

Le malattie genetiche o ereditarie della cute

RIASSUNTO

Negli ultimi anni l'identificazione delle mutazioni e l'analisi dei polimorfismi all'interno del genoma canino è stata resa possibile grazie all'introduzione di nuove tecniche molecolari. Lo studio delle alterazioni del DNA ha così permesso di definire la corretta patogenesi delle malattie mono o multifattoriali. Nel cane le malattie ereditarie, definite a trasmissione congenita se presenti sin dalla nascita, possono essere causate da un singolo gene mutante e trasmettersi secondo la modalità autosomica dominante, autosomica recessiva o essere legate al cromosoma sessuale X. Sebbene siano difficili da documentare in ambito veterinario, le anomalie cromosomiche o l'interazione tra più geni e molteplici fattori esogeni, sono anch'essi causa di malattie ereditarie. Lo scopo del presente lavoro è trattare quelle malattie ereditarie riconosciute in dermatologia e per le quali è noto il difetto genetico.

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni, sempre maggiore interesse si è dimostrato per lo studio delle malattie ereditarie che riguardano la cute. I recenti progressi nel campo del genoma canino e i nuovi metodi di mappatura genetica, hanno permesso l'identificazione di mutazioni e polimorfismi aprendo così nuove frontiere nell'ambito della ricerca sulla predisposizione genetica alle malattie mono e multifattoriali.^{1,2} Il vantaggio più evidente derivante dall'utilizzazione del modello genomico canino, risiede nel fatto che molte delle informazioni genetiche che determinano i disordini ereditari nel cane sono gli stessi che nell'uomo e da tale corrispondenza, possono essere tratti reciproci vantaggi per avanzare nella ricerca genetica.³⁻⁵ In generale, ciascuna malattia ereditaria finora studiata in ambito veterinario, ha dimostrato di prevalere all'interno di ogni razza e di trasmettersi soprattutto secondo un modello di tipo autosomico recessivo, ovvero che si manifesta negli individui in cui entrambi gli alleli sono alterati.⁶ Difatti, in seguito alla pratica dell'*inbreeding*, la probabilità che i geni recessivi si fissino allo stato di omozigosi, indipendentemente dal fatto che possano codificare tratti desiderabili o indesiderabili, è aumentata considerevolmente con conseguente insorgenza di nuove e specifiche patologie ereditarie.^{7,8} Tuttavia, a parte la modalità autosomica recessiva, le malattie ereditarie causate da geni mutanti possono anche trasmettersi per via autosomica dominante (ossia è sufficiente che uno solo dei due alleli sia alterato perché si manifesti la malattia) o essere legate al cromosoma sessuale X (ovvero i maschi ricevono dalla madre l'X difettoso, ma non sono in grado di bilanciarlo nell'Y con un allele sano), condizione quest'ultima che fa sì che il rischio e la gravità clinica dell'affezione sia differente nei due sessi. Infine, le anomalie strutturali cromosomiche o l'interazione tra più geni e fattori esogeni, sono anch'esse considerate alla base delle molteplici malattie ereditarie che, se presenti sin dalla nascita, vengono definite a trasmissione congenita. Lo scopo del presente lavoro è trattare quelle malattie ereditarie riconosciute in ambito dermatologico, per le quali è noto il difetto genetico.

Bibliografia

1. Lindblad-Toh K, Wade CM, Mikkelsen TS, et al. Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature* 2005; 438:803-819.
2. Karlsson EK, Baranowska I, Wade CM, et al. Efficient mapping of mendelian traits in dogs through genome-wide association. *Nature Genetics* 2007; 39:1321-1328.
3. Sargan DR. IDID: inherited diseases in dogs; web-based information for canine inherited disease genetics. *Mammalian Genome* 2004; 15:503-506.
4. Björnerfeldt S, Hailer F, Nord M, et al. Assortative mating and fragmentation within dog breeds. *BMC Evolutionary Biology* 2008; 304:1160-1164.
5. Shearin AL, Ostrander EA. Leading the way: canine models of genomics and disease. *Disease Models & Mechanisms* 2010; 3:27-34.
6. Parker HG, Ostrander EA. Canine genomics and genetics: running with the pack. *PLoS Genetics* 2005; 1:e58.
7. Galibert F, André C. The dog genome. *Genome Dynamics* 2006; 2:46-59.
8. Wayne RK, Ostrander EA. Lessons learned from the dog genome. *Trends in Genetics* 2007; 23:557-567.

Giordana Zanna

Dipartimento di Medicina e Chirurgia Animale,
Universitat Autònoma de Barcelona, Spagna

Francesca Abramo

Dipartimento di Patologia Animale, Università di Pisa, Pisa

“Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 15/02/2010 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 10/03/2010”.

ALOPECIE CONGENITE

Definizione. Gruppo di malattie caratterizzate dalla totale assenza di peli o presenza di loro rudimenti, che si manifestano sin dalla nascita o nei primi giorni di vita.

Patogenesi. Numerose razze, definite "nude" (Cane nudo del Messico, Cane crestato cinese), nascono fisiologicamente senza pelo o con abbozzi di pelo, a seguito di una selezione genetica finalizzata a tale scopo; altri cani appartenenti a razze diverse da quelle nude o cani meticci nascono alopecici e anche per alcuni di questi casi è stata dimostrata una modalità di trasmissione ereditaria.¹

Difetto genetico. Il fenotipo alopecico delle razze nude è attualmente classificato come displasia ectodermica canina (CED o canine ectodermal dysplasia), per la quale è dimostrata una ereditarietà autosomica semi-dominante con mutazione legata al cromosoma 17. Nelle altre razze la modalità di trasmissione è legata al cromosoma X e viene definita displasia ectodermica legata al cromosoma X (XLED o X-linked ectodermal dysplasia), per analogia con la displasia ectodermica ipo/anidrotica (EDA o ectodermal anhydrotic) riconosciuta nell'uomo.² I cani affetti da XLED manifestano anche alterazioni di altre strutture di origine ectodermica (anomalie dentarie e oculari). Per questo fenotipo di alopecia è stata dimostrata una mutazione del gene EDA che codifica per la proteina ectodisplasina. Nella XLED l'anomalia ectodermica è presente nei cani di sesso maschile. In rari casi ne possono essere affette le femmine per una possibile inattivazione di uno dei cromosomi X e per possibile trasmissione ereditaria di tipo semidominante.

Quadri clinici. I cani nascono senza pelo o lo perdono dopo pochi giorni dalla nascita, con qualche pelo residuo su testa, faccia ed estremità degli arti. Più che di alopecia (totale mancanza del pelo) si tratta della presenza di piccoli peli rudimentali e distorti. Con l'avanzare dell'età i soggetti possono sviluppare comedoni e talvolta infezioni secondarie profonde in seguito alla rottura dei comedoni

nel derma. Le alterazioni della dentizione sono caratterizzate da mancata eruzione, permanenza dei denti decidui, crescita dei denti in direzione anomala e maggiore spaziatura tra gli incisivi; può essere presente alterazione della produzione lacrimale. In alcuni cani con alopecia congenita non sono presenti anomalie dentarie e pertanto queste forme non sono accomunabili a XLED, non è escluso però che si tratti di un fenotipo diverso della stessa malattia (Fig. 1A).³⁻⁵

Esame istopatologico della cute. Le alterazioni degli annessi sono molto variabili, si possono osservare: assenza degli annessi, presenza di follicoli rudimentali subito sotto all'epidermide, riduzione dei follicoli secondari rispetto a quelli primari, dimensioni anomale dei follicoli, cheratosi infundibolare (Fig. 1B). È frequente il riscontro di comedoni e di focolai piogranulomatosi attorno a residui di cheratina se questi vanno incontro a rottura.

Terapia. Non esiste nessuna cura, gli antibiotici vengono indicati in presenza di piodermite secondaria. Sono consigliati trattamenti periodici con shampoo contenenti molecole cheratomodulatrici in quanto la cute di questi animali è spesso grassa e con comedoni.

Bibliografia

1. Drögemüller C, Karlsson EK, Hytonen M, et al. A Mutation in Hairless Dogs Implicates FOXI3 in Ectodermal Development. *Science* 2008; 321: 1462.
2. Casal ML, Scheidt JL, Rhodes JL et al. Mutation identification in a canine model of X-linked ectodermal dysplasia. *Mammalian Genome. Genes and Phenotype* 2005; 16:524-531.
3. Moura E, Crio SM. Clinical and genetic aspects of X-linked ectodermal dysplasia in the dog: a review including three new spontaneous cases. *Veterinary Dermatology* 2004;15:269-277.
4. Gross TL, Ihrke PJ, Walder, EJ, et al. *Skin diseases of the dog and cat. Clinical and histopathologic diagnosis.* 2nd ed. London: Blackwell Science 2005, pp. 528-530.
5. Scott DW, Miller WH, Griffin CE, Congenital and Hereditary defects. In: *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology*, 6th edn, Saunders, Philadelphia 2001, pp. 956-959.

DERMATOFIBROSI NODULARE

Definizione. Sindrome del cane caratterizzata dall'insorgenza di noduli cutanei multipli, di malattia renale di tipo cistico o neoplastico e di leiomioma uterino.¹⁻³

Patogenesi. L'accrescimento progressivo dei noduli cutanei, spesso antecedenti alle neoplasie viscerali, suggerisce che la loro insorgenza non sia strettamente correlata agli effetti a distanza delle neoplasie (sindrome paraneoplastica), ma piuttosto costituisca l'espressione fenotipica di un disordine genetico comune.

Difetto genetico. La dermatofibrosi nodulare nel Pastore Tedesco rappresenta una sindrome a trasmissione ereditaria di tipo autosomico domi-

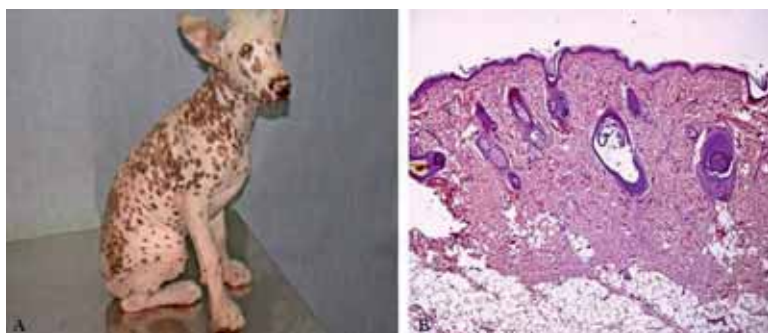


FIGURA 1 - Cane meticcio affetto da displasia ectodermica legata al cromosoma X: residuano solo alcuni ciuffi di pelo normale sulla testa (foto dr. Albanese) (A). Esame istopatologico della cute: presenza di follicoli rudimentali o di dimensioni anomale e con pochi annessi (B).

nante. Una mutazione sull'esone 7 del cromosoma 5 (*Canis familiaris* 5 o CFA5) del gene che codifica per la follicolina (FCLN), una proteina ad azione oncosoppressiva, è stata considerata quale responsabile della malattia. L'inattivazione di un gene oncosoppressore può difatti essere responsabile della omozigosi per l'allele mutato (perdita di uno dei due alleli in due cromosomi omologhi o perdita di eterozigosi), una condizione che predispone la cellula alla trasformazione neoplastica.⁴

Quadri clinici. Sono affetti i cani Pastore tedesco, i suoi incroci e poche altre razze compreso i meticci, di età variabile tra i 6-7 anni ma anche più giovani.^{5,6} I noduli sono di varie dimensioni, alopecici o non alopecici, iperpigmentati e con tendenza all'ulcerazione, se piatti e non esofitici sono apprezzabili solo alla palpazione o dopo tosatura. Le localizzazioni caratteristiche sono gli arti e la testa (Fig. 2 A,B).⁷

Esame istopatologico della cute. In corrispondenza dei noduli la cute è ispessita per aumento del numero e dello spessore dei fasci di collagene tra i quali la componente cellulare fibroblastica è poco rappresentata, i fasci di collagene formano profonde propaggini che si dirigono verso il sottocute. In alcuni casi si osservano noduli sottocutanei che non interessano il derma.

Terapia. Non esiste trattamento. I noduli, se ulcerati, vengono asportati chirurgicamente per evitare complicazioni. In medicina umana, nei pazienti con sindrome di Birt-Hogg-Dubè, di cui la DFN costituisce il modello animale, la mutazione del cromosoma è associata ad una sovraespressione del c-kit nel carcinoma renale a cellule cromofobe ed il c-kit può rappresentare il target per il trattamento medico. È auspicabile che in futuro anche nel cane si possa ricorrere ad eventuali trattamenti medici per la concomitante neoplasia renale.

Bibliografia

1. Moe L, Lium B. Hereditary multifocal renal cystadenocarcinomas and nodular dermatofibrosis in 51 German shepherd dogs. *Journal of Small Animal Practice* 1997; 38: 489-505.
2. Scott DW, Miller WH, Griffin CE. Neoplastic and non neoplastic tumors. In: Muller & Kirk's Small Animal Dermatology, 6th ed. Philadelphia: Saunders 2001, pp. 1382-1384.
3. Turek MM. Cutaneous paraneoplastic syndromes in dogs and cats: a review of the literature. *Veterinary Dermatology* 2003; 14: 279-296.
4. Bønsdorff TB, Jansen JH, Thomassen RF, Lingaas F. Loss of heterozygosity at the FLCN locus in early renal cystic lesions in dogs with renal cystadenocarcinoma and nodular dermatofibrosis. *Mammalian Genome* 2009; 20:315-320.
5. Moe L, Gamlem H, Jónasdóttir TJ et al. Renal microscopic tubular lesions in two 1 year old dogs - an early sign of hereditary renal cystadenocarcinoma? *Journal of Comparative Pathology* 2000; 123: 218-212.



FIGURA 2 - Noduli sull'arto posteriore di un Pastore Tedesco (foto dr. Albanese) (A). Neoplasia renale nello stesso soggetto (foto dr. Albanese)(B).

6. White SD, Rosychuk RAW, Schultheiss P, Scott KV. Nodular dermatofibrosis and cystic renal disease in three mixed-breed dogs and Boxer dog. *Veterinary Dermatology* 1998; 9: 119-126.
7. Guaguere E, Hubert T, Muller A, Dandrifosse F, Poujade A, Mialot M. Nodular dermatofibrosis in the German shepherd dog: a retrospective study of 11 cases. *Veterinary Dermatology* 2004; 15: 59 (P57).

LA MUCINOSI CUTANEA EREDITARIA DELLO SHAR PEI

Definizione. Disordine ereditario nei soggetti di razza Shar pei, caratterizzato fin dalla nascita dall'eccessivo accumulo a livello dermico di una sostanza amorfa e gelatinosa prodotta dai fibroblasti e definita mucina.^{1,2}

Patogenesi. A seguito di una intensa selezione genetica operata dagli allevatori nel corso degli anni, gli Shar pei si caratterizzano per la presenza di rughe variamente distribuite lungo la superficie corporea e per il tipico muso da "ippopotamo". Il numero delle rughe è significativamente più evidente nei primi mesi di vita ma poi tende a diminuire con la crescita del soggetto quale possibile conseguenza del differente rapporto che si stabilisce tra superficie e peso corporeo.³

Difetto genetico. Il principale costituente della mucina è l'acido ialuronico,⁴ un glicosaminoglicano la cui sintesi dipende da 3 proteine integrali transmembranarie (HAS1-HAS2-HAS3) dotate di differenti proprietà enzimatiche.⁵ Tra queste, l'HAS2 è considerata l'isoforma più attiva e implicata in processi che regolano l'espansione e la crescita tissutale.⁶ Negli Shar pei è stata recentemente dimostrata una associazione significativa tra l'espressione dell'HAS2 e le rughe, scoperta che ha fornito nuove prospettive per l'interpretazione del ruolo della selezione genetica nell'evoluzione del fenotipo.⁷ A conferma di tale scoperta, è stata anche la dimostrazione di una sovra espressione dell'HAS2 sintasi in colture di fibroblasti dermici di Shar pei.⁸

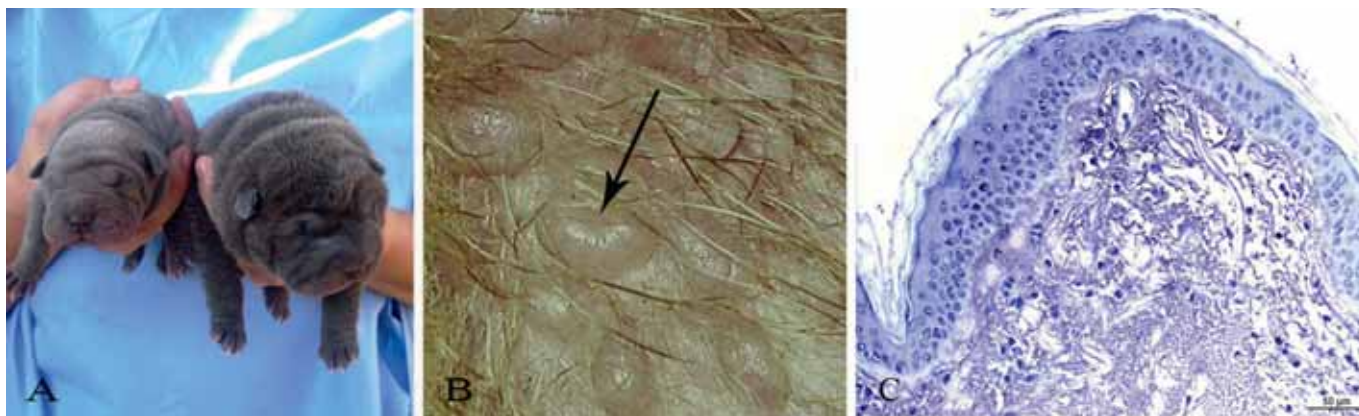


FIGURA 3 - Due cuccioli di Shar pei con tipiche rughe cutanee presenti fin dai primi giorni di vita (A). Vescicole mucinotiche sulla cute (B). Esame istopatologico: l'acido ialuronico rappresenta il principale costituente della mucina, come evidenziato con reazione istochimica (C).

Quadri clinici. Le tipiche rughe sono diffuse su tutto il corpo dell'animale fin dai primi giorni di vita (Fig. 3A). Negli adulti invece, le rughe sono presenti solo in specifiche aree del corpo così come dettato dallo standard della razza. In alcuni soggetti è inoltre possibile rinvenire la presenza di vescicole cutanee (Fig. 3B) che, se rotte, lasciano fuoriuscire un materiale denso e coloso che congliutina il pelo circostante. Il materiale mucinoso può anche rinvenirsi addensato nei polipi nasofaringei, causa di importanti patologie respiratorie.⁹

Esame istopatologico. Le fibre collagene dermiche appaiono separate da una sostanza di colore blu-grigio corrispondente alla mucina, il cui accumulo è particolarmente intenso nel derma superficiale e in casi severi può anche estendersi fino al derma profondo o indurre alla formazione di vescicole mucinose. La migliore tecnica per l'identificazione della mucina è rappresentata dalla combinazione dell'Alcian Blu a pH 2,5 e l'acido periodico di Schiff (PAS) e per l'acido ialuronico è di norma l'utilizzo di una proteina legante biotinilata specifica⁴ (Fig. 3C).

Terapia. Nella maggior parte dei casi, si tratta di un disordine puramente estetico. Dato che i glicocorticoidi sono stati dimostrati capaci di indurre una rapida soppressione dell'espressione dell'HAS2,¹⁰ nei casi estremi in cui la salute dell'animale può essere fortemente compromessa, il loro impiego è d'ausilio.

Bibliografia

1. von Bomhard D, Kraft W. Idiopathic mucinosis cutis in Chinese Shar Pei dogs: epidemiology, clinical features, histopathologic findings and treatment. *Tierärztliche Praxis Kleintiere Heimtiere* 1998; 26:189-196.
2. Zanna G, Fondevila D, Bardagi M, et al. Cutaneous mucinosis in shar-pei dogs is due to hyaluronic acid deposition and is associated with high levels of hyaluronic acid in serum. *Veterinary Dermatology* 2008; 19:314-318.
3. Ramsden CA, Bankier A, Brown TJ, Cowen PS, Frost GI, McCallum DD, Studdert VP, Fraser JR. A new disorder of hyaluronan metabolism associated with generalized folding and thickening of the skin. *Journal of Pediatrics* 2000; 136:62-68.

4. Zanna G, Fondevila D, Bardagi M, et al. Cutaneous mucinosis in shar pei dogs is due to hyaluronic acid deposition and is associated with high levels of hyaluronic acid in serum. *Veterinary Dermatology* 2008; 19:314-318.
5. Itano N, Sawai T, Yoshida M, et al. Three isoforms of mammalian hyaluronan synthases have distinct enzymatic properties. *Journal of Biological Chemistry* 1999; 35:25085-25092.
6. Itano N, Sawai T, Atsumi F, et al. Selective expression and functional characteristics of three mammalian hyaluronan synthases in oncogenic malignant transformation. *Journal of Biological Chemistry* 2004; 279:18679-18687.
7. Akey JM, Ruhe AL, Akey DT, et al. Tracking footprints of artificial selection in the dog genome. *Proceedings of the National Academy of Science* 2010; 107:1160-1165.
8. Zanna G, Docampo MJ, Fondevila D, et al. Hereditary cutaneous mucinosis in shar pei dogs is associated with increased hyaluronan synthase-2 mRNA transcription by cultured dermal fibroblasts. *Veterinary Dermatology* 2009; 20:377-382.
9. Smart L and Jandrey KE. Upper airway obstruction caused by a nasopharyngeal polyp and brachycephalic airway syndrome in a Chinese Shar Pei puppy. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2008; 18:393-398.
10. Zhang W, Watson CE, Liu C, Williams KJ, Werth VP. Glucocorticoids induce a near-total suppression of hyaluronan synthase mRNA in dermal fibroblasts and in osteoblasts: a molecular mechanism contributing to organ atrophy. *Biochemical Journal* 2000; 349:91-97.

LA ALOPECIA DA DILUIZIONE DEL COLORE (CDA)

Definizione. Malattia cutanea a base ereditaria caratterizzata da una progressiva perdita del pelo che in genere si manifesta tra i 4 e i 18 mesi di età e che interessa i cani il cui colore del mantello si presenta "diluito", ovvero con sfumature cromatiche più chiare che fanno del nero un colore blu e del marrone un colore fulvo.

Patogenesi. La alopecia da diluizione del colore è stata descritta in numerose razze (e nei loro incroci) tra cui il Dobermann Pinscher, il Bassotto, lo Yorkshire Terrier, il Saluki, il Greyhound e il Silky Terrier che ereditano l'allele -d del colore diluito del mantello come tratto autosomico recessivo.¹⁻⁴ Tuttavia, non tutti gli esemplari con il mantello di tal colore sono a rischio di alopecia e, se la



FIGURA 4 - Alopecia da diluizione del colore in uno Yorkshire, alopecia sul dorso (foto dr.ssa Scarampella) (A). Esame istopatologico: ammassi di melanosomi nella parete dei follicoli e nel fusto pilifero e incontinenza di pigmento periannessiale (B).

manifestano, la gravità dei segni clinici può variare da soggetto a soggetto.

Difetto genetico. Una mutazione a carico dell'esone 1 del gene che codifica per la melanofilina (MLPH) è stata recentemente identificata come responsabile della diluizione del colore del mantello nei cani.⁵ Tre costituenti proteici sono considerati essenziali per la distribuzione, il trasporto e la traslocazione dei granuli pigmentari: la miosina Va (MYO5A) coinvolta nel trasporto dei melanosomi lungo i filamenti actinici, la RAB27A localizzata sulla superficie dei melanosomi maturi e preposta al reclutamento della MLPH e la stessa MLPH, una proteina che agisce da ponte di unione tra il melanosoma e il filamento di actina.^{6,7} Tuttavia, poiché la sola mutazione della MLPH non giustifica la mancanza di insorgenza dei segni clinici riconducibili a CDA in molti dei soggetti con il mantello diluito, è possibile che altri fattori più complessi all'interno della stessa melanogenesi, o il ruolo di altri alleli recessivi o infine la concomitante presenza di difetti primitivi strutturali o di sviluppo a carico del pelo, possano essere coinvolti nella patogenesi.

Quadri clinici. Nei soggetti mutanti blu (nero diluito) o fulvi (bruno diluito o rosso diluito), la perdita del pelo interessa inizialmente il dorso per poi estendersi progressivamente su tutto il corpo, risparmiando tuttavia la testa, la coda e le zampe (Fig. 4A). Il mantello appare opaco, secco e fragile e a complicare l'alopecia concorrono le follicoliti batteriche ricorrenti e/o la seborrea secca.⁸ Eseguendo un esame microscopico del pelo, numerosi e grandi ammassi di melanina invadono sia la corteccia che la midollare fino a deformarlo e fratturarlo. Nei soggetti il cui mantello è diluito, ma senza segni di alopecia, aggregati di melanina sono comunque rinvenibili all'esame tricoscopico, in assenza però di anomalie cuticolari.

Esame istopatologico della cute. Grandi ammassi di pigmento melanico (macromelanosomi)

si addensano a livello epidermico, nelle cellule della matrice del pelo e lungo il fusto pilifero e l'epitelio follicolare. I follicoli piliferi sono distorti e dilatati con cheratosi infundibolare e presenza di ammassi grossolani di melanina (Fig. 4B). Numerosi melanofagi si distribuiscono inoltre a livello peribulbare o perifollicolare.⁹

Terapia. Finora non si conosce alcun trattamento che prevenga o tratti la malattia con efficacia. Gli antibiotici si consigliano in caso di piodermite secondaria, così come gli shampoo antibatterici evitando tuttavia una pulizia eccessiva che può traumatizzare il pelo già di per sé debole.

Bibliografia

1. Miller WH. Colour dilution alopecia in Doberman Pinschers with blue or fawn coat colours: A study on the incidence and histopathology of this disorder. *Veterinary Dermatology* 1990; 1:113-121.
2. Beco L, Fontaine J, Gross TL, et al. Colour dilution alopecia in seven Dachshunds. A clinical study and the hereditary, microscopical and ultrastructural aspect of the disease. *Veterinary Dermatology* 1996; 7:91-97.
3. Roperto F, Cerundolo R, Restucci B, et al. Colour Dilution Alopecia (CDA) in Ten yorkshire Terriers. *Veterinary Dermatology* 1995; 6:171-178.
4. Briggs OM, Botha WS. Colour mutant alopecia in a blue Italian Greyhound. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1986; 22: 611-14.
5. Drögemüller C, Ute P, Haase B, et al. A noncoding melanophilin gene (MLPH) SNP at the splice donor of exon I represents a candidate causal mutation for coat color dilution in dogs. *Journal of Heredity* 2007; 98:468-473.
6. Hume AN, Ushakov DS, Tarafder AK, et al. Rab27a and MyoVa are the primary Mlph interactors regulating melanosome transport in melanocytes. *Journal of Cell Science* 2007; 120:3111-3122.
7. Ute P, Hamann H, Mecklenburg L, et al. Polymorphisms within the canine MLPH gene are associated with the dilute coat color in dogs. *BMC Genetics* 2005; 6:1-15.
8. Perego R, Proverbio D, Roccbianca P, et al. Color dilution alopecia in a blue Doberman pinscher crossbreed. *Canadian Veterinary Journal* 2009; 50:511-514.
9. Kim J, Kang K, Sohn H, et al. Color-dilution alopecia in dogs. *Journal of Veterinary Science* 2005; 6:259-261.

ITTIOSI

Definizione. Il termine ittiosi deriva dal greco *ichthys* che significa "pesce" e si riferisce ad un gruppo eterogeneo di malattie ereditarie, generalmente congenite, caratterizzate da differenziazione anomala dell'epidermide con conseguente eccessiva desquamazione.¹

Patogenesi. I cheratinociti dell'epidermide migrano da una sede basale, ad una più superficiale dove vengono eliminati sotto forma di corpi desquamanti anucleati (corneociti). Numerose componenti strutturali quali le cheratine e ben definiti processi biochimici concorrono al sostegno di tale processo fisiologico che, se alterato, può indurre ad anomalie del meccanismo di esfoliazione degli stessi corneociti. Pertanto, le alterazioni a carico del normale processo di corneificazione sono da ricercare o in un difetto di sintesi della cheratina, così come accade nella ittiosi cosiddetta epidermolitica e prevalentemente descritta nel Norfolk terrier,² o in difetti strutturali a carico dello strato corneo così come documentato nella ittiosi non-epidermolitica, studiata soprattutto nel Jack Russell terrier³ e nel golden retriever.^{4,5} Nel gatto è stata segnalata in un Abissino.⁶

Difetto genetico. Nel Norfolk terrier, una mutazione dell'introne 5 del gene che codifica per la cheratina 10, è stato descritto quale responsabile dell'ipercheratosi epidermolitica.⁷ La cheratina 10, unitamente alla cheratina 1, si ritrova negli strati più superficiali dell'epidermide e concorre alla stabilità cellulare. In medicina umana la maggior parte delle mutazioni a carico delle cheratine superficiali (1,10 e 2e) possono essere causa sia della formazione di vescicole, soprattutto nei neonati (eritroderma ittiosiforme congenito bolloso) o dell'ipercheratosi, più specifica dei soggetti adulti (ipercheratosi epidermolitica).⁸

Nel Jack Russell terrier, la malattia viene solitamente definita ittiosi lamellare in quanto clinicamente simile all'ittiosi lamellare congenita descritta nell'uomo. In tale razza canina, la mutazione si verifica nell'inserzione di una lunga sequenza interspersa di DNA (LINE di tipo 1) all'interno del gene che codifica per la transglutaminasi 1, un enzima fondamentale per la formazione dell'envelope corneificato.⁹ Nel Golden Retriever infine, è stato di recente dimostrato che l'ittiosi è la conseguenza della mancata degradazione di specifiche strutture di connessione tra i corneociti, ovvero i corneodesmosomi.¹⁰ In tutte le razze sopra citate, l'ittiosi viene trasmessa come tratto autosomico recessivo così come dimostrato attraverso l'attenta analisi del pedigree.

Quadri clinici. I segni clinici dipendono dal tipo di difetto di corneificazione e dalla razza. Nel Norfolk terrier è possibile indurre già dalle prime ore dopo la nascita, erosioni cutanee anche a seguito di un leggero trauma. In età adulta, tale fragilità cuta-



FIGURA 5 - Presenza di una scaglia cutanea grigio-biancastra adesa al pelo di un golden retriever affetto da ittiosi.

nea può persistere e si accompagna ad iperpigmentazione e alla presenza di scaglie brunastre aderenti, soprattutto distribuite nelle aree intertriginose del corpo come quella inguinale ed ascellare. Nel Jack Russell, i soggetti alla nascita presentano scaglie spesse e larghe (0,5-2 cm di diametro), chiare o scure, intimamente adese soprattutto alle regioni corporee con meno densità di pelo. Con l'avanzare dell'età la desquamazione diventa più generalizzata, fino ad interessare anche il piano nasale. Il pelo va incontro a rarefazione e densi detriti cheratinici aderiscono al mantello. La cute acquisisce una tessitura irregolare e rugosa e, nei casi più gravi, è possibile osservare ipercheratosi plantare e fessurazioni spesso complicate da infezioni batteriche o da *Malassezia*. Nel Golden Retriever, la maggior parte dei soggetti inizia a manifestare i primi segni clinici in genere intorno alle 8-13 settimane di età, sotto forma di scaglie larghe, sottili e poco aderenti che si distribuiscono prevalentemente lungo la superficie ventrale del corpo, la cute appare iperpigmentata e dall'aspetto rugoso, simile a carta vetrata (Fig. 5).

Esame istopatologico della cute. L'ipercheratosi epidermolitica si caratterizza in genere per la presenza di lisi delle cellule degli strati spinoso superiore e granuloso con concomitante ipergranuloso e ipercheratosi ortocheratotica da laminare a compatta. In alcuni casi, si può rinvenire degenerazione balloniforme dei cheratinociti unitamente alla presenza di numerosi granuli cheratoialini irregolari. Una ipercheratosi ortocheratotica prevalentemente di tipo laminare ma in assenza di alterazioni istologiche significative a carico dello strato granuloso e spinoso, caratterizza le ittiosi non epidermolitiche.

Terapia. Nessun trattamento è risolutivo, sebbene bagni frequenti con prodotti a base di acido lattico o salicilico seguiti da trattamenti emollienti/idratanti possano essere d'aiuto. In alcuni casi è stato suggerito l'impiego di retinoidi sebbene, prima di apprezzare una risposta soddisfacente, siano necessari lunghi tempi di terapia.

Bibliografia

1. DiGiovanna JJ, Robinson-Boston L. Ichthyosis: etiology, diagnosis and management. *American Journal of Clinical Dermatology* 2003;4:81-95.
2. Barnhart KF, Credille KM, Ambrus A, et al. A heritable keratinization defect of the superficial epidermis in Norfolk terrier dogs. *Journal of Comparative Pathology* 2004; 130:246-254.
3. Lewis DT, Ford M, Kwochka KW. Characterization and management of a Jack Russel terrier with congenital ichthyosis. *Veterinary Dermatology* 1998;9:111-118.
4. Mauldin EA, Credille KM, Dunstan RW, et al. The clinical and morphologic features of nonepidermolytic ichthyosis in the golden retriever. *Veterinary Pathology* 2008;45: 174-180.
5. Cadiergues MC, Patel A, Shearer DH, et al. Cornification defect in the Golden retriever: clinical, histopathological, ultrastructural and genetic characterization. *Veterinary Dermatology* 2008; 19:120-129.
6. Credille KM, Petersen AD, Song MD, et al. Heterogeneity in non-epidermolytic ichthyosis in a cat and two dogs. In: *Advances in Veterinary Dermatology Vol.3* (eds Kwochka KW, Willemse T and C von Tscharnher C) WB Saunders, Philadelphia PA 1998, pp.925-927.
7. Credille KM, Barnhart KF, Minor JS, et al. Mild recessive epidermolytic hyperkeratosis associated with a novel keratin 10 donor splice-mutation in a family of Norfolk terrier dogs. *British Journal of Dermatology* 2005; 153: 51-58.
8. Müller FB, Huber M, Kinaciyan T, et al. A human keratin 10 knockout causes recessive epidermolytic hyperkeratosis. *Human Molecular Genetics* 2006; 15: 1133-1141.
9. Credille KM, Minor JS, Barnhart KF, et al. Transglutaminase 1-deficient recessive lamellar ichthyosis associated with a LINE-1 insertion in Jack Russel terrier dogs. *British Journal of Dermatology* 2009; 161:265-272.
10. Guaguere E, Bensignor E, Kúry S, et al. Clinical, histopathological and genetic data of ichthyosis in the golden retriever: a prospective study. *Journal of Small Animal Practice* 2009;50:227-235.

IL SENO DERMOIDE

Definizione. Malformazione congenita conseguente ad uno sviluppo embrionale anormale che porta alla formazione di una invaginazione tubulare estesa dalla cute alla dura madre o terminante come un sacco cieco nel tessuto sottocutaneo.

Patogenesi. L'incompleta separazione del foglietto embrionale ectodermico dal tubo neurale, è causa nel Rhodesian Ridgeback e nei suoi incroci, della formazione di un seno dermoide che in genere si estende lungo la linea dorsale del corpo anteriormente o posteriormente alla tipica cresta che li caratterizza.¹ Tale malformazione è stata descritta anche in razze come il Siberian Husky, lo Yorkshire terrier, l'English springer spaniel, il Golden Retriever, lo Shih tzu e il Boxer, per le quali la componente genetica è stata solo sospettata.²⁻⁶

Difetto genetico. Nel Rhodesian Ridgeback, un modello di tipo autosomico dominante è stato descritto quale coinvolto nella trasmissione ereditaria della cresta dorsale, una caratteristica fenotipica che può a sua volta predisporre alla formazione del seno dermoide.⁷ Difatti, la caratteristica cresta si genererebbe unitamente alla formazione del seno dermoide, a seguito dell'alterata espressione dei geni che codificano per il fattore di crescita dei fibroblasti (FGF), e tra questi, l'FGF3, l'FGF4, l'FGF19, che durante lo sviluppo embrionale, contribuiscono all'organizzazione della crescita del pelo e alla concomitante chiusura del tubo neurale.⁸

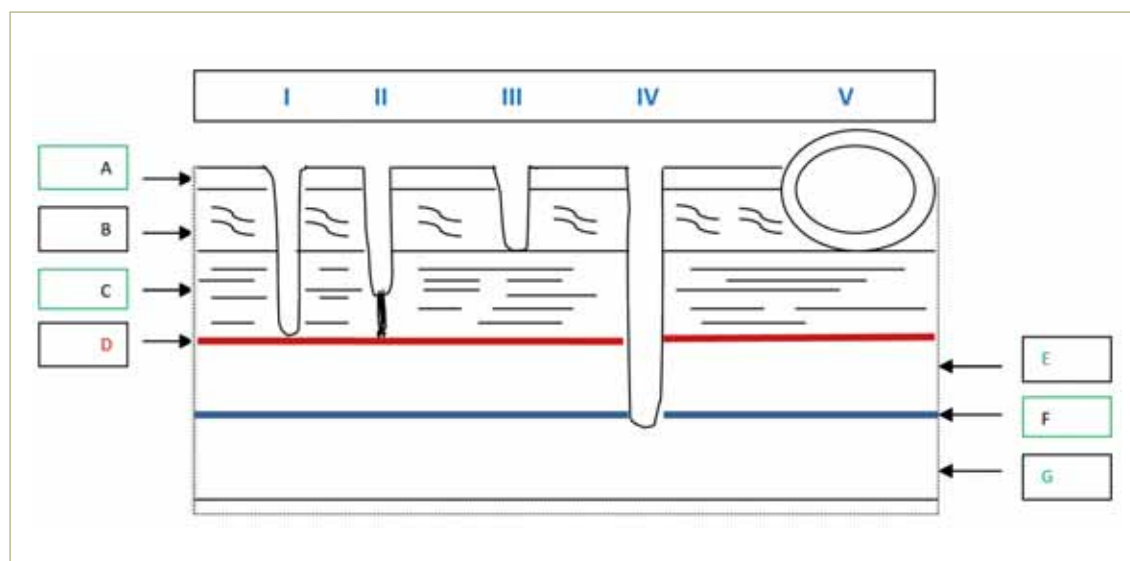


FIGURA 6 - I cinque tipi di seno dermoide. Immagine adattata dagli autori a partire dall'originale di Mann e Stratton (1966) Tipo I: si estende ventralmente come un sacco cilindrico attaccato al legamento sopraspinoso. Tipo II: si estende ventralmente come un sacco cilindrico ma più superficialmente che il tipo I e si attacca al legamento sopraspinoso attraverso una banda fibrosa. Tipo III: si estende ventralmente come un sacco cilindrico senza connessione con il legamento sopraspinoso. Tipo IV: si estende ventralmente come un sacco cilindrico fino al canale spinale ed è connesso alla dura madre. Tipo V: non ha connessione con la cute ed è difficile da individuare alla palpazione (A: cute; B: tessuto sottocutaneo; C: muscolo; D: legamento sopraspinoso; E: osso; F: dura madre; G: corda spinale).

Quadri clinici. Nel Rhodesian Ridgeback, il seno dermoide si estende longitudinalmente lungo la linea dorsale del corpo e si rende apprezzabile alla palpazione come un cordone fibroso di alcuni millimetri. In accordo con la profondità di estensione nei tessuti sottocutanei, sono stati descritti fino a 5 tipi differenti di seno dermoide (Fig. 6).

Il lume del seno può connettersi alla superficie cutanea attraverso un poro da cui occasionalmente emergono ciuffi di pelo. Il materiale cheratinico e le secrezioni sebacee all'interno del seno, possono con il tempo rappresentare un pabulum ideale per la replicazione batterica e l'instaurarsi di infezioni secondarie con conseguente fuoriuscita di materiale sieropurulento e dolore alla palpazione.⁹ Nei casi più gravi, si possono manifestare anche sintomi di tipo nervoso.

Esame istopatologico della cute. La struttura tubulare del seno dermoide appare delimitata da epitelio squamoso stratificato e nello spessore della parete si rinvencono componenti annessiali intatte. Il lume contiene detriti di cheratina, sebo e frammenti di pelo. Bande di collagene si estendono parallelamente alla parete del seno, rappresentando la componente dermica dell'invaginazione cutanea da cui il seno è derivato.

Terapia. Nella maggior parte dei casi il seno dermoide decorre in maniera asintomatica e pertanto non prevede nessuna terapia. Tuttavia, qualora insorgano infezioni batteriche secondarie, è d'aiuto un'adeguata terapia antibiotica, sebbene il trattamento elettivo consista nell'escissione chirurgica del tragitto.

Bibliografia

1. Miller L, Tobias K. Dermoid Sinuses: description, diagnosis, and treatment. *Compendium on Continuing Education* 2003; 25:295-300.
2. Cornegliani L, Ghibaud G. A dermoid sinus in a Siberian husky. *Veterinary Dermatology* 1999; 10:47-49.
3. Fatone G, Brunetti A, Lamagna F, et al. Dermoid sinus and spinal malformations in a Yorkshire terrier: Diagnosis and follow-up. *Journal of Small Animal Practice* 1995; 36:178-180.
4. Pratt JNJ, Knottenbelt CM, Welsh EM. Dermoid sinus at the lumbosacral junction in an English springer spaniel. *Journal of Small Animal Practice* 2000; 41:24-26.
5. Cornegliani L, Jommi E, Vercelli A. Dermoid sinus in a golden retriever. *Journal of Small Animal Practice* 2001; 42:514-516.
6. Selcer EA, Helman RG, Selcer RR. Dermoid sinus in a shih tzu and a boxer. *Journal of the American Animal Hospital association* 1984; 20:634-636.
7. Salmon Hillbertz NH, Andersson G. Autosomal dominant mutation causing the dorsal ridge predisposes for dermoid sinus in Rhodesian ridgeback dogs. *Journal of Small Animal Practice* 2006; 47:184-188.
8. Salmon Hillbertz NH, Isaksson M, Karlsson EK, et al. Duplication of FGF3, FGF4, FGF19 and ORO1 causes hair ridge and predisposition to dermoid sinus in Ridgeback dogs. *Nature Genetics* 2007; 39: 1318-1320.
9. Salmon Hillbertz NH. Inheritance of dermoid sinus in the Rhodesian ridgeback. *Journal of Small Animal Practice* 2005; 46:71-74.

EPIDERMOLISI BOLLOSA GIUNZIONALE

Definizione. Malattia rara del cane e del gatto che si caratterizza clinicamente per la presenza di lesioni cutanee vescicolo bollose conseguenti ad alterazioni strutturali della giunzione dermo-epidermica.¹

Patogenesi. Delle tre forme di EBC, la simplex, la giunzionale e la distrofica, nelle quali la struttura proteica in cui si verifica il danno sono rispettivamente la cheratina 14, la laminina 5 ed il collagene VII la forma più descritta e per la quale nel cane è noto il difetto genetico è la giunzionale (EBG). L'EBG si osserva più frequentemente nel Bracco tedesco ma occasionalmente anche in altre razze e nei cani meticc.²⁻⁴

Difetto genetico. La EBG è dovuta ad una mutazione nel DNA del gene LAMA3 che codifica per una subunità della laminina 5. Le lesioni si manifestano solo nei soggetti omozigoti recessivi; i soggetti fenotipicamente sani, sono portatori della malattia e possono trasmetterla ai figli.⁵

Quadri clinici. Gli animali manifestano i primi sintomi dalla nascita o dopo qualche settimana. Dal momento che anche un lieve trauma meccanico provoca il distacco tra epidermide e derma le lesioni si osservano nelle aree soggette a traumi o a frizione come il cavo orale, la lingua, le prominenze ossee, le ascelle, l'inguine ed i cuscinetti plantari (Fig. 7). La lesione primaria, la vescicola, è delicata, difficilmente permane integra ed è pertanto comune riscontrare ulcere che possono complicarsi e coprirsi di croste. Dolore e zoppia sono tra i segni clinici più evidenti per il coinvolgimento dei cuscinetti che si distaccano lasciando un derma eritematoso ed emorragico. È possibile osservare onicomadesi. Se la malattia è in forma non letale le lesioni tendono a guarire per poi recidivare, nella forma letale la gravità e l'estensione delle lesioni è maggiore.⁶

Esame istopatologico della cute. L'epidermide si distacca in tutto il suo spessore dal derma sottostante, lo strato basale è ben delineato. Il distacco comporta la presenza di fessurazioni più o meno estese nella zona della giunzione dermo-epidermica e possono estendersi lungo la parete degli annessi;



FIGURA 7 - Ulcere sui cuscinetti in un Bracco tedesco di 9 mesi con epidermolisi bollosa congenita (foto dr. Fabbrini).

■ Patologie genetiche

il tetto delle fessurazioni è l'epidermide, il pavimento il derma. La fessurazione è priva o povera di cellule infiammatorie che possono apparire nelle fasi più avanzate della malattia in seguito a complicazione batterica. La diagnosi di malattia può essere confermata mediante microscopia elettronica che consente di individuare le alterazioni ultrastrutturali della giunzione dermo-epidermica e indagini di immunoistochimica che possono indicare l'assenza di positività a laminina 5. Una PCR sul sangue identifica la mutazione genetica e permette il riconoscimento anche dei portatori sani.⁵

Terapia. Non esiste nessuna terapia e per evitare lo sviluppo di lesioni devono essere limitati i traumi. Nelle forme più gravi spesso i proprietari richiedono l'eutanasia dell'animale.^{5,6}

Bibliografia

1. Dunstan RW, Sills RC, Wilkinson JE, et al. A disease resembling Junctional Epidermolysis Bullosa in a toy poodle. *American Journal of Dermatopathology* 1998; 10: 442-447.
2. Capt A, Spirito F, Guaguere E et al: Inherited Junctional Epidermolysis Bullosa in the German Pointer: Establishment of a Large Animal Model *Journal Investigative Dermatology* 2005; 124: 530.
3. Magnol JP, Pin D, Palazzi X, et al: Characterization of a canine model of Dystrophic Bullous Epidermolysis (DBE). Development of a gene therapy protocol. *Bulletin de l'Academie Nationale de Medecine* 2005; 189: 107-19.
4. Jiang QJ, Uitto J: Animal models of Epidermolysis Bullosa- Targets for Gene Therapy. *Journal of Investigative Dermatology* 2005; 124: xi-xiii.
5. Polli M, Bighignoli B, Strillacci MG, et al. L'epidermolisi bollosa giunzionale ereditaria nel cane diagnosi molecolare per l'identificazione dei portatori sani della malattia. *Veterinaria* 2007; 5:21-25.
6. Nagata M, Iwasaki T, Masunaga T et al. Non lethal Junctional Epidermolysis bullosa in a dog. *British Journal of Dermatology* 1997; 137: 445-9.

Parole chiave

Malattie ereditarie, malattie congenite, difetto genetico, autosomico recessivo, autosomico dominante, cute.

■ Genetic or hereditary diseases of the skin

Summary

In recent years the identification of mutations and analysis of polymorphisms within the canine genome has been made possible by the introduction of new molecular techniques. The study of alterations in DNA has allowed to better define the correct pathogenesis of mono or multifactorial diseases. In dogs, hereditary diseases defined as congenital if present from birth, can be caused by a single mutant gene and therefore to be transmitted in an autosomal dominant or autosomal recessive manner or to be linked to the chromosome X (sex-linked). However, although it is usually difficult to document in veterinary medicine, also chromosome abnormalities or interaction between multiple genes and exogenous factors may be cause of hereditary diseases. The purpose of this work is to treat those inherited diseases that are recognized in dermatology and for which the genetic defect is known.

Key words

Hereditary diseases, congenital diseases, genetic defect, autosomal recessive, autosomal dominant, skin.

**Janssen Animal Health
presenta:**

DEXDOMITOR® 

ANTISEDAN® 

DOMITOR® 

DOMOSEDAN® 

**Questa originale
gamma di sedativi
è ora disponibile dalla
Janssen Animal Health**

**ORION
PHARMA**

**JANSSEN
ANIMAL HEALTH**
una divisione
Janssen-Cilag Spa

Domitor®, Dexdomitor®, Antisedan® e Domosedan® sono sviluppati e prodotti da Orion Corporation Finland e distribuiti da Janssen Animal Health, una divisione di Janssen-Cilag Spa