapie con Interferone di tipo I sono tutte altre possibili alternative.¹⁷⁻²⁰ Analogamente a quanto descritto per i papillomi cutanei i papillomi orali nel gatto sono solo raramente riportati e si presuppone seguano lo stesso decorso benigno con risoluzione spontanea.²⁶

PLACCHE VIRALI NEL CANE

Le placche virali nel cane, spesso riferite con placche virali pigmentate, sono associate alla presenza di diversi tipi di PVs appartenenti al gruppo dei Chipapillomavirus e in particolare il CPV-4 risulta il più frequentemente isolato. I soggetti affetti sono generalmente adulti con età media compresa fra i 6 e gli 8 anni ed è nota, inoltre, una predisposizione di razza per Carlini, Schnauzer nani e Vizla.²⁷⁻²⁹ La presenza di una predisposizione di razza, probabilmente ereditaria, e la suscettibilità allo sviluppo di placche virali in cani con una sospetta ridotta risposta immunitaria è a favore per un'ipotesi di attivazione di un'infezione subclinica da Chipapillomavirus in condizioni di insufficiente risposta immunologica cheratinocitaria.²⁸ L'aspetto clinico tipico delle placche virali è rappresentato da macule, papule o placche pigmentate generalmente multiple e con dimensioni che vanno in media da 1 a 10 mm, anche se possono esserci si-



Figura 5 - (a-b) Placche virali cutanee multiple in un cane carlino. Le lesioni si presentano densamente pigmentate e localizzate esclusivamente nella regione addominale (foto di Francesco Albanese®).



Figura 6 - Placche virali cutanee in uno Sphinx, è visibile un'ampia placca pigmentata e numerose altre lesioni multifocali di piccole dimensioni.

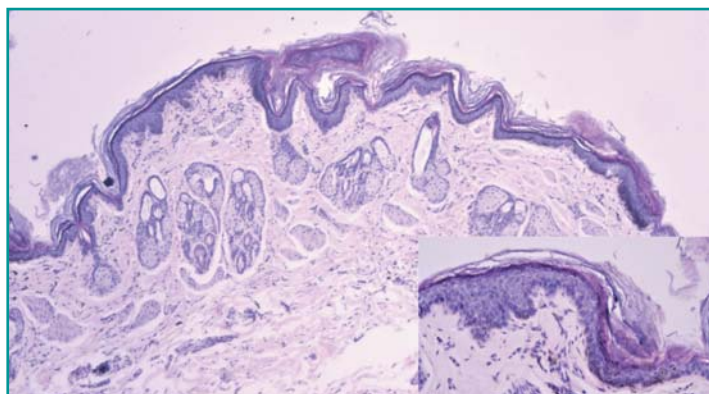


Figura 7 - Placca virale cutanea in un gatto. La lesione è ben demarcata rispetto alla cute circostante con iperplasia epidermica in cui l'epidermide generalmente assume un aspetto ondulato. Si noti l'ipercheratosi ortocherotica e l'iperpigmentazione che spesso accompagnano l'iperplasia (inserto).

tuazioni in cui le lesioni si raggruppano formando placche di dimensioni maggiori. La regione ventrale del tronco (addome, piatto delle cosce e torace) è più spesso coinvolta (Fig 5 a e b). La tendenza alla regressione spontanea è meno frequente che non nelle altre lesioni da PVs e più frequentemente le lesioni possono rimanere invariate permanentemente o per lunghi periodi. Istologicamente, le placche virali pigmentate sono caratterizzate da aree focali e ben delimitate di iperplasia epidermica ed ipercheratosi, nelle quali è mantenuta la normale maturazione cheratinocitaria. L'epidermide assume caratteristicamente un aspetto "smerlato", con formazioni papillifere poco profonde. Gli strati profondi dell'epidermide mostrano iperpigmentazione da moderata a marcata. Gli effetti citopatici del virus (ipergranulosi, coilociti, corpi inclusi nucleari) non sono sempre evidenti. La progressione da PV a carcinoma squamocellulare è stata riportata in alcune occasioni, soprattutto a partire da lesioni associate alla presenza di CPV16^{30,31} per il quale è stata inoltre dimostrata l'integrazione del suo DNA con quello dell'ospite. Diversamente dal cane, in cui l'integrazione del DNA virale è stata dimostrata soltanto per il CPV16, l'integrazione virale nel genoma dell'ospite è un meccanismo noto in medicina umana che sembra es-

sere importante per la carcinogenesi; l'83% dei casi di cancro cervicale, infatti, risultano essere HPV-positivi e ci sono prove di integrazione del genoma dell'HPV nella cellula ospite.³² La conseguenza dell'integrazione genomica determina la distruzione del sito del gene E2 che normalmente ha un effetto inibitorio sui geni E6 ed E7, e facilita in questo modo la moltiplicazione del genoma virale. I PVs più frequentemente associati allo sviluppo del carcinoma nell'uomo sono l'HPV16 e l'HPV18, che vengono pertanto considerati HPV ad alto rischio. Il significato dell'integrazione genomica del CPV16 non è al momento chiaro; tuttavia, è possibile ipotizzare che il CPV16 possa essere, al pari di quanto accade in medicina umana, un potenziale PV canino ad alto rischio. A parziale conferma di ciò, Luff *et al*/hanno sequenziato il genoma virale del CPV16 da una placca virale pigmentata progredita in carcinoma a cellule squamose metastatico in un cane, dimostrando la presenza di quattro siti di integrazione virale nel genoma dell'ospite.³³ Le placche virali sono nella maggior parte dei casi asintomatiche e non si rende pertanto necessario nessun tipo di intervento. Tuttavia, può esserne consigliata l'asportazione chirurgica, in considerazione della poco probabile regressione spontanea e del rischio di progressione. Quando necessario, è dunque possibile sia effettuare la rimozione chirurgica delle lesioni, che attuare terapie farmacologiche sistemiche con retinoidi o azitromicina, o ad uso topico con l'imiquinod; l'efficacia di questi approcci è variabile e non esistono evidenze scientifiche che supportino l'uso di una terapia rispetto ad altre.^{19,22} Di recente è stata riportata l'efficacia di un gel contenente tiglianolo tigliato applicato localmente in un Vizsla affetto da placche virali.²⁹

PLACCHE VIRALI (PV) NEL GATTO

Le placche virali nel gatto sono lesioni generalmente multiple, pigmentate e non, che si sviluppano sulla cute di gatti adulti/anziani (range 8-14 anni). Le sedi prevalentemente coinvolte sono la testa, la faccia e il collo, ma è possibile rinvenirle in qualsiasi area corporea.³⁴ Il FcaPV2 è il PV più frequentemente riscontrato, ma esistono segnalazioni anche della presenza di FcaPV3 e FcePV5. Nel caso in cui istologicamente sia evidenziabile la presenza di aspetti di displasia cellulare le placche virali vengono classificate come carcinoma in situ Bowenoid (BISC). L'infezione da FcaPV2 sembrerebbe ubiquitaria: nei gatti ci sono studi, infatti, che hanno dimostrato la presenza del DNA virale in cute di gatti sani;^{35,36} analogamente a quanto descritto per la specie canina, inoltre, lo sviluppo delle placche virali potrebbe essere favorito da disfunzioni immunologiche acquisite o ereditarie. I gatti di razza Sphinx e Devon Rex, a favore di quest'ultima ipotesi, sono noti per sviluppare placche virali in giovane età e con forme tendenzialmente

aggressive.^{37,38} Le placche virali nel gatto si presentano sotto forma di lesioni rilevate con presenza di scaglie e/o croste adese alla superficie cutanea e con un diametro di 1-2 cm, le placche possono confluire fra loro ed ulcerarsi (Fig. 6). Le diagnosi differenziali principali sono rappresentate dalla dermatofitosi, dalla cheratosi attinica e dal carcinoma squamocellulare, soprattutto quando localizzate in aree esposte ai raggi UV. La diagnosi definitiva può richiedere l'esecuzione di biopsie cutanee tramite le quali sarà anche possibile distinguere una placca virale da un BISC che clinicamente risultano essere indistinguibili. Le placche virali istologicamente sono caratterizzate da aree ben demarcate di lieve iperplasia epidermica in cui l'epidermide generalmente è sopraelevata rispetto alla cute sana circostante. Nello strato basale c'è una lieve iperplasia e, come nel caso delle placche virali del cane, anche in questo caso il maggiore ispessimento è dovuto ad una espansione dello strato spinoso. Anche in queste lesioni si osserva ipergranuloso, con granuli cheratoinali di dimensioni irregolari, e, talvolta, la presenza di effetto citopatico del virus caratterizzato da cheratinociti con citoplasma granulare di volume aumentato e di colore blu grigio e coilociti (Fig. 7). Il comportamento delle placche virali varia da una regressione spontanea

Le placche virali sono lesioni cutanee indotte da PVs per lo sviluppo delle quali è riconosciuta un'aumentata suscettibilità per alcune razze canine come i carlini, gli Schnauzer nani, i Vizla e feline come gli Sphinx e i Devon rex.

fino ad una progressione al BISC e in alcune lesioni è possibile osservare la progressione della lesione anche all'interno dello stesso campione.³⁹ Il trattamento consiste, quando possibile, nell'asportazione delle lesioni, sia con chirurgia tradizionale che tramite l'utilizzo di laser. L'applicazione locale di imiquinod e la crioterapia rappresentano ulteriori possibili alternative, tuttavia è importante considerare l'elevata probabilità dello sviluppo di recidive.

CARCINOMA QUAMOSO MULTICENTRICO IN SITU O CARCINOMA BOWENOIDE IN SITU (BISC) DEL GATTO

Rappresenta una lesione preneoplastica che insorge in gatti, e raramente cani, adulti, sotto forma di placche e lesioni verrucose irregolari e rilevate, spesso ricoperte da spesse croste, che coinvolgono la cute pigmentata e non pigmentata. Generalmente le lesioni sono multiple, ma possono essere anche singole ed isolate. Diversi studi hanno evidenziato un'associazione con FcaPV-2 ma nelle lesioni sono stati identificati anche FcaPV-3 e FcaPV-

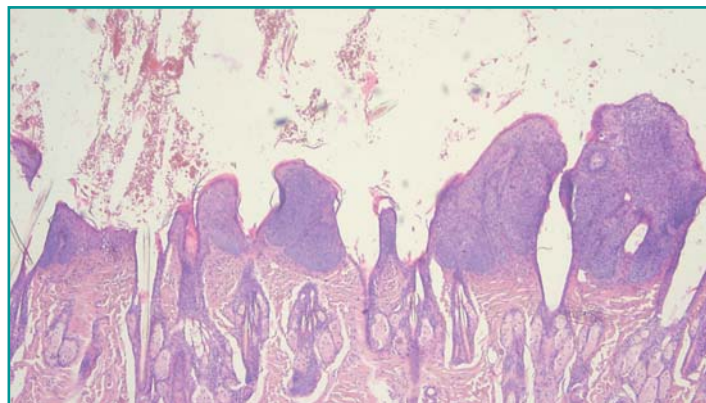


Figura 8 - Carcinoma bowenoide *in situ*. L'epidermide mostra irregolare e marcata iperplasia con ipercheratosi ortocheratosica e multifocale coinvolgimento degli infundiboli follicolari.

5.⁴⁰⁻⁴³ Due studi diversi hanno dimostrato, utilizzando l'immunohistochimica, la presenza dell'antigene del papillomavirus nell'11% e nel 48% dei BISC, rispettivamente.^{41,44} Gli aspetti istologici dei BISC sono caratteristici. Le lesioni sono caratterizzate da un affollamento delle cellule basali e una perdita della normale polarità e stratificazione dei cheratinociti. Le cellule all'interno dello strato spinoso e degli strati più superficiali sono aumentate di volume, con nuclei ipercromatici e nucleoli prominenti. Le mitosi sono frequenti e presenti a qualsiasi livello dell'epidermide, mentre negli strati basali è spesso presente intensa melanizzazione. Gli effetti citopatici del virus, quali la presenza di coilociti, sono elementi frequentemente osservati nelle lesioni in fase iniziale di sviluppo ma raramente sono evidenti nelle lesioni in stadio avanzato (Fig. 8 e 9).

SARCOIDE FELINO

Il sarcoide felino si presenta come una lesione, generalmente solitaria e meno frequentemente multifocale, di consistenza ferma, con superficie liscia ed alopecica, talvolta ulcerata, sul dorso del naso, faccia, arti ed estremità distali, cute addominale e cavità orale. La

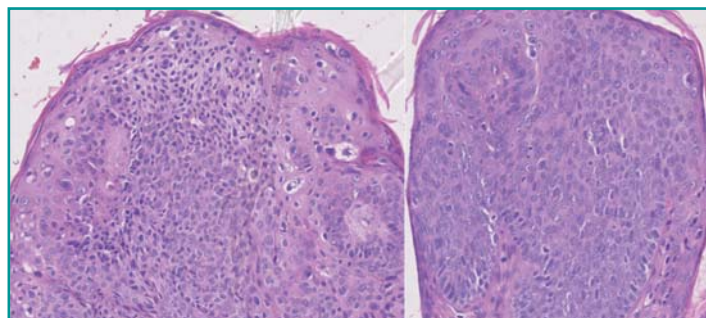


Figura 9 - Carcinoma bowenoide *in situ*. Si osserva grade displasia transepidermica con perdita della normale stratificazione dei cheratinociti, anisocariosi prominente, aumento del numero di mitosi con mitosi presenti anche negli strati più superficiali.

Il sarcoide felino è causato da un'infezione aberrante non produttiva del papillomavirus bovino 14 (BPV14) che penetrerebbe nella cute dei gatti a seguito, si presuppone, di ferite da taglio o morsi.

distribuzione anatomica suggerisce che la patogenesi dell'infezione possa includere traumi da aggressione intergatto, secondo cui morsi e graffi consentirebbero al virus l'accesso derma sottostante.⁴⁵ La lesione insorge più comunemente in gatti giovani che vivono o che sono venuti a contatto con la specie bovina e l'agente eziologico è rappresentato dal Papillomavirus bovino 14 (BPV14).⁴⁶ Infatti, analogamente al sarcoide equino, anche il sarcoide felino è causato da un'infezione aberrante e non produttiva sostenuta da un Papillomavirus bovino (BPVs). Istologicamente si osserva una proliferazione

fibroblastica dermica, non capsulata e non delimitata costituita da fibroblasti di grandi dimensioni, di morfologia fusata o stellata, con anisocitosi ed anisocariosi variabile ma generalmente bassa, e basso indice mitotico. Frammisti alle cellule fusate, ci sono un numero moderato di mastociti ben differenziati. In superficie i fibroblasti si dispongono spesso in palizzata e verticalmente, in maniera perpendicolare rispetto all'epidermide (aspetto a staccionata). Quest'ultima è spesso irregolarmente iperplastica, con formazione di lunghe e sottili *rete ridges*. La conferma dell'infezione da BPV può essere ottenuta mediante PCR o ibridazione *in situ*, mentre la immunohistochimica è consistentemente negativa, trattandosi di un'infezione non produttiva. È descritta una regressione spontanea in alcuni casi e, sebbene siano frequenti le recidive nei casi di escissione incompleta, il tasso di metastatizzazione è basso.⁴⁷

PUNTI CHIAVE

- La dermatite erpetica nel gatto è una rara manifestazione clinica cutanea associata all'infezione da herpes virus felino di tipo 1 (FHV-1).
- È necessario differenziare le lesioni cutanee ulcerative presenti in corso di dermatite erpetica da altre malattie dermatologiche feline (allergiche, infettive e immunomediate); la presenza di segni clinici respiratori concomitanti o pregressi rende la diagnosi di dermatite virale da FHV-1 più probabile.
- Il reperimento di corpi inclusi endonucleari nei cheratinociti è un aspetto istopatologico distintivo per l'infezione da FHV-1; quando non è possibile evidenziare la presenza dei corpi inclusi solo la PCR quantitativa e l'ibridazione in situ (RNA scope) sono in grado di dimostrare il ruolo causale del virus nelle lesioni.
- papillomavirus (PVs) possono infettare la cute e le mucose di numerose specie animali causando sia infezioni latenti che attive, con la conseguente formazione lesioni proliferative da benigne a preneoplastiche o neoplastiche.
- Le principali manifestazioni cliniche dermatologiche associate a PVs nel cane e nel gatto sono i papillomi orali e cutanei (di tipo esofitico più comunemente e più raramente di tipo endofitico), i papillomi orali, le placche virali cutanee e, solo nel gatto, il carcinoma bowenoide in situ e il sarcoide felino.

Etiopathogenetic, clinical and therapeutical aspects of feline herpesvirus dermatitis and papillomavirus in dogs and cats. Papillomaviruses in dogs and cats

Summary

Viral infections are causes of frequent and numerous clinical manifestations involving different organs in dogs and cats depending on the viruses involved. The present review describes the principal aetiopathogenetic and clinical aspects of herpes- and papillomavirus-induced dermatitis, some of the therapeutical strategies will be discussed. Targets of herpesviruses infections in cats are the respiratory system and the eyes with its adnexa and the skin is only a rare secondary site of infection. Clinical manifestations of herpesvirus dermatitis are erosive and ulcerative lesions, occasionally causing pruritus, that can be present with or without respiratory signs and that can represent a challenge in the clinical practice. Papillomaviruses are instead viruses with a specific epitheliotropism for skin and mucous membrane and can infect both mammals, reptils and birds. Known papillomaviruses are numerous and their number is due to increase especially thanks to the always more sophisticated diagnostic techniques. Classic cutaneous and oral exophytic warts, inverted papilloma, viral plaques, bowenoid in situ carcinoma and feline sarcoid are all clinical manifestations associated with different papillomavirus and will be described in the present article.

BIBLIOGRAFIA

1. Gil da Costa RM, Peleteiro MC, Pires MA *et al.* An Update on Canine, Feline and Bovine Papillomaviruses. *Transboundary and Emerging Diseases* 64:1371-1379, 2017.
2. McBride AA, Human papillomaviruses: diversity, infection and host interactions. *National Reviews of Microbiology* 20: 95-108, 2022.
3. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. *Journal of Clinical Virology* 32: S7-S15, 2005.
4. Munday JS, Knight CG, Luff JA. Papillomaviral skin diseases of humans, dogs, cats and horses: A comparative review. Part 1: papillomavirus biology and hyperplastic lesions. *The Veterinary Journal* 288: 105897, 2022.
5. Yim EK, Park JS. The role of HPV E6 and E7 oncoproteins in HPV-associated cervical carcinogenesis. *Cancer Research Treatment* 37: 319-24, 2005.
6. Fehrmann F, Laimins LA. Human papillomaviruses: targeting differentiating epithelial cells for malignant transofrmation. *Oncogene* 22: 5201-7, 2003.
7. Graham SV. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. *Clinical Science* 131: 2201-2221, 2017.
8. Munday SJ, Wong KA, Julian AF. Cutaneous papilloma associated with a novel papillomavirus sequence in a cat. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 34: 902-904, 2022.
9. Carpenter JL, Kreider JW, Alroy J *et al.* Cutaneous xanthogranuloma and viral papilloma on an eyelid of a cat. *Veterinary Dermatology* 3: 187-90, 1992.
10. Munday SJ, Hanlon EM, Howe L *et al.* Feline cutaneous viral papilloma associated with human papillomavirus type 9. *Veterinary Pathology* 44:924-927, 2007.
11. Sundberg JP, Smith EK, Herron AJ *et al.* Involvement of canine oral papillomavirus in generalized oral and cutaneous verrucosis in a Chinese Shar Pei dog. *Veterinary Pathology* 31: 183, 1994.
12. Bredal WP, Thoresen SI, Rimstad E *et al.* Diagnosis and clinical course of canine oral papillomavirus infection. *Journal of Small Animal Practice* 37: 138-42, 1996.
13. Brooks MA, Campbell KL Concurrent hypothyroidism, IgM deficiency, impaired T-cell mitogen response, and multifocal cutaneous squamous papillomas in a dog. *Canine Practice* 17: 15-21, 1992.
14. Goldschmidt MH, Kennedy JS, Kennedy DR *et al.* Severe papillomavirus infection progressing to metastatic squamous cell carcinoma in bone-marrow transplanted X-linked SCID dogs. *Journal of Virology* 80: 6621-6628, 2006.
15. Thaiwong T, Sledge DG, Wise AG *et al.* Malignant transformation of canine oral papillomavirus (CPV1)-associated papillomas in dogs: An emerging concern? *Papillomavirus Research* 6:83-89, 2018.
16. Nicholls PK, Moore PF, Anderson DM *et al.* Regression of canine oral papillomas is associated with infiltration of CD4+ and CD8+ lymphocytes. *Virology* 283:31-39, 2001.
17. Richman AW, Kirby AI, Rosenkratz W *et al.* Persistent papilloma treated with cryotherapy in three dogs. *Veterinary Dermatology* 28: 625-e154, 2017.
18. Yağci BB, Ural K, Ocal N *et al.* Azithromycin therapy of papillomatosis in dogs: a prospective, randomized, double-blinded, placebo controlled clinical trial. *Veterinary Dermatology* 19: 194-8, 2008.
19. Levy BL, Sample SJ, Yuan H. Multimodal treatment of a dog with disseminated cutaneous viral papillomatosis. *Veterinary Dermatology* 29:78-e31, 2019.
20. Nicholls PK, Stanley MA. Canine papillomavirus - A centenary review. *Journal of Comparative Pathology* 120: 219-33, 1999.
21. Kuntsi-Vaattovaara H, Verstraete FJM *et al.* Resolution of persistent oral papillomatosis in a dog after treatment with a recombinant canine oral papillomavirus vaccine. *Veterinary and Comparative Oncology* 1: 57-63, 2003.
22. Lange CE, Favrot C. Canine papillomaviruses. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 41: 1183-1195, 2011.
23. Tisza MJ, Yuan H, Schlegel R *et al.* Genomic sequence of canine papillomavirus 19. *Genome Announcements* 4: e01380-16, 2016.
24. Lange CE, Ackermann M, Favrot C *et al.* Entire genomic sequence of novel canine papillomavirus type 13. *Journal of Virology* 86: 10226-10227, 2012.
25. Munday JS, Dunowska M, Laurie RE *et al.* Genomic characterisation of canine papillomavirus type 17, a possible rare cause of canine oral squamous cell carcinoma. *Veterinary Microbiology* 182:135-40, 2016.
26. Munday JS, Fairley RA, Mills H *et al.* Oral papillomas associated with *Felis catus* papillomavirus type 1 in 2 domestic cats. *Veterinary Pathology* 52: 1187-1190, 2015.
27. Nagata M, Nanko H, Moriyama A *et al.* Pigmented plaques associated with papillomavirus infection in dogs: is this epidermodysplasia verruciformis? *Veterinary Dermatology* 6: 179-186, 1995.
28. Tobler K, Lange C, Carlotti DN *et al.* Detection of a novel papillomavirus in pigmented plaques of four pugs. *Veterinary Dermatology* 19(1): 21-25, 2008.
29. Hansen N, Nicholas N, Pack G *et al.* Progressive cutaneous viral pigmented plaques in three Hungarian Vizslas and the response of lesions to topical tiglanol tiglate gel. *Veterinary Medical Science* 4: 53-62, 2018.
30. Chang CY, Kawanishi NY, Tomizawa S *et al.* Whole genomic analysis and comparison of two canine papillomavirus type 9 strains in malignant and benign skin lesions. *Viruses* 12: 736, 2020.
31. Alves C, Weber MN, Guimaraes LLB *et al.* Canine papillomavirus type 16 associated to squamous cell carcinoma in a dog: virological and pathological findings. *Brazilian Journal of Microbiology* 51: 2087-2094, 2020.
32. Pal A, Kundu R. Human papillomavirus E6 and E7: the cervical cancer hallmarks and targets for therapy. *Frontiers in Microbiology* 21:3116, 2020.
33. Luff J, Mader M, Rowland P, *et al.* Viral genome integration of canine papillomavirus 16. *Papillomavirus Research* 7:88-96, 2019.
34. Munday JS, Knight CG, Luff JA. Papillomaviral skin diseases of humans, dogs, cats and horses: A comparative review. Part 2: Pre-neoplastic and neoplastic diseases. *The Veterinary Journal* 288: 105898. Epub 2022 Sep 21.
35. Munday JS, Withman AI. Frequent detection of papillomavirus DNA in clinically normal skin of cats infected and noninfected with feline immunodeficiency virus. *Veterinary Dermatology* 21: 307-10, 2010.
36. Geisseler M, Lange CE, Favrot C *et al.* Genotype and seroprevalence of *Felis domesticus* papillomavirus type 2 (FdPV2) in dermatologically healthy cats. *BMC Veterinary Research* 12: 147, 2016.
37. Munday JS, Benfell MW, French A *et al.* Bowenoid in situ carcinomas in two Devon Rex cats: evidence of unusually aggressive neoplasm behaviour in this breed and detection of papillomaviral gene expression in primary and metastatic lesions. *Veterinary Dermatology* 27: e215-e255, 2016.
38. Ravens PA, Vogelnest, L, Tong, LJ *et al.* Papillomavirus-associated multicentric squamous cell carcinoma in situ in a cat: an unusually extensive and progressive case with subsequent metastasis. *Veterinary Dermatology* 24: 642-5, 2013.
39. Munday JS. Papillomavirus in felids. *Veterinary Journal* 199: 340-7, 2014.
40. Favrot C, Welle M, Heimann M, *et al.* Clinical, histologic and immunohistochemical analyses of feline squamous cell carcinoma in situ. *Veterinary Pathology*, 46:25-33, 2009.
41. Munday JS, Kiupel M. Papillomavirus-associated cutaneous neoplasia in mammals. *Veterinary Pathology*, 47: 254-264, 2010.
42. Nicholls PK, Stanley MA. The immunology of animal papillomaviruses. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 73: 101-27, 2000.
43. Vascellari M, Mazzei M, Zanardello C, *et al.* *Felis catus* Papillomavirus Types 1, 2, 3, 4, and 5 in Feline Bowenoid in Situ Carcinoma: An In Situ Hybridization Study. *Veterinary Pathology*, 56:818-825, 2019.
44. Nicholls PK, Stanley MA. The immunology of animal papillomaviruses. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 73: 101-27, 2000.
45. Schulman FY, Krafft AE, Janczewski T. Feline cutaneous fibropapillomas: Clinicopathologic findings and association with papillomavirus infection. *Veterinary Pathology*, 38:291-296, 2001.
46. Munday JS, Thomson N, Dunowska M *et al.* Genomic characterisation of the feline sarcoid-associated papillomavirus and proposed classification as *Bos taurus* papillomavirus type 14. *Veterinary Microbiology* 12: 289-95, 2015.
47. Surgical pathology of tumors of domestic animals, Vol.1 Epithelial tumors of the skin; Vol.3 Tumors of Soft Tissue. Davis-Thompson DVM Foundation.