

Dermatite esfoliativa compatibile con ittiosi non epidermolitica in cinque cani di razza Golden retriever

RIASSUNTO

Cinque soggetti di razza Golden retriever e di età compresa tra tre mesi e due anni e mezzo venivano portati alla visita per la presenza di lesioni dermatologiche non pruriginose, caratterizzate da abbondante esfoliazione e iperpigmentazione, a distribuzione prevalentemente ventrale. Gli esami collaterali dermatologici eseguiti (raschiati cutanei, esami microscopici del materiale prelevato con nastro adesivo trasparente) risultavano negativi in tutti i casi ad eccezione del rilievo di lieviti del genere *Malassezia* (0-1 lieviti per campo a 1000X) in tre casi. L'esame istologico delle biopsie cutanee mostrava ipercheratosi compatta di tipo laminare, modica iperplasia, assenza di infiltrato infiammatorio dermico e, compatibilmente con i dati forniti dal segnalamento e dall'esame clinico, veniva emessa la diagnosi di dermatite esfoliativa compatibile con l'ittiosi non epidermolitica descritta recentemente nel Golden retriever. La terapia topica con uno shampoo contenente zolfo e acido salicilico (Dermocanis® seborree, veterinaria Esteve) eseguita settimanalmente e la supplementazione quotidiana con acidi grassi essenziali (Ribes pet perle®, NBF Lanes) consentivano un miglioramento dei segni clinici pari a circa il 50%, seguito da rapida recidiva con l'interruzione della terapia. Veniva quindi istituita una terapia di mantenimento con supplementazione orale quotidiana di acidi grassi essenziali e bagni ogni una o due settimane, a seconda della disponibilità dei proprietari.

Silvia Colombo*, **Alessandra Baroni****,
Francesca Aspidi°, **Francesca Abramo°°**

*Medico Veterinario, DipECVD, Libero Professionista,
Via Felice Musazzi 24 - Legnano (MI)

**Medico Veterinario, Libero Professionista,
Centro Veterinario Torinese - Lungo Dora Colletta 147 - Torino

°Medico Veterinario, Libero Professionista, Clinica Veterinaria
dell'Orologio - Via Gramsci 1/4 - Sasso Marconi (BO)

°°Medico Veterinario, Dipartimento di Patologia Animale,
Università di Pisa - Viale delle Piagge, 2 - 56124 Pisa

INTRODUZIONE

Le alterazioni della corneificazione, spesso descritte nel cane con il termine generico e poco appropriato di "seborrea", sono numerose e vengono distinte in forme ereditarie e acquisite. Tra le prime, l'ittiosi è una rara genodermatosi caratterizzata da ipercheratosi che coinvolge tutta la superficie cutanea¹. In medicina umana, le dermatosi ittiosiformi sono un gruppo di malattie caratterizzate istologicamente da alterazioni della normale corneificazione e clinicamente dalla presenza di esfoliazione e possono manifestarsi alla nascita, durante l'età infantile o adulta². Per molte di queste malattie, sono stati identificati il difetto genetico presente, la sua espressione metabolica e le modalità con cui il difetto viene trasmesso di generazione in generazione². In medicina veterinaria, raramente è stato caratterizzato il difetto genetico che causa la malattia ed esistono solo descrizioni di singoli casi clinici nel cane e nel gatto, con aspetti clinici e istopatologici a volte talmente diversi da rendere la classificazione estremamente difficoltosa^{1,3}. In generale, le ittiosi nel cane e nel gatto vengono classificate istologicamente in epidermolitiche, ossia caratterizzate da lisi dei cheratinociti e dovute a mutazioni delle cheratine, e non-epidermolitiche, in cui le anomalie metaboliche sono diverse ma non si osserva la distruzione delle cellule dell'epidermide³.

Due recenti pubblicazioni segnalano la presenza di una malattia dermatologica caratterizzata da abbondante esfoliazione con iperpigmentazione, generalmente non associata a prurito, in soggetti di razza Golden retriever. Questi cani sono di solito di giovane età e non presentano altri sintomi clinici ad eccezione dell'esfoliazione^{4,5}. La recente pubblicazione di questi due articoli e di un abstract⁶ che descrivono clinicamente, istologicamente ed ultrastrutturalmente la malattia denominandola difetto di corneificazione⁴, ittiosi non epidermolitica⁵ o ittiosi⁶ ha spinto gli autori del presente articolo a descrivere cinque casi con manifestazioni cliniche e istologiche simili in cani di razza Golden retriever, di cui è nota l'evoluzione clinica dopo terapia.

DESCRIZIONE DEI CASI CLINICI

Segnalamento e anamnesi

Cinque cani di razza Golden retriever (Tab. I) venivano visitati per la presenza di esfoliazione diffusa e iperpigmentazione, associate in un solo caso (caso n. 3) a lieve prurito. Nel caso n.1 le lesioni erano comparse all'età di due anni, mentre in tutti gli altri soggetti erano già presenti al momento dell'acquisizione da parte dei proprietari, all'età di 2-3 mesi. Tutti i soggetti erano stati acquistati presso allevamenti italiani, erano regolarmente vaccinati, alimentati con diete commerciali secche

°Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 08/10/2008 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 06/02/2009°.

TABELLA I
Segnalamento, profilassi contro i parassiti esterni e terapie precedenti nei 5 casi descritti

Caso n.	Età	Sesso	Profilassi antiparassitaria	Terapie precedenti
1	2,5 anni	M	Fipronil-methoprene mensile	Shampoo (zolfo e acido salicilico), acidi grassi essenziali e zinco PO
2	6 mesi	M	Fipronil-methoprene mensile	Shampoo (enilconazolo, clorexidina)
3	4 mesi	M	–	–
4	3 mesi	M	–	–
5	3 mesi	F	Imidacloprid-permetrina mensile	–



FIGURA 1 - Caso n. 1, esfoliazione con grosse scaglie iperpigmentate a carico della spalla.



FIGURA 3 - Caso n. 5, addome: presenza di scaglie brunastre adese alla cute glabra.



FIGURA 2 - Caso n. 5, esfoliazione con scaglie giallastre adese alla cute nella regione ascellare.



FIGURA 4 - Caso n. 5, particolare a maggior ingrandimento della cute addominale.

di buona qualità e vivevano in casa. Un solo soggetto (caso n. 4) conviveva con un cane di razza Dalmata, che non presentava lesioni dermatologiche. La profilassi contro i parassiti esterni e le eventuali terapie precedentemente somministrate sono riassunte nella Tabella 1.

Quadro clinico

L'esame obiettivo generale non evidenziava alterazioni in nessuno dei cinque cani. L'esame dermatologico mostrava la presenza di abbondanti scaglie sottili e poligonali, di colore biancastro o brunoastro (iperpigmentazione reticolata) e di dimensioni variabili dai due ai 10 millimetri (Figg. 1-4). L'esfoliazione era generalizzata in tutti i soggetti, anche se appariva di più grave entità sulla cute addominale, ascellare e della faccia interna delle cosce. In tre casi (casi n. 1, 3 e 4) si osservava inoltre abbondante cerume di colore marrone nei condotti uditivi esterni.

Diagnosi differenziali

Le diagnosi differenziali prese in considerazione per il caso n.1, unico soggetto che aveva manifestato i segni clinici in età adulta, comprendevano la cheyletiosi, la demodicosi, la leishmaniosi, la seborrea primaria, la dermatosi che risponde alla vitamina A, la dermatosi che risponde allo zinco, l'adenite sebacea e l'ipotiroidismo, eventualmente complicate da sovracrescita batterica o di *Malassezia* spp. In tutti gli altri soggetti, vista la giovane età, si includevano malattie genetiche quali l'ittiosi, mentre venivano considerate poco probabili la leishmaniosi e l'ipotiroidismo.

Procedure diagnostiche

In tutti i soggetti si eseguivano raschiati cutanei superficiali e profondi ed esami microscopici con nastro adesivo trasparente per la ricerca di *Demodex canis* e di *Cheyletiella* spp., che risultavano negativi, ed esami citologici per apposizione e mediante nastro adesivo trasparente.

L'esame citologico mostrava la presenza di corneociti anucleati in tutti i soggetti, e di occasionali lieviti del genere *Malassezia* nei casi n.1, 4 e 5 (0-1 lieviti per campo a 1000X).

L'esame citologico del cerume auricolare, eseguito nei soggetti n. 1, 3 e 4, rivelava occasionali lieviti del genere *Malassezia* solo nel caso n.1 (1-2 lieviti per campo a 1000X).

L'esame istopatologico delle biopsie cutanee, prelevate in sedazione e con anestesia locale, permetteva di osservare in tutti i casi assenza di infiltrato infiammatorio in sede dermica, modica iperplasia dell'epidermide di tipo regolare e ipercheratosi ortoceratosa. Quest'ultima era caratterizzata da un aspetto laminare compatto, con marcata eosinofilia soprattutto nei primi strati di corneociti (Figg. 5-6). Occasionalmente si riscontrava anche dilatazione infundibolare con modica ipercheratosi.

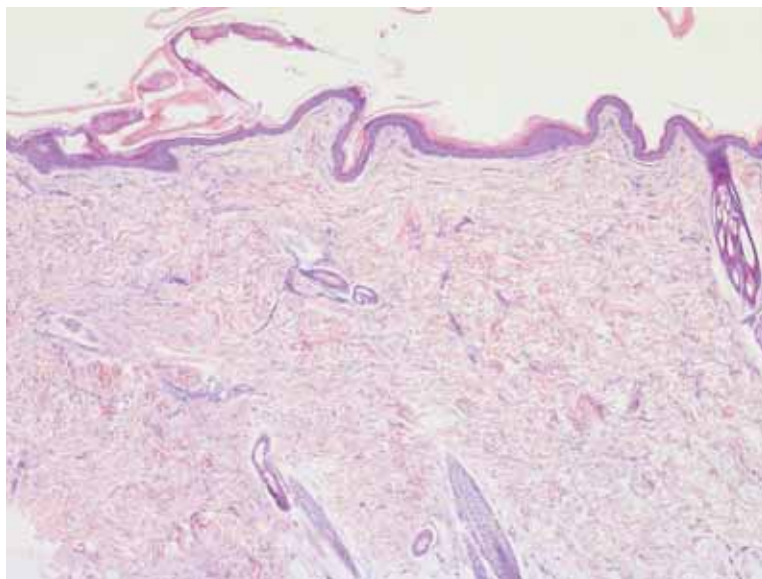


FIGURA 5 - Istologia della cute. Assenza di infiltrato infiammatorio dermico, modesta iperplasia dell'epidermide e ipercheratosi compatta (E&E, piccolo ingrandimento).

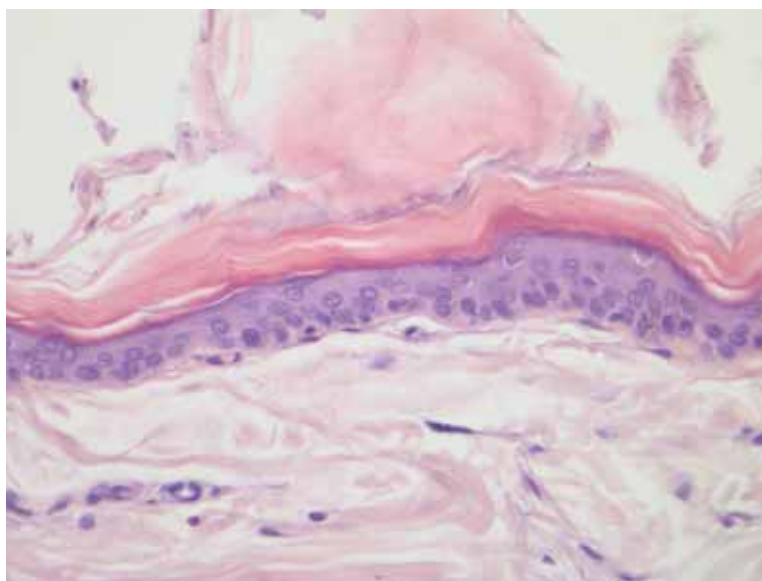


FIGURA 6 - Istologia della cute. Particolare della precedente, si noti l'ipercheratosi compatta di aspetto laminare ed intensamente eosinofila (E&E, forte ingrandimento).

Nel soggetto n.1, che, come ricordiamo, aveva manifestato la sintomatologia clinica all'età di due anni, venivano inoltre eseguiti un esame sierologico per la leishmaniosi mediante immunofluorescenza indiretta, che risultava negativo e un dosaggio della tiroxina totale (TT4) e della tireotropina (cTSH) mediante metodica RIA (radioimmunoassay) che risultavano nei limiti della norma (TT4: 28 nmol/l, intervallo di normalità 13-52 nmol/l; cTSH: 0,10 mg/ml, valore normale < 0,41 mg/ml).

Trattamento

Nei casi 1, 4 e 5, in cui all'esame citologico erano stati osservati lieviti, si prescriveva itraconazolo (Sporanox®, Janssen) al dosaggio di 5 mg/kg al giorno per via orale per 4 settimane. Tutti i soggetti venivano inoltre sottoposti ad un trattamento locale ogni 7 giorni con uno shampoo contenente zolfo, acido salicilico ed estratto di *Salix alba* (Dermocanis® seborree, veterinaria Esteve) e a supplementazione quotidiana con acidi grassi essenziali (Ribes pet perle®, NBF Lanes).

Evoluzione

Quattro settimane dopo l'inizio del trattamento, in tutti i soggetti si osservava un miglioramento parziale della malattia, con riduzione dell'esfoliazione del 50% circa. Nei casi n.1, 4 e 5, trattati anche con itraconazolo, gli esami citologici di controllo non permettevano di osservare lieviti del genere *Malassezia*. Si decideva quindi di sospendere la somministrazione di itraconazolo nei tre casi trattati. Per quanto concerne la shampoooterapia e l'integrazione con acidi grassi essenziali, in tutti i casi il tentativo di interrompere il trattamento, effettuato dopo 8-10 settimane dall'inizio della terapia, conduceva ad un nuovo aumento dell'intensità dell'esfoliazione, osservabile entro 1-2 settimane. Si decideva quindi di mantenere i soggetti sotto integrazione quotidiana con acidi grassi essenziali (Ribes pet perle®, NBF Lanes) e shampoooterapia (Dermocanis® seborree, veterinaria Esteve) con frequenza settimanale o bisettimanale, a seconda della disponibilità dei proprietari, a lungo termine.

DISCUSSIONE

La dermatite esfoliativa descritta in questi cinque soggetti di razza Golden retriever è sovrapponibile per gli aspetti clinici e istologici alla malattia recentemente riportata in letteratura sotto i nomi di difetto della corneificazione del Golden retriever, ittiosi del Golden retriever o ittiosi non-epidermolitica del Golden retriever^{4,5,6}. Nel presente articolo, gli autori hanno scelto di utilizzare la denominazione generica di dermatite esfoliativa compatibile con ittiosi non-epidermolitica sulla base di segnalamento, storia clinica ed esclusione di altre malattie. L'evidente predisposizione del Golden retriever per questa malattia supporta fortemente l'esistenza di un difetto genetico, ed è auspicabile che a breve venga individuato il gene responsabile.

Gli articoli pubblicati descrivono, se considerati complessivamente, 113 soggetti che provengono dalla Francia, dalla Gran Bretagna e dagli Stati Uniti d'America^{4,5,6}.

Per quanto di recente identificazione, la malattia sembra essere piuttosto diffusa, almeno da un

punto di vista geografico, facendo ipotizzare l'esistenza di linee di sangue comuni tra gli allevamenti di diversi paesi. La modalità con cui il difetto genetico viene ereditato sembra essere autosomica recessiva, dal momento che maschi e femmine risultano ugualmente colpiti, che di solito i cani affetti sono figli di genitori normali e che l'incrocio di un riproduttore affetto dalla malattia con uno sano produce cucciolate con soggetti sani e malati^{4,5}. Non è stato però finora possibile escludere una modalità di ereditarietà dominante a penetranza incompleta, dal momento che la malattia può manifestarsi in soggetti adulti e che casi molto lievi possono essere erroneamente classificati come sani^{4,5}. Nei nostri casi non è stato possibile ottenere tutti i pedigree dei cani per poter effettuare una comparazione; i soggetti provenivano comunque da allevamenti diversi e da regioni diverse.

La malattia si osserva in cani giovani, nella maggior parte dei casi prima dell'anno di età; in uno studio, oltre il 50% dei soggetti manifestava la sintomatologia prima dei tre mesi⁴. Nei cinque casi descritti, un solo cane aveva due anni al momento dell'insorgenza della malattia, mentre gli altri quattro avevano meno di sei mesi.

I segni clinici da noi osservati sono completamente sovrapponibili con quanto precedentemente descritto; si osservavano abbondante esfoliazione, con scaglie più o meno pigmentate, di grosse dimensioni, a distribuzione generalizzata e simmetrica, più grave sulla cute ventrale^{4,5,6}. Il caso n.3 presentava inoltre lieve prurito, segno clinico descritto in uno solo degli articoli pubblicati⁵, nel 17% dei casi: tra questi, alcuni soggetti erano affetti concomitantemente da allergie in forma lieve, altri avevano una pododermite superficiale e per alcuni non è stata trovata una spiegazione per il prurito⁵. Nel nostro caso non è stata identificata alcuna malattia concomitante al momento della visita e il proprietario non ha lamentato la presenza di prurito ai controlli eseguiti successivamente.

La presenza di abbondante cerume marrone nei condotti uditivi, da noi osservata in tre soggetti (casi n. 1, 3 e 4), viene citata da un solo autore, in un cane risultato poi affetto da otite da *Malassezia* spp.⁴. La presenza di lieviti del genere *Malassezia* spp. sulla cute, invece, da noi rilevata in tre cani (casi n. 1, 4 e 5) non viene citata in nessuna delle pubblicazioni consultate.

La significatività della presenza del lievito a livello cutaneo nei Golden retriever colpiti è però discutibile, in quanto la terapia sistemica con itraconazolo non ha condotto ad alcun miglioramento sostanziale, mentre la sospensione della terapia topica con uno shampoo cheratolitico e cheratoplastico e dell'integrazione con acidi grassi essenziali ha causato un evidente peggioramento dell'esfoliazione.

L'esame istopatologico, senza l'ausilio del segnalamento e della presentazione clinica non consente di emettere una diagnosi di certezza. Il rilievo di ipercheratosi compatta laminare marcatamente eosinofila, in assenza di quadri iperplastici e infiammatori, se associata a segnalamento ed esame clinico compatibili, consente di emettere una diagnosi di compatibilità con un difetto della corneificazione. La compattezza e l'eosinofilia dei primati di corneociti potrebbe dipendere da una coesione eccessiva tra le cellule, per la persistenza di strutture di adesione che normalmente si dissolvono nello strato corneo per consentire il normale meccanismo di esfoliazione della cute⁴. L'esame con il microscopio elettronico consente infatti di identificare alterazioni strutturali specifiche di alcune forme di ittiosi e nei Golden retriever colpiti ha suggerito che la causa più probabile sia la persistenza dei corneodesmosomi, strutture deputate a mantenere la coesione tra le cellule dello strato corneo che, in condizioni normali, sono raramente osservate tra le cellule ormai in procinto di distaccarsi dall'epidermide^{4,6}. L'entità della proliferazione dei cheratinociti nei Golden retriever affetti, studiata in base all'uso del marker di proliferazione Ki 67, invece, è risultata essere uguale a quella dei cani sani, dimostrando che l'esfoliazione non è dovuta ad aumentata produzione di cellule dello strato corneo⁶. Tale rilievo si correla con il quadro istopatologico dei casi descritti in questo lavoro, dove non è stata riscontrata iperplasia epidermica. Infine, l'aggettivo "non epidermolitica" in questa forma di ittiosi lieve descrive la mancanza di alterazioni necrotiche dei cheratinociti.

In conclusione, questo articolo descrive cinque casi di dermatite esfoliativa compatibile con ittiosi non-epidermolitica del Golden retriever, con caratteristiche cliniche e istologiche del tutto sovrapponibili alla malattia descritta in letteratura, e suggerisce che la malattia è presente anche nel nostro paese. Dal momento che si tratta di una malattia ereditaria, è opportuno consigliare i proprietari dei cani malati di non utilizzarli a scopo riproduttivo. Sarebbe inoltre auspicabile

che ricercatori, medici veterinari e allevatori collaborassero allo scopo di caratterizzare il gene alterato per poter identificare precocemente i soggetti portatori. Il loro riconoscimento consentirebbe di escluderli dalla riproduzione e, di conseguenza, di eliminare il difetto genetico dalle linee di sangue italiane.

Parole chiave

Cane, Golden retriever, dermatologia, esfoliazione, ittiosi.

■ Exfoliative dermatitis compatible with non-epidermolytic ichthyosis in Golden retrievers: five cases

Summary

Five Golden retriever dogs, three month to two and a half year-old, were presented for severe non-pruritic scaling with hyperpigmentation, affecting predominantly the ventral trunk. Diagnostic tests such as skin scrapings and scotch tests were negative; cytology showed *Malassezia* yeasts in three cases (0-1 yeasts/field at 1000X magnification). Histopathology revealed compact laminated hyperkeratotic keratosis and, according to signalment and clinical lesions, a diagnosis of exfoliative dermatitis similar to non-epidermolytic ichthyosis recently described in Golden retriever dogs was made. Therapy with daily oral supplementation of essential fatty acids (Ribes pet perle®, NBF Lanes) and a sulphur and salicylic acid shampoo (Dermocanis® seborree, veterinaria Esteve) applied once weekly resulted in approximately 50% improvement of clinical signs. However, all dogs relapsed as soon as the therapy was discontinued. Therefore, maintenance therapy with daily oral supplementation with essential fatty acids and baths weekly or every other week was recommended, based on owners' compliance.

Key words

Dog, Golden retriever, dermatology, scaling, ichthyosis.

BIBLIOGRAFIA

1. Scott DW, Miller WH, Griffin CE: Muller & Kirk's Small Animal Dermatology. Philadelphia, WB Saunders Co, 2001, pp 913-1004.
2. DiGiovanna JJ: Ichthyosiform dermatoses. In: Fitzpatrick's dermatology in general medicine, 6th Edition. Eds IM Freedberg, AZ Eisen, K Wolff et al. New York, McGraw-Hill, 2003, pp 481-505.
3. Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ et al: Skin diseases of the dog and cat. Clinical and histopathologic diagnosis. Oxford, Blackwell Science Ltd, 2005, pp 161-198.
4. Cadiergues MC, Patel A, Shearer DH et al: Cornification defect in the Golden retriever: clinical, histopathological, ultrastructural and genetic characterisation. *Vet Dermatol* 19:120-129, 2008.
5. Mauldin EA, Credille KM, Dunstan RW et al: The clinical and morphologic features of nonepidermolytic ichthyosis in the Golden retriever. *Vet Pathol* 45:174-180, 2008.
6. Guaguere E, Bensignor E, Muller A et al: Epidemiological, clinical, histopathological and ultrastructural aspects of ichthyosis in Golden retrievers: a report of 50 cases. *Vet Dermatol* 18:382-383, 2007.