

IL PROCESSO DI CHERATINIZZAZIONE E CORNEIFICAZIONE CUTANEA DEL CANE.

Parte II: ASPETTI PATOLOGICI

LUCA MECHELLI, LUISA PASCUCCI

*Istituto di Patologia Generale ed Anatomia Patologica Veterinaria
Università degli Studi di Perugia - Via S. Costanzo n.4 - 06100 Perugia*

DIFETTI DELLA CHERATINIZZAZIONE E DELLA CORNEIFICAZIONE CUTANEA

L'omeostasi epidermica rappresenta un processo di grande equilibrio biologico fra le cellule che fisiologicamente vengono a morte e quelle che operano per la loro sostituzione.

Qualunque evento in grado di modificare tale sistema determina alterazioni quali-quantitative dell'epidermide le quali producono segni clinici evidenti che possono essere individuati nelle ipercheratosi, nelle ipocheratosi e nelle discheratosi (Figg. 1 e 2).

L'ipercheratosi rappresenta l'aumento di spessore dello strato corneo. Viene indicata in due forme morfologiche diverse: la ortocheratosica, dove le cellule appaiono totalmente corneificate e la paracheratosica, con la presenza di corneociti nucleati immaturi^{1,2,3} (Figg. 3 e 4).

Le ipocheratosi sono patologie di raro riscontro nel cane per le quali è stato ipotizzato un processo esfoliativo particolarmente rapido. Istologicamente si caratterizzano per la presenza di uno strato corneo di spessore estremamente ridotto.^{2,3}

Le discheratosi, infine, rappresentano un aspetto patologico dell'epidermopoiesi caratterizzato da fenomeni di cheratinizzazione precoci ed anormali di singoli elementi cheratinocitari. Esse si associano a numerose patologie cutanee infiammatorie (malattie autoimmunitarie), alle malattie seborroiche ed alle forme neoplastiche epiteliali.^{2,3}

In medicina veterinaria si è abusato per molto tempo di termini impropri per definire le malattie dermatologiche caratterizzate da iperproduzione di scaglie cutanee (Fig. 5), indicandole con espressioni come "seborrea" o "difetti della cheratinizzazione".

Da un punto di vista clinico, in effetti, tali patologie si manifestano con caratteri spesso comuni e di difficile differenziazione eziologica (Tab. 1).⁴

Le attuali conoscenze hanno permesso di definire con chiarezza i meccanismi che sono alla base dello sviluppo e della differenziazione cellulare epidermica, individuandoli in un processo di cheratinizzazione ed in un processo di corneificazione.

Il primo si riferisce alla conversione delle fibrille di cheratina dello strato basale nei macrofilamenti cheratoialini

degli strati superiori. Il secondo processo rappresenta, invece, la trasformazione dei cheratinociti in corneociti, cioè lo sviluppo dello strato corneo.¹

Il nostro proposito, pertanto, è quello di indicare una classificazione morfo-patogenetica, ispirata alle osservazioni di R.W. Dunstan (1994), attraverso parametri individuati nelle precedenti considerazioni.



FIGURA 1 - Aspetto della cheratina di cane normalmente prodotta. Micrografia elettronica a scansione.

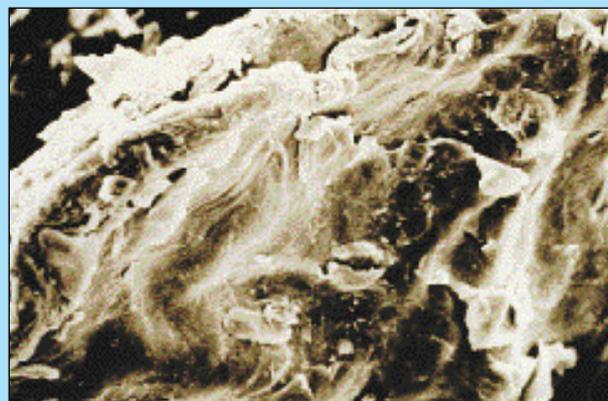


FIGURA 2 - Aspetto della cheratina in cane affetto da seborrea secca. Micrografia elettronica a scansione.

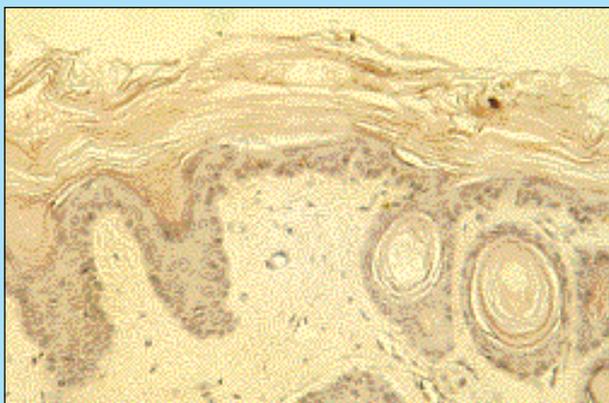


FIGURA 3 - Aspetto istopatologico della ipercheratosi ortocheratosica di tipo lamellare. Cute di cane, ematossilina-eosina, 10x.



FIGURA 4 - Aspetto istopatologico della ipercheratosi paracheratosica. Cute di cane, ematossilina-eosina, 25x.



FIGURA 5 - Micrografia elettronica a scansione che evidenzia la presenza di grosse scaglie cutanee adese ai peli in un cane con dermatite seborroica.

PATOLOGIE DELLA CHERATINIZZAZIONE

Mentre nell'Uomo sono state documentate due malattie legate ad anomalie della cheratinizzazione e cioè l'*epidermolisi bollosa semplice* e l'*ipercheratosi epidermolitica*, nel cane si è a conoscenza di una sola patologia discheratino-poietica e cioè l'*ittiosi epidermolitica*.¹

Tabella 1
Classificazione delle patologie scagliose da un punto di vista clinico: forme primarie (A) e forme secondarie (B)

A	
Forme generalizzate	Forme localizzate
Seborrea idiopatica primaria	Dermatite lichenoido-psoriasiforme
Dermatosi sensibile alla somministrazione di vitamina A	Ipercheratosi naso-digitale
Dermatosi sensibile alla somministrazione di zinco	Acne
Displasia epidermica	Dermatosi del margine dell'orecchio
Adenite sebacea	
Displasia follicolare	
Sindrome del comedone dello Schnauzer	
Ittiosi	
B	
Patologie pruriginose	Patologie non pruriginose
Scabbia	Leishmaniosi
Cheyletiella	Demodicosi
Atopia	Dermatofitosi
Allergia alimentare	Ipotiroidismo
	Iperadrenocorticismo
	Anomalie ormoni sessuali
	Pemfigo foliaceo
	Micosi fungoide

Con il termine ittiosi, in particolare, si intende indicare un gruppo eterogeneo di genodermatosi caratterizzate da marcato e compatto ispessimento dello strato corneo esteso a buona parte del rivestimento cutaneo.³

L'*ittiosi epidermolitica del cane* è una malattia estremamente rara, riscontrata prevalentemente in razze canine appartenenti al gruppo degli Spaniel, che si caratterizza per la presenza di squame cutanee generalizzate, a carattere verrucoso focale presenti fin dalla nascita. Ad esse si accompagna la presenza di proiezioni lamellari a livello delle facce flessorie e dei cuscinetti plantari.⁶

La dermatopatia si esprime istologicamente con una ipercheratosi ortocheratosica laminata caratterizzata dallo sviluppo di proiezioni digitate, ipercheratosi follicolare, ipergranulia con atipie dei granuli cheratocitici, marcata vacuolizzazione dei cheratinociti dello strato spinoso-granuloso e con microvescicolazioni epidermiche.^{1,6,7}

PATOLOGIE DELLA CORNEIFICAZIONE

Le malattie che originano da "modificazioni del processo di corneificazione" sono, al contrario delle precedenti, numerose e di frequente riscontro.

Visto il rilevante numero di queste patologie, sono stati proposti molteplici criteri di classificazione da parte degli Autori che si sono interessati allo studio di questo argomento. Quello proposto da R.W. Dunstan nel 1994 individua quattro modelli fondamentali di anomalie della corneificazione:

- a) anomalie che seguono all'azione di fattori esogeni;
- b) anomalie che originano da cause endogene, in assenza di processi infiammatori;
- c) anomalie che originano da cause endogene, in associazione a processi infiammatori;
- d) anomalie non ancora classificabili.

A) Anomalie che seguono all'azione di fattori esogeni

A questo gruppo appartengono tutte le malattie cutanee associate a traumatismi epidermici (grattamento, compressioni ripetute, etc.). Sebbene questo tipo di lesione si esprima con lo sviluppo di estese aree di ipercheratosi ortocheratosica, laminata o compatta, in realtà il processo rappresenta un meccanismo reattivo cutaneo nei confronti di stimoli meccanici perpetuati.¹

Alle modificazioni cheratiniche superficiali si accompagnano lesioni iperplastiche reattive dell'epidermide ed in particolare dello strato spinoso, come nelle così dette forme croniche pruriginose autotraumatiche. A questo proposito vorremmo ricordare le dermatiti iperplastiche croniche, il granuloma da leccamento o acral lick dermatitis del cane, la cheratosi attinica, la cheratosi lichenoidale e le numerose dermatopatie sostenute da agenti biologici.⁸

B) Anomalie che originano da cause endogene, in assenza di processi infiammatori

A questo capitolo appartengono le seguenti patologie:

- 1) Ittiosi lamellare non eritrodermica, non epidermolitica;
- 2) Ittiosi eritrodermica non epidermolitica del gatto Siamese;
- 3) Seborrea idiopatica primaria;
- 4) Displasia follicolare;
- 5) Seborrea del margine dell'orecchio;
- 6) Sindrome del comedone dello Schnauzer;
- 7) Dermatosi che risponde alla somministrazione di vitamina A;
- 8) Iperadrenocorticismo o sindrome di Cushing;
- 9) Ipotiroidismo.

B.1 Ittiosi lamellare non eritrodermica non epidermolitica

Esistono numerose forme di ittiosi che hanno in comune una più o meno vistosa ipercheratosi, cui tipicamente corrisponde uno strato spinoso di spessore normale o poco aumentato.

Nell'uomo si distinguono quattro forme principali: l'ittiosi volgare, l'eritroderma ittiosiforme congenito bollosa o ittiosi epidermolitica, l'ittiosi lamellare e l'ittiosi X-linked.^{3,5,8}

L'ittiosi lamellare non eritrodermica e non epidermolitica del cane è una malattia congenita che si osserva esclusivamente nel Cocker Spaniel, nello Yorkshire Terrier e negli incroci con i terriers, caratterizzata dalla presenza di squame abbondantissime e di placche ipercheratosiche fissurate diffuse a tutta la cute ed ai cuscinetti plantari.^{1,9}

Tali lesioni possono manifestarsi con particolare intensità a livello delle pieghe cutanee, delle regioni ventrali e dei cuscinetti plantari, in cui si osserva una marcata ipercheratosi prevalentemente lamellare. A queste alterazioni può essere associata la presenza di aree alopeciche, iperpigmentate e lichenificate.^{9,10}

L'osservazione istologica consente di individuare una marcata ipercheratosi ortocheratosica laminare, un ispessimento dello strato dei granuli e la presenza di zaffi di cheratina nella porzione infundibulare dei follicoli piliferi. L'indice mitotico dello strato basale può essere incrementato con conseguente aumento dello spessore epidermico, sebbene sia possibile riscontrare casi in cui le dimensioni dell'epitelio vengono rigorosamente rispettate.^{1,3}

B.2 Ittiosi eritrodermica non epidermolitica del gatto siamese

È una forma che si manifesta clinicamente sin dalla nascita ed è caratterizzata, istologicamente, da un ispessimento dello strato corneo.¹ Per ulteriori approfondimenti inerenti questa ed altre patologie scagliose del gatto, non oggetto della presente trattazione, si rimanda alla consultazione di testi specializzati.

B.3 Seborrea idiopatica primaria (S.I.P.)

La seborrea idiopatica primaria del cane è una dermatopatia cronica caratterizzata da abnorme formazione di scaglie e, talvolta, da eccessiva untuosità della cute e del mantello.^{3,8}

Si osserva con maggior frequenza nel Cocker Spaniel e nello Springer Spaniel, mentre è di più raro riscontro in razze quali il West Highland White Terrier, il Basset Hound, il Pastore tedesco, il Doberman Pinscher, il Bassotto tedesco, lo Shar-pei, il Labrador Retriever, il Setter irlandese ed il Barboncino.^{3,9,11}

La patologia, in genere, diviene clinicamente apparente in soggetti di età compresa tra uno e tre anni e persiste per tutta la vita.¹¹

I dati presenti in letteratura indicano le numerose controversie ancora presenti in merito alla definizione della seborrea idiopatica primaria come patologia della cheratinogenesi o della corneocitogenesi.^{1,6,8,9}

Certi di non poter risolvere in questa sede un problema così complesso, vorremmo comunque sottolinearne alcuni aspetti che rendono proponibile la classificazione di questa condizione morbosa tra le patologie della corneificazione cutanea.

La prima osservazione riguarda la evidente alterazione funzionale che si verifica nel compartimento germinativo dell'epidermide: le cellule basali vanno incontro ad una notevole riduzione del ciclo cellulare (120,8 ore nei cani seborroici contro le 192,8 ore nei cani normali) e ad un

incremento del numero complessivo dei cheratinociti attivati per la proliferazione (62,1% contro il 40,4% dei cani sani).¹²

Il tempo di rinnovamento delle cellule epidermiche in cani affetti da S.I.P. è stato valutato mediante l'impiego di un marcatore nucleare, la [³H] timidina, inoculato per via intradermica. È stata così rilevata una sensibile riduzione del tempo di rinnovamento che mostra una durata di 22 giorni nei cani sani e di soli 8 giorni nei cani seborroici.^{11,12,13}

A queste osservazioni si aggiunge l'assenza di alterazioni morfologiche dei granuli cheratoialini che lascerebbe escludere un difetto prevalente della cheratinopoiisi (vedi ittiosi epidermolitica).^{5,6}

La seborrea idiopatica primaria può essere distinta in due forme cliniche:

- la seborrea secca, caratterizzata da desquamazione focale o diffusa, mantello asciutto ed opaco e notevole secchezza della cute;
- la seborrea oleosa (o grassa), con desquamazione e presenza di abbondante materiale di aspetto ceroso. Questa condizione è responsabile della conglutinazione dei peli e della cheratina desquamata sulla superficie cutanea, così come dell'untuosità e del particolare odore rancido della cute.^{3,4,9}

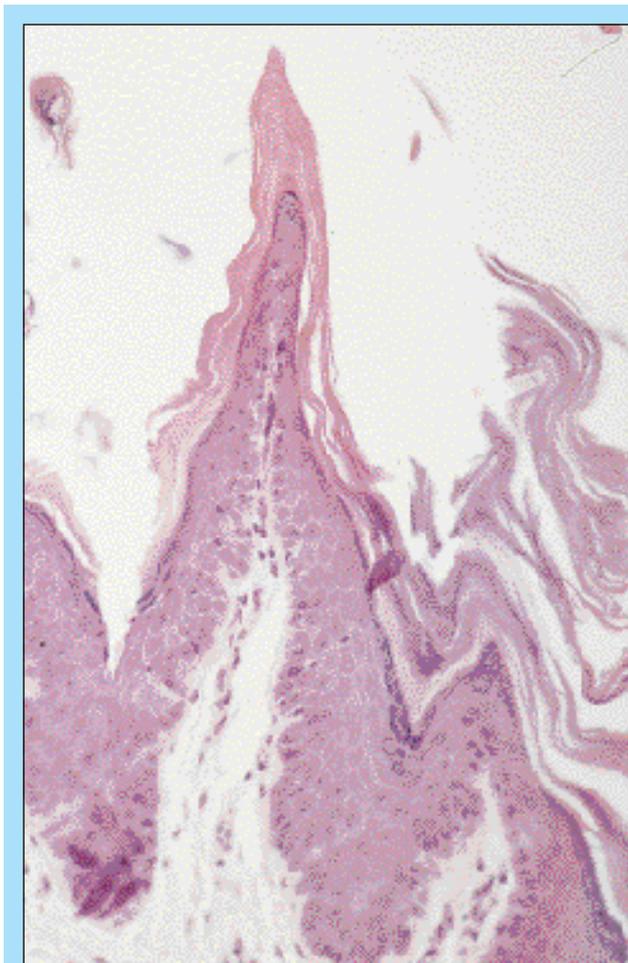


FIGURA 6 - Cane Cocker Spaniel maschio di 6 mesi. Tipici "cornetti epidermici" dell'ostio follicolare in corso di seborrea idiopatica primaria. Ematossilina-eosina, 25x.

Il quadro istopatologico è dominato da ipercheratosi ortocheratosica e paracheratosica epidermica e da cheratosi follicolare con scaglie eruttive che originano dall'ostio follicolare ("cornetti epidermici") (Fig. 6). Si osserva inoltre una modesta acantosi epidermica, anagen follicolare e fenomeni di discheratosi.^{6,8}

B.4 Displasia follicolare

La displasia follicolare è una patologia piuttosto infrequente, caratterizzata da alopecia e da alterazioni qualitative del mantello.⁸

Le razze colpite sono numerose e tra queste ricordiamo: il Siberian Husky, l'Airedale Terrier, l'Irish Water Spaniel, il Portoghese Water dog, il Boxer, il Bulldog inglese, il Bulldog francese, lo Schnauzer nano.⁸

I segni clinici mostrano una notevole variabilità in relazione alla razza dell'animale. I più salienti sono rappresentati da una qualità scadente del mantello, da modificazioni del suo colore e da una ipotricosi più o meno accentuata legata alla perdita dei peli primari.⁸

Le lesioni sono distribuite per lo più in maniera simmetrica e sono localizzate prevalentemente al tronco risparmiando il muso e le porzioni distali delle estremità.⁸

Le lesioni istopatologiche sono state suddivise in base ai peculiari aspetti che l'osservazione microscopica ha consentito di evidenziare nelle varie razze colpite. Tuttavia, i caratteri comuni che assumono valore patognomonico per la diagnosi di displasia follicolare, possono essere così riassunti: l'epidermide ed il derma mostrano aspetto normale, ad eccezione dei modesti fenomeni di ipercheratosi superficiale; a livello follicolare si osservano le principali alterazioni con fenomeni di cheratosi infundibulare e di accentuazione della cheratinizzazione tricolemmale a cui si associa un'anomala crescita del pelo all'interno del follicolo pilifero e un'alterazione morfologica della stessa struttura follicolare. A questi elementi si associa il riscontro di fenomeni di incontinenza del pigmento melanico, come nel caso dell'alopecia del colore diluito.^{8,9}

B.5 Seborrea del margine dell'orecchio

La seborrea del margine dell'orecchio è una condizione morbosa idiopatica piuttosto rara del cane, che si caratterizza per la presenza di lesioni distribuite simmetricamente ai padiglioni auricolari.⁹

Si riscontra con maggior frequenza nel Bassotto tedesco e nelle razze ad orecchie pendule.^{3,8,9}

L'aspetto macroscopico è contraddistinto dalla presenza di croste sottili di consistenza cerosa, non pruriginose, tenacemente adese alla cute ed ai peli del margine delle pinne.^{3,9}

Istologicamente si osserva una marcata ipercheratosi ortocheratosica e paracheratosi focale con presenza di strati di cheratina compatta adesa all'epitelio superficiale. Si rileva inoltre cheratosi follicolare ed iperplasia papillata del margine stesso.^{8,9}

B.6 Sindrome del comedone dello Schnauzer

La sindrome del comedone dello Schnauzer è un disturbo della corneificazione follicolare caratterizzato dalla formazione di comedoni multipli prevalentemente distribuiti lungo la linea dorsale mediana.

Si riscontra esclusivamente negli Schnauzer nei quali si apprezzano piccole formazioni rotondeggianti, rilevate, papuloso-crostose (Fig. 7). Le lesioni non sono pruriginose salvo nei casi in cui si sviluppa una follicolite batterica secondaria.^{3,8,9}

Istologicamente le lesioni sono caratterizzate da un aumento del diametro dell'ostio follicolare per l'accumulo di cheratina all'interno della cavità (Fig. 8). La parete follicolare può apparire moderatamente acantotica e, frequentemente, si osservano fenomeni infiammatori secondari.^{8,9}

B.7 Dermatosi che risponde alla somministrazione di vitamina A

La dermatosi che risponde alla somministrazione di vitamina A è una rara patologia di tipo scaglioso che si osserva nel Cocker Spaniel e, con minor frequenza, nello Schnauzer nano, nel Labrador Retriever e nello Shar-pei.^{3,8,9}

L'eziologia di questa dermatopatia non è stata ancora chiarita: alcuni Autori la attribuiscono ad un deficit locale di vitamina A, altri ad un'alterazione della sua captazione a livello epidermico, altri infine, ad un disturbo nella sua utilizzazione in sede cutanea.^{9,14,15,16}

La risposta alla somministrazione di vitamina A non è stata correlata, in questo caso, ad un deficit sistemico della vitamina stessa, ma è stata piuttosto interpretata come il risultato di un'azione farmacologica svolta dal retinolo ad elevato dosaggio su una condizione dismetabolica prettamente cutanea.⁹ I retinoidi infatti, come già indicato nella I parte, possiedono una spiccata attività modulatrice dose-dipendente nei confronti della maturazione cheratinocitaria.

La dermatosi che risponde alla somministrazione di vitamina A si sviluppa già nei primi 2-3 anni di vita ed è caratterizzata dalla presenza di scaglie diffuse su tutta la superficie corporea, mantello secco ed opaco e frequente presenza di comedoni⁹ (Fig. 9).

Le regioni corporee maggiormente interessate sono la superficie ventrale e laterale del torace e dell'addome e, meno frequentemente, il collo e la faccia.^{3,8,9}

Le lesioni dermatologiche si associano spesso ad otite esterna ceruminosa e a manifestazioni pruriginose di grado variabile.^{3,9}



FIGURA 7 - Cane Schnauzer femmina di 6 anni. Presenza di numerosi comedoni.



FIGURA 9 - Cute di cane con scaglie di grosse dimensioni. Seborrea secca in corso di "dermatosi che risponde alla somministrazione di vitamina A".

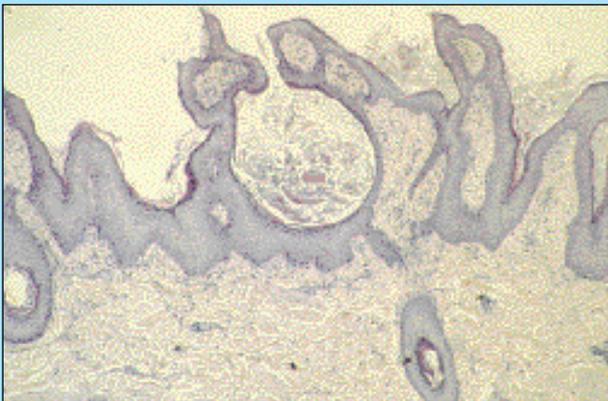


FIGURA 8 - Aspetto istopatologico del comedone, caratterizzato da dilatazione dell'ostio follicolare per accumulo di cheratina e da acantosi della parete. Ematossilina-eosina, 10x.

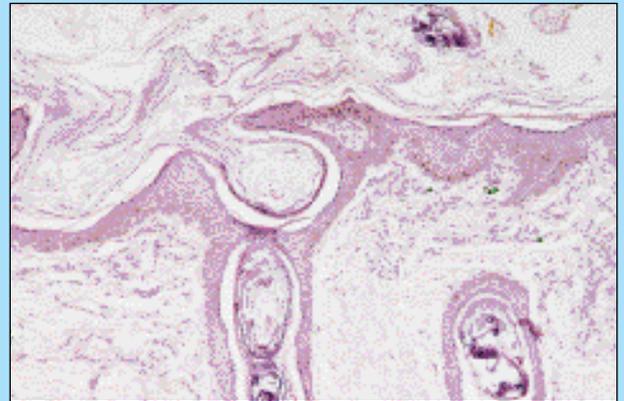


FIGURA 10 - Micrografia cutanea di cane con "dermatosi che risponde alla somministrazione di vitamina A". Ematossilina-eosina, 5x.

Le lesioni istopatologiche sono rappresentate da lieve acantosi, modesta ipercheratosi ortocheratosica e marcata cheratosi follicolare (Fig. 10). Quest'ultima assume un aspetto caratteristico per la presenza di "cornetti" epidermici ben adesi alla superficie cutanea.^{6,8,9}

B.8 Iperadrenocorticismismo o sindrome di Cushing

La "sindrome di Cushing" è una condizione morbosa piuttosto frequente nel cane che si associa ad un eccesso di corticosteroidi ematici.³

La malattia può insorgere in maniera spontanea o come patologia iatrogena. Nel primo caso, che si osserva con maggior frequenza in cani di età compresa tra i 7 ed i 9 anni, si possono distinguere tre forme eziopatogenetiche: la forma ipofisaria (80-85% dei casi), la forma surrenalica (15-20% dei casi) e la così detta sindrome da "ACTH ectopico".³

La sindrome di Cushing di *origine ipofisaria* consegue ad un'eccessiva attività secernente della ghiandola pituitaria che induce aumento del tasso ematico di ACTH e successiva iperplasia bilaterale nodulare, diffusa o nodulare-diffusa della corteccia del surrene.^{3,17}

Le razze che mostrano una predisposizione più spiccata nei confronti di questa malattia sono soprattutto quelle brachicefaliche (Boxer, Boston Terrier, etc.), ma non è infrequente il riscontro di iperadrenocorticismismo ipofisario anche nel Barboncino, nel Bassotto, nel Pastore tedesco, nel Beagle, nel Labrador, nello Yorkshire ed in altri Terriers.¹⁷

Molti Autori sono concordi nel sostenere che questa forma sia quasi sempre la conseguenza di macro (20-100% dei casi) o microneoplasie (10%) funzionanti ipofisarie, mentre raramente questa sindrome sarebbe attribuibile ad un difetto nella regolazione ipotalamica (eccesso di ACTH-Releasing Factor) o ad un'anomalia nel sistema di "feed-back".^{3,17,18}

La *forma surrenalica* consegue, invece, ad iperplasie, adenomi o adenocarcinomi corticosurrenalici funzionanti che determinano un aumento della secrezione di cortisolo, con "feed-back" negativo sulla liberazione ipotalamica dell'ACTH - Releasing Factor e conseguente atrofia della ghiandola surrenale controlaterale.³

L'età media d'insorgenza è, nel 90% dei casi, superiore ai 9 anni.¹⁷

I soggetti particolarmente predisposti sono cani di grossa taglia appartenenti alle razze Pastore dei Pirenei, Pastore tedesco, Boxer, ma un numero rilevante di casi si verifica anche tra i Barboncini, gli Yorkshire ed i Bassotti. Le femmine sono più colpite rispetto ai maschi.¹⁷

La *sindrome da "ACTH ectopico"* è una forma di iperadrenocorticismismo non associata né a patologie ipofisarie, né a patologie surrenaliche.³

Nell'Uomo si osserva frequentemente in corso di neoplasie polmonari o pancreatiche, mentre nel cane si verifica, seppure molto raramente, in soggetti affetti da linfosarcoma o da carcinoma bronchiale. Si sospetta che nel contesto di queste neoplasie si sviluppi una popolazione cellulare in grado di secernere ACTH o sostanze ACTH-simili.³

L'*iperadrenocorticismismo da cause iatrogeno* è una delle forme più frequentemente osservate in cani di qualsiasi età ed è indotto dalla somministrazione prolungata sistemica o topica, di corticosteroidi.^{17,19}

I segni clinici cutanei che si riscontrano in corso di Cushing si manifestano con una certa gradualità e progressione nell'arco di alcuni mesi e sono caratterizzati da alopecia bilaterale simmetrica non pruriginosa con interessamento del tronco risparmiando la testa e gli arti. Inoltre si osserva un'estrema sottigliezza dei peli residui che assumono un aspetto lanuginoso.^{17,20}

La cute mostra una marcata atrofia, ipoelasticità e ridotta capacità rigenerativa con prolungamento dei tempi di cicatrizzazione. Si possono inoltre apprezzare macule iperpigmentate, comedoni (5-35 % dei casi) localizzati prevalentemente a livello delle regioni dorsali e fenomeni di "calcinosis cutis" (2-4 % dei casi).^{17,20}

Dei numerosi sintomi clinici rilevabili nel corso di questa patologia ricordiamo i più salienti rappresentati da poliuria e polidipsia, polifagia, atrofia muscolare, epatomegalia, addome pendulo "a botte", ipogonadismo, difficoltà respiratorie, zoppia, nonché letargia e comparsa di infezioni ricorrenti (cistiti, congiuntiviti, piodermiti, etc.).^{17,20}

Le lesioni istologiche, piuttosto peculiari nel loro insieme, si caratterizzano per la presenza di fenomeni di atrofia di tutte le strutture cutanee.

A livello epidermico si osserva una marcata riduzione dello spessore epiteliale ed ipercheratosi ortocheratosica. Il derma appare atrofico con riduzione del numero e dello spessore delle fibre collagene. Atrofiche risultano anche le strutture ghiandolari sebacee ed i muscoli piloerettori che, talvolta, possono essere del tutto assenti. Nella maggior parte dei casi i follicoli si trovano in fase telogen, raramente in fase catagen e mostrano cheratosi ed assottigliamento dell'epitelio infundibulare. Non è infrequente il riscontro di ipermelanosi e la presenza di precipitati di calcio a livello del derma superficiale e della membrana basale epidermica e follicolare.⁶

Le lesioni dermatologiche si sviluppano in totale assenza di fenomeni infiammatori.⁶

B.9 Ipotiroidismo

L'ipotiroidismo è la endocrinopatia di più frequente riscontro nel cane.³

Le razze in cui tale patologia si riscontra più comunemente sono il Doberman, l'Alano, il Setter irlandese, il Bobtail.¹⁷

La perdita della funzionalità tiroidea si realizza in maniera lenta e progressiva ed i sintomi legati ad insufficienza tiroidea si manifestano solo quando la maggior parte del tessuto ghiandolare ha perso la sua funzionalità.¹⁷

I sintomi che caratterizzano questa patologia sono molto vari ed esprimono il coinvolgimento di numerosi organi ed apparati quali quello riproduttivo, cardiovascolare, gastroenterico e neuromuscolare. Inoltre l'animale presenta manifestazioni comportamentali anomale, letargia, termofilia e obesità.^{17,20}

In particolare, i segni cutanei sono caratterizzati da alopecia simmetrica bilaterale che interessa tutto il corpo, ad eccezione delle estremità distali; mantello secco, privo di lucentezza e con peli molto fragili; iperpigmentazione; piodermite ricorrente ed ispessimento della cute.²⁰

Le lesioni istopatologiche sono caratterizzate da acantosi, telogen follicolare e mixedema con conseguente ispessimento dermico. L'ipercheratosi ortocheratosica rappresenta spesso l'anomalia più significativa, insieme al riscontro di una marcata accentuazione dei fenomeni di cheratinizzazione tricolemmale follicolare ("follicoli a fiamma"). I muscoli piloerettori possono talvolta apparire ipertrofici o addirittura vacuolizzati. Quest'ultima lesione, secondo alcuni Autori, assume significato patognomonico di ipotiroidismo.⁶

Infine, lo sviluppo di dermatiti e follicoliti batteriche secondarie è un evento piuttosto comune nel corso di questa endocrinopatia.⁶

C) Anomalie che originano da cause endogene, in associazione a processi infiammatori

A questo gruppo appartengono le seguenti patologie:

- 1) Dermatite seborroica idiopatica;
- 2) Adenite sebacea;
- 3) Acne del cane;
- 4) Dermatite lichenoidale psoriasiforme;
- 5) Dermatite che risponde alla somministrazione di zinco.

C.1 Dermatite seborroica idiopatica

La dermatite seborroica idiopatica rappresenta lo sviluppo di un processo infiammatorio nel corso di seborrea idiopatica primaria.³

Colpisce prevalentemente soggetti adulti ed è caratterizzata da desquamazione abnorme e dalla presenza di placche eritematose ben delimitate o confluenti, spesso accompagnate da follicolite.

I detriti di cheratina, di colore giallo-bruno e di consistenza cerosa, conglutinano i peli e conferiscono untuosità alla cute e al mantello.

Le lesioni si evidenziano soprattutto a livello delle regioni ventrali e sono quasi sempre accompagnate da prurito. Nelle forme protratte si può osservare alopecia, lichenificazione ed iperpigmentazione.³

Le lesioni istopatologiche sono caratterizzate da dermatite spongiosa iperplastica perivascolare e superficiale,

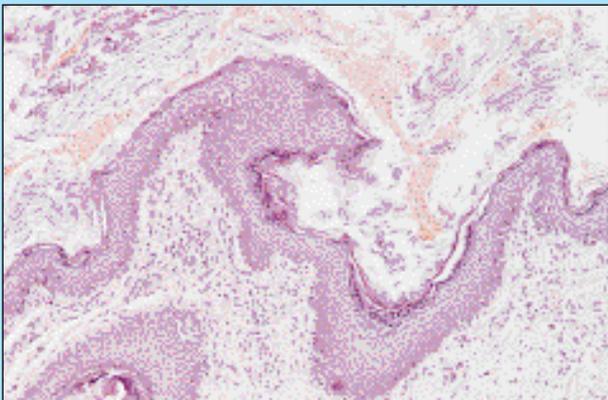


FIGURA 11 - Aspetto dermatopatologico della dermatite seborroica del Cocker Spaniel. Ematossilina-eosina, 10x.

con un infiltrato cellulare misto, costituito da linfociti, plasmacellule, macrofagi e granulociti neutrofili. L'iperplasia e l'ipercheratosi epidermica, di grado modesto nelle fasi iniziali, acquistano i caratteri di una severa acantosi e di una ipercheratosi ortocheratosica (prima intrecciata, poi laminare ed infine compatta). Si osserva inoltre cheratosi follicolare, paracheratosi infundibulare, "cornetti" follicolari, presenza di croste e sviluppo di scaglie riferibili a paracheratosi^{1,8,11} (Fig. 11).

C.2 Adenite sebacea

Con il termine adenite sebacea viene indicato un gruppo di affezioni, la cui caratteristica comune è la presenza di un processo infiammatorio diretto contro le strutture ghiandolari sebacee cutanee.²¹

Le ricerche volte ad individuare una precisa eziologia responsabile dell'adenite sebacea non hanno dato risultati soddisfacenti, inducendo i numerosi Autori che si sono occupati di questo problema, a formulare molteplici teorie.^{8,9,21}

La prima di queste (teoria ereditaria) è legata alla possibilità che si tratti di una genodermatosi, vista l'evidente predisposizione di razza mostrata da cani Akita, Samoiedo, Vizsla, Barboncino.

Questa teoria considera l'eventualità che un difetto strutturale primario delle ghiandole sebacee e dei loro dotti scateni l'intero processo.

Una seconda teoria chiama in causa meccanismi di tipo autoimmunitario nei confronti di antigeni legati alla ghiandola sebacea (teoria autoimmunitaria).

Una terza fa riferimento alla possibilità che il processo infiammatorio sia la conseguenza di un alterato meccanismo della corneificazione in grado di determinare ostruzione dei dotti sebacei e conseguente distruzione del tessuto ghiandolare (teoria ostruttiva).

Una quarta ipotesi, infine, individua lo sviluppo del processo patologico in un'alterazione primaria del metabolismo lipidico che si ripercuoterebbe sul processo di maturazione cheratinocitaria e sulla produzione di sebo (teoria dismetabolica).

La riduzione della secrezione sebacea che ne deriva determina una secchezza dello strato corneo, particolarmente accentuato a livello degli infundibuli follicolari. Questa condizione induce la cheratina ad aggregarsi in cilindri con aspetto simil-ceroso, responsabili della conglutinazione dei peli.^{8,21}

La notevole variabilità del quadro clinico ed istopatologico che caratterizza l'adenite sebacea, rende difficile stabilire se questa dermatopatia sia un'entità morbosa unica con manifestazioni diversificate nelle varie razze colpite o rappresenti, piuttosto, un gruppo di malattie distinte a cui si è attribuito lo stesso nome.²¹

Le lesioni, tendenzialmente non pruriginose, insorgono nel 90% dei casi, in un'età compresa tra 1,5 e 5 anni e sono prevalentemente localizzate a livello della testa (Fig. 12), del planum nasale, dei padiglioni auricolari, del dorso del collo, del tronco e della coda.²¹

Clinicamente si distinguono:

- a) *forme lievi*, caratterizzate da modica ipercheratosi associata ad una lieve ipotricosi;

- b) *forme moderate*, con alopecia a chiazze, placche ipercheratosiche, rari fenomeni di piodermite secondaria e sporadico riscontro di *Malassezia pachydermatis* nello strato corneo;
- c) *forme gravi*, contraddistinte da marcata alopecia che spesso appare e scompare periodicamente, grave ipercheratosi, frequente riscontro di piodermite secondaria o di colonizzazione dello strato corneo da parte di *Malassezia pachydermatis*.²¹

Le lesioni istologiche possono essere distinte in iniziali, a completo sviluppo e tardive.

Le lesioni iniziali sono caratterizzate da una lieve perifollicolite che si localizza prevalentemente a livello della porzione follicolare istmica e che spesso coinvolge il dotto della ghiandola sebacea. Gli elementi cellulari che compongono l'infiltrato sono rappresentati soprattutto da linfociti, macrofagi e neutrofili. L'ortocheratosi infundibulare è, a questo stadio, ancora lieve.²¹

Le lesioni a completo sviluppo sono sostanzialmente analoghe a quelle della fase iniziale della patologia, ma sono caratterizzate da una maggiore intensità ed estensione. Si osserva una grave follicolite granulomatosa localizzata a livello dell'istmo follicolare che si estende alla ghiandola sebacea fino a distruggerla. I macrofagi acquistano un

peculiare aspetto vacuolizzato ("foam cells"), mentre l'epidermide può mostrare alterazioni analoghe a quelle riferite per la dermatite seborroica²¹ (Fig. 13).

Le lesioni tardive o in risoluzione sono caratterizzate da una flogosi follicolare meno severa, ma spesso più estesa rispetto alle fasi precedenti. I macrofagi conservano l'aspetto vacuolizzato già descritto e, a livello dell'infundibulo follicolare, si osserva ipercheratosi ortocheratosica. Il reperto istopatologico più caratteristico, in questa fase, è la fibrosi periannessiale e la perdita totale delle ghiandole sebacee.²¹

Anche i follicoli piliferi possono mostrare segni di sofferenza ed appaiono atrofici, displasici e, non raramente, si osservano lesioni cicatriziali (alopecia cicatriziale) con la scomparsa totale dell'unità follicolare-pilifera.²¹

C.3 Acne del cane

L'acne è un'alterazione del processo di corneificazione follicolare frequentemente complicato da flogosi secondaria.

È di frequente riscontro nelle razze a pelo corto come il Bulldog inglese, il Boxer, il Doberman Pinscher.

Le prime manifestazioni si verificano, senza predilezione di sesso, nel periodo dello sviluppo sessuale (3°-12° mese di vita) e possono o meno persistere anche nell'adulto.^{3,9}

Le lesioni che caratterizzano l'acne canina sono rappresentate da formazioni papuloso-crostose e nodulari che prendono origine dai comedoni. Le aree più frequentemente ed intensamente coinvolte sono il mento e le labbra³ (Fig. 14).

All'osservazione microscopica si può apprezzare la presenza di ipercheratosi, acantosi, erosioni e croste. I follicoli superficiali appaiono dilatati dalla presenza di abbondante cheratina fino alla formazione di vere e proprie cisti follicolari. La rottura di queste strutture cistiche induce lo sviluppo di gravi ed estesi fenomeni infiammatori, caratterizzati da lesioni piogranulomatose e granulomatose profonde determinate dalle masse di cheratina libere nel connettivo dermico. In queste aree, infatti, sono presenti cellule epitelioidi e cellule giganti multinucleate intorno a frammenti di materiale cheratinico^{6,8} (Fig. 15).



FIGURA 12 - Cane Vizsla femmina di 1,5 anni. Tipiche lesioni facciali della "adenite sebacea".

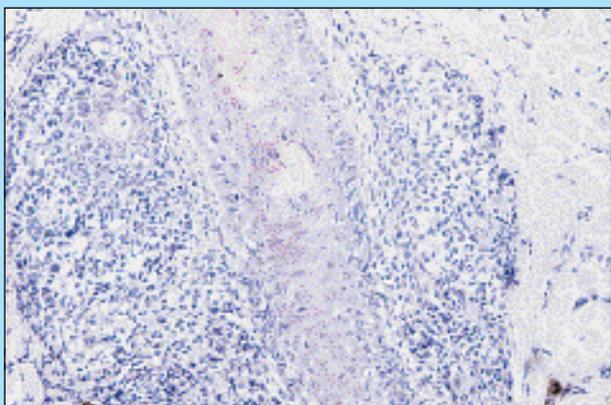


FIGURA 13 - Cane Vizsla femmina di 1,5 anni. Aspetto istopatologico della adenite sebacea. Flogosi piogranulomatosa della ghiandola. Ematossilina-eosina, 25x.



FIGURA 14 - Cane Bull Terrier maschio di 6 mesi. Distribuzione al labbro superiore e al mento di lesioni papulo-pustolose in corso di acne.

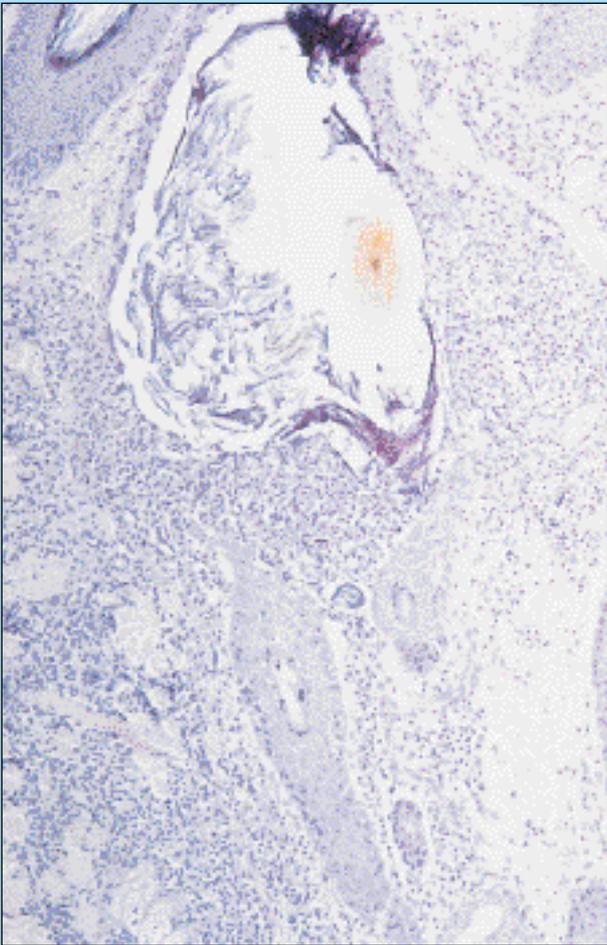


FIGURA 15 - Lesione dermatopatologica in corso di acne in cui si osserva un intenso processo flogistico a ridosso della parete follicolare erosa. Ematossilina-eosina, 10x.

C.4 Dermatite lichenoidale psoriasiforme

La dermatite lichenoidale-psoriasiforme è una dermatopatia molto rara che insorge in età precocissima (4-18 mesi) e che è stata osservata soltanto nello Springer Spaniel Inglese.^{3,8,9}

Questa patologia si caratterizza per la presenza di scaglie diffuse e di papule crostose che, confluendo, determinano la formazione di placche.⁸

Le localizzazioni prevalenti sono: il padiglione auricolare, il condotto uditivo esterno, la regione preauricolare e periorbitale, le labbra, la porzione ventrale dell'addome, il prepuzio e l'inguine.^{8,9}

Le lesioni non sono pruriginose ed evolvono, cronicizzando, verso un'accentuazione dei fenomeni di ipercheratosi che, in alcuni casi, assumono i caratteri di una vera e propria papillomatosi.⁹

L'esame istopatologico consente di evidenziare un coinvolgimento sia dermico che epidermico. L'epidermide mostra acantosi focale di grado notevole con formazione di caratteristiche proiezioni papillari che si spingono nel derma, analogamente a quanto si osserva nella psoriasi dell'uomo.

Un altro rilievo caratteristico è rappresentato dalla presenza di pustole intradermiche contenenti eosinofili e/o neutrofili, del tutto simili ai microascessi del Munro evidenziati nella psoriasi dell'uomo.

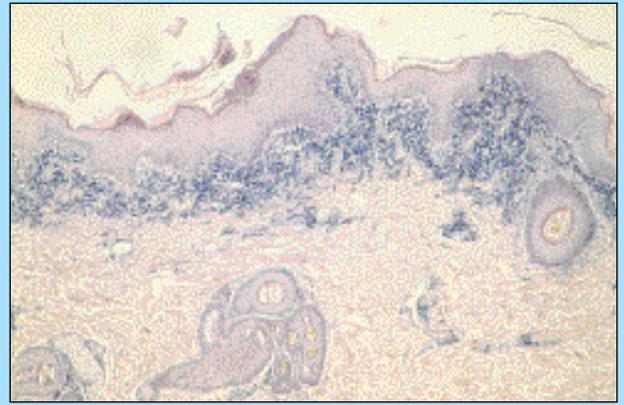


FIGURA 16 - Aspetto dermatopatologico della dermatite lichenoidale psoriasiforme. Le lesioni si caratterizzano per il tipico infiltrato lichenoidale linfo-plasmacellulare. Ematossilina-eosina, 5x.

Ulteriori elementi costantemente osservati in corso di dermatite lichenoidale-psoriasiforme del cane sono rappresentati da ipercheratosi epidermica e cheratosi follicolare sempre associate alla presenza di scaglie. Nella porzione più superficiale del derma, a ridosso della giunzione dermo-epidermica, si evidenzia la presenza di un infiltrato lichenoidale linfoplasmacellulare che delinea l'estensione del processo (Fig. 16).^{8,9}

C.5 Dermatite che risponde alla somministrazione di zinco

La dermatite che risponde alla somministrazione di zinco è una patologia di non frequente riscontro che può manifestarsi come conseguenza di varie cause fra cui una carenza primaria di zinco nell'alimento, un alterato rapporto quantitativo tra zinco ed altri costituenti della dieta, un deficit enzimatico che può determinare un'alterazione dell'assorbimento o della metabolizzazione.⁸

Quest'ultima forma, di evidente natura ereditaria (forma primaria), osservata prevalentemente nel Siberian Husky e nell'Alaskan Malamute, è caratterizzata dalla presenza di abbondanti scaglie cutanee, da croste e da alopecia. Le lesioni, frequentemente complicate da una piodermite superficiale batterica secondaria, si distribuiscono in maniera prevalentemente simmetrica, soprattutto a livello delle regioni periorale, periorbitale, auricolare, scrotale, perineale e, occasionalmente, ai cuscinetti plantari (Fig. 17).⁸

La forma secondaria, imputabile ad errori dietetici quali-quantitativi, si osserva soprattutto in cuccioli di razze pesanti in rapido accrescimento.^{8,22}

Macroscopicamente si apprezzano scaglie, erosioni ed ulcere a livello delle giunzioni muco-cutanee, del planum nasale, dei cuscinetti plantari e nelle aree di decubito (pressure points). Alle lesioni cutanee si associano, talvolta, sintomi generali quali anoressia e depressione.⁸

I rilievi istopatologici sono caratterizzati da acantosi, spongiosi e paracheratosi di grado variabile, croste sierocellulari, erosioni ed ulcere superficiali. Tuttavia, l'aspetto che i dermatopatologi tengono in particolare considerazione



FIGURA 17 - Cane Siberian Husky di 2 anni. Dermatite che risponde alla somministrazione di zinco. Scaglie giallastre fortemente adese alla superficie interna del padiglione auricolare.

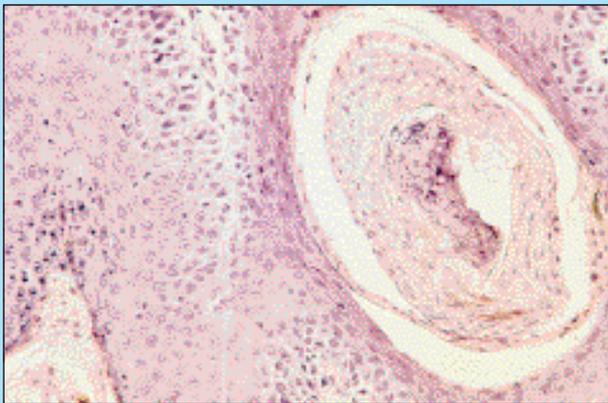


FIGURA 18 - Aspetto istopatologico della ipercheratosi paracheratosica follicolare in corso di dermatite che risponde alla somministrazione di zinco. Ematossilina-eosina, 40x.

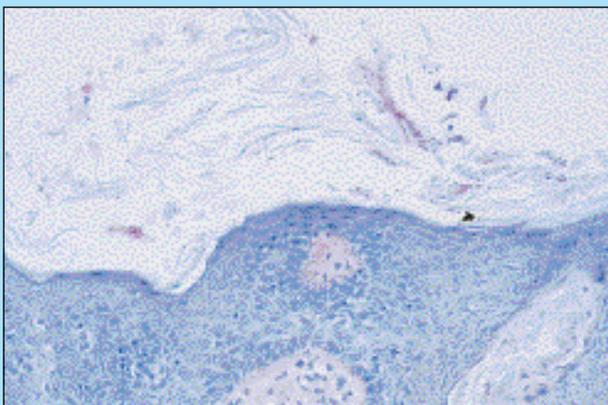


FIGURA 19 - Aspetto dermatopatologico della displasia epidermica del West Highland White Terrier. Nella cheratina è possibile rilevare la presenza di *Malassezia pachydermatis*. P.A.S., 25x.

ne per identificare questa patologia è la paracheratosi della porzione infundibulare del follicolo pilifero⁸ (Fig. 18).

Alle lesioni epidermiche e follicolari si associa la presenza di una dermatite superficiale perivascolare con infiltrato cellulare misto (linfociti, macrofagi, eosinofili e neutrofili).⁸

D) Anomalie non ancora classificabili

D.1 Displasia epidermica o dermatosi iperplastica del West Highland White Terrier o displasia epidermica associata a infezione da *Malassezia pachydermatis* o seborrea del West Highland White Terrier

La displasia epidermica è una dermatopatia cronica che colpisce quasi esclusivamente i cani di razza West Highland White Terrier di entrambi i sessi.^{3,8,9}

Le manifestazioni cliniche sono caratterizzate da eritema generalizzato, alopecia, lichenificazione, iperpigmentazione, prurito notevole, untuosità e odore intenso della cute.

Le lesioni insorgono in genere a livello del tronco, ma generalizzano molto rapidamente fino a coinvolgere, nelle forme prostrate, tutta la superficie cutanea. Una linfadenopatia regionale o sistemica può accompagnare le alterazioni cutanee.^{1,8,9}

Le lesioni dermatopatologiche si caratterizzano per la presenza di una accentuata acantosi con notevole proliferazione che può assumere aspetti di tipo pseudo-carcinoso. L'indice mitotico dei cheratinociti basali appare estremamente elevato associandosi ad un sovvertimento della polarità delle cellule degli strati più profondi epidermici. Questi elementi si accompagnano alla presenza di ipercromasia, ipercheratosi ortocheratosica (compatta o laminare) e paracheratosi, spongiosi diffusa o focale, croste siero-cellulari.^{1,8,9}

Nel derma superficiale si evidenzia una flogosi iperplastica perivascolare con un infiltrato cellulare costituito da scarsi eosinofili e da neutrofili, macrofagi, plasmacellule e linfociti in proporzioni variabili.^{1,8,9}

Non è infrequente il riscontro di *Malassezia pachydermatis* a livello dello strato corneo epidermico ed infundibulare (Fig. 19). Questa condizione può essere interpretata come l'esito di un'alterazione del processo di corneificazione che, modificando la superficie cutanea, la rende più disponibile allo sviluppo di lieviti.^{1,8,9}

Bibliografia

1. Dunstan R.W. I difetti della cheratinizzazione da un punto di vista istopatologico. In: Atti del XXIV incontro di aggiornamento permanente dei veterinari per animali da compagnia - Aggiornamenti in Dermatologia, p.133. Pisa, 18-20 Marzo 1994.
2. Jubb K.V.F., Kennedy P.C., Palmer N. Pathology of domestic animals. 4th edition, vol.1. Academic Press inc.; 1993.
3. Scott D.W., Miller W.H., Griffin C.E. Muller and Kirk's Small Animal Dermatology. 5th edition - Saunders Company, Philadelphia, 1995.
4. Kwochka K.W. Overview of normal keratinization and cutaneous scaling disorders of dogs. In: Griffin C.E., Kwochka K.W., MacDonald J.M. - Current Veterinary Dermatology: the science and art of therapy, p.167. Mosby Year Book, St. Louis, 1993.
5. Massi G. Atlante di Dermatologia. Masson, 1995.
6. Yager J.A., Wilcock B.P. Color atlas and text of surgical pathology of the dog and cat. Vol.1 - Wolfe Publishing, Mosby Year Book, 1994.
7. Dunstan R.W., Kennis R.A. Selected heritable skin diseases of domesticated animals. In: Handbook of mouse mutations with skin and hair abnormalities - Animal models and biomedical tools. CRC Press, p.509; 1994.
8. Gross T.L., Ihrke P.J., Walder E.J. Veterinary dermatopathology. A macroscopic and microscopic evaluation of canine and feline skin disease. Mosby Year Book, 1992.
9. Kwochka K.W. Hereditary keratinization defects. In: Proc 2nd World Cong Vet Dermatol; p.143. Montréal, 13-16 Maggio, 1992.

10. Guaguere E., Alhaidari Z. Les troubles de la kératinisation. In: Acts 5th Ann Meet Vet Dermatol. Groupe de travail en Dermatologie Vétérinaire, p.1. Dicembre, 1994.
11. Kwochka K.W., Rademakers A.M. Cell proliferation kinetics of epidermis, hair follicles and sebaceous glands of Cocker Spaniels with idiopathic seborrhea. *Am J Vet Res*; 50: 1918; 1989.
12. Kwochka K.W. Keratinization abnormalities: understanding the mechanisms of scale formation. *Adv Vet Dermatol*; Vol.2; p.91; Pergamon Press. Montreal, 1992.
13. Baker B.B., Maibach H.I. Epidermal cell renewal in seborrheic skin of dogs. *Am J Vet Res*; 48: 726; 1987.
14. Kwochka K.W. Primary keratinization disorders of dogs. In: Griffin C.E., Kwochka K.W., MacDonald J.M. - *Current Veterinary Dermatology: the science and art of therapy*; p.176. Mosby Year Book, St. Louis, 1993.
15. Ihrke P.J., Goldschmidt M.H. Vitamin A - responsive dermatosis in the dog. *J Am Vet Med Assoc*; 182:687; 1983.
16. Klein-Szanto A.J.P., Martin D.H., Pine A.H. Cutaneous manifestations in rats with advanced vitamin A deficiency. *J Cutan Pathol*; 7: 260; 1980.
17. Fabbri F. Le endocrinopatie. In: *Corso di base di Dermatologia*. Cremona, 9-11 Maggio 1996.
18. Jensen R.B., DuFort R.M. Hyperadrenocorticism in dogs. *Compend Vet Contin Ed*; 13: 615; 1991.
19. Murphy C.J. et al. Iatrogenic Cushing's syndrome in a dog caused by topical ophthalmic medication. *J Am Anim Hosp Assoc*; 26: 640; 1990.
20. Kummel B.A. *Color Atlas of Small Animal Dermatology*. The C.V. Mosby Company, 1990.
21. Dunstan R.W., Rosser E.J. Adenite sebacea. In: *Atti del XXIV incontro di aggiornamento permanente dei veterinari per animali da compagnia - Aggiornamenti in Dermatologia*; p.141. Pisa, 18-20 Marzo 1994.
22. Fondati A., Ferrer L. *Atlante di Dermatologia dei piccoli animali*. Edizioni S.C.I.V.A.C., 1993.