

# Linfoma cutaneo epiteliotropo: aspetti clinico-patologici in 20 cani

## RIASSUNTO

**Introduzione** - Il linfoma cutaneo epiteliotropo o micosi fungoide nel cane, è un raro linfoma cutaneo a linfociti T, contraddistinto istologicamente dall'epiteliotropismo dei linfociti neoplastici. In base al quadro clinico e all'istopatologia sono descritte nell'uomo due principali varianti: la micosi fungoide classica e la sindrome di Sézary. Nel cane viene applicata la classificazione clinica che prevede: la forma caratterizzata da eritroderma esfoliativo, la forma che interessa le giunzioni mucocutanee, la forma con placche e noduli e la forma orale.

**Scopo del lavoro** - L'obiettivo di questo studio retrospettivo è di rilevare gli aspetti clinici ed istopatologici del linfoma epiteliotropo nel cane, confrontandoli con l'analoga neoplasia osservabile nell'uomo.

**Materiali e metodi** - Sono stati inclusi nello studio 20 cani affetti da linfoma epiteliotropo, di cui sono stati registrati il segnalamento, l'anamnesi, l'esame clinico, gli esami collaterali e la diagnosi istopatologica.

**Risultati** - Nei casi in esame sono state osservate, sia singolarmente sia in associazione, tutte le forme cliniche descritte in letteratura: la forma di eritroderma esfoliativo (75% cani), la forma mucocutanea (65% cani), la forma con placche e/o noduli cutanei (55%), la forma orale (25% cani). Istologicamente la variante prevalente era la reticolosi pagetoide (14/20 cani, 70%).

**Discussione** - I rilievi clinici ed istopatologici osservati correlano con quanto già riportato in studi precedenti e presentano aspetti interessanti da paragonare con l'omologa neoplasia nell'uomo.

Romy Choueri<sup>1</sup>, Francesco Albanese<sup>2</sup>, Michele Corazza<sup>3</sup>, Fabia Scarampella<sup>4</sup>, Franca Galeotti<sup>5</sup>, Federico Leone<sup>6</sup>, Fabrizio Fabbrini<sup>7</sup>, Laura Ordeix<sup>4</sup>, Chiara Tieghi<sup>8</sup>, Francesca Abramo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Patologia Animale, Università di Pisa, Pisa

<sup>2</sup> Clinica Veterinaria "L'Arca", via Cacciottoli 46/47, Napoli

<sup>3</sup> Dipartimento di Clinica Veterinaria, Università di Pisa, Pisa

<sup>4</sup> Studio Dermatologico, Via Sismondi 62, Milano

<sup>5</sup> Studio Veterinario, Viale Montegrappa, 298/A, Prato

<sup>6</sup> Clinica Veterinaria Adriatica, Strada statale, 50 Senigallia, Ancona

<sup>7</sup> Clinica Veterinaria Papiniano, via Papiniano 50, Milano

<sup>8</sup> Centro Medico Veterinario, Viale Aguggiari 162, Varese

## INTRODUZIONE

Il linfoma cutaneo epiteliotropo è stato descritto per la prima volta nell'uomo da Alibert nel 1806 ed è stato definito "micosi fungoide" (MF) per l'aspetto nodulare multifocale con cui la malattia si presentava clinicamente.<sup>1</sup> Tale linfoma è una neoplasia contraddistinta dalla proliferazione in sede cutanea di linfociti T (LT) tumorali con spiccato epiteliotropismo nei confronti dell'epidermide (epidermotropismo) e/o della parete follicolare (follicolotropismo).

Nel cane è una neoplasia rara (3-8% dei linfomi, 1% delle neoplasie cutanee) che colpisce per lo più soggetti di età compresa tra 9-11 anni, di entrambi i sessi. Nei lavori più recenti si afferma che non esiste predisposizione di razza,<sup>2</sup> ciononostante in passato è stata citata la predisposizione per il Barboncino, il Cocker spaniel, il Setter, i Retriever, il Pastore tedesco, il San Bernardo, il Basset Hound, il Beagle e lo Scottish terrier.<sup>3,4,5</sup> Tra le ipotesi patogenetiche sono suggerite la trasformazione neoplastica di LT re-circolanti del tessuto linfoide associato alla cute, un difetto del meccanismo di apoptosi dei LT tumorali e un deficit della sorveglianza immunitaria antitumorale mediata dai LT suppressor. L'etiologia della neoplasia è ignota e si ipotizza che le patologie o gli stimoli antigenici cronici, fra cui la dermatite atopica, sulla cute siano potenziali fattori predisponenti.<sup>5,6,7</sup> A differenza di quanto si osserva nell'uomo, dove la malattia deriva dai LT CD4+, la maggior parte dei casi nel cane deriva dai LT CD8+ (LT *citotossici/suppressor*). Meno frequentemente i LT sono doppio negativi (CD8- e CD4-), e raramente sono T helper (CD4+). Per quanto riguarda l'espressione della molecola del recettore dei linfociti T (TCR o T cell receptor) la MF canina è caratterizzata da una prevalenza di forme TCR  $\alpha/\beta$  positive (57%) mentre la forma esclusivamente epidermotropica è caratterizzata dall'espressione di TCR  $\gamma/\delta$ . Anche questi dati sono diversi con quanto osservato nell'uomo dove la MF è quasi sempre una malattia dei linfociti TCR  $\alpha/\beta$ .<sup>8,9</sup>

La classificazione clinica del linfoma cutaneo epiteliotropo nell'uomo prevede due varianti principali: la *micosi fungoide*, distinta in forma classica, reticolosi pagetoide e follicolotropa, e la *sindrome di Sézary*, molto più rara e caratterizzata dalla simultanea presenza di lesioni cutanee, infiltrazione linfonodale e presenza di cellule neoplastiche in circolo.<sup>10</sup> La forma classica, pagetoide e la sindrome di Sézary sono descritte anche nel cane.

La **forma classica di micosi fungoide** si manifesta nell'uomo con segni clinici cutanei suddivisi in 4 stadi clinici di gravità crescente, stabiliti da Bazin nel 1870 e che si susseguono cronologicamente: lo stadio delle macule pre-micotiche, lo stadio delle placche, lo stadio nodulare o di tumore, di cui veniva segnalata una variante *d'emblée*, ossia insorgenza *ex novo* di noduli senza pre-stadi, e infine lo stadio disseminato (cute e visceri) che corrisponde alle metastasi. Con la nuova classificazione dei linfomi cutanei nell'uomo, stabilita nel 2007 dalla WHO (World Health Organization) e dall'EORTEC (European Organisation

"Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 28/04/2009 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 09/11/2009".

for Research and Treatment of Cancer), la forma d'emblée viene esclusa dal momento che in molti pazienti con questa forma, la popolazione dei LT è fenotipicamente diversa da quella normalmente riscontrata in corso di micosi fungoide.<sup>10</sup>

La reticolosi pagetoide è una variante che istologicamente coinvolge soltanto l'epidermide e l'epitelio degli annessi cutanei lasciando intatto il derma, eccetto che nelle fasi avanzate. Esistono due forme cliniche: la Woringer-Kolopp (localizzata) e la Ketron-Goodman (generalizzata).<sup>13</sup> Dal 2005, la classificazione WHO-EORTEC dei linfomi cutanei nell'uomo raccomanda che la dicitura reticolosi pagetoide venga adoperata solo per le forme localizzate (Woringer-Kolopp), con decorso benigno, mentre la Ketron-Goodman viene considerata come forma aggressiva.<sup>14</sup>

La **sindrome di Sézary**, la variante leucemica, è caratterizzata dalla triade: eritroderma, linfadenopatia periferica e leucemia con presenza di cellule neoplastiche (definite *Sézary-cells*) nel sangue periferico ma anche nei linfonodi e nella cute.<sup>10,11,12</sup>

Per l'inquadramento clinico del linfoma epiteliotropo del cane viene utilizzato un criterio classificativo che tiene conto della diversità delle presentazioni cliniche e delle localizzazioni anatomiche coinvolte con quelle osservate nell'uomo e nelle altre specie.<sup>2</sup> In base a questi criteri nel cane sono previste quattro principali forme cliniche: la forma di eritroderma esfoliativo, la forma mucocutanea, la forma a placche e noduli e la forma ulcerativa orale.

L'eterogeneità dei sintomi nel linfoma epiteliotropo implica una lunga lista di diagnosi differenziali che comprende le malattie allergiche, parassitarie, batteriche e micotiche, le malattie autoimmuni e immunomediata e le neoplasie.<sup>15</sup>

L'esame citologico è un importante ausilio per la diagnosi, ma il *gold standard* è l'esame istopatologico che evidenzia gli aspetti patognomonici della neoplasia rappresentati dall'epiteliotropismo, dai microaggregati di Pautrier e dalla presenza delle *mycosis-cells*.<sup>15,16</sup>

## MATERIALI E METODI

In questo studio retrospettivo sono stati inclusi 20 cani osservati nel periodo compreso tra il 1998 e il 2008, presso un totale di 8 strutture veterinarie. Di ogni paziente sono stati registrati il segnalamento, l'anamnesi, l'esame obiettivo generale e quello dermatologico e, in una parte di essi, anche gli esami ematologici e l'esame citologico. La diagnosi definitiva di linfoma cutaneo epiteliotropo è stata effettuata sulla base dell'esame istopatologico delle lesioni cutanee e mucocutanee. I campioni biotici, fissati in formalina tamponata al 10%, sono stati processati e poi colorati con ematossilina-eosina. In 8 dei 20 casi è stata ef-

fettuata una indagine di immunoistochimica (metodo streptavidina-perossidasi) utilizzando l'anticorpo anti CD3 (clone CD3-12, Peter Moore, Davis, Ca), marker dei linfociti T.<sup>8</sup>

## RISULTATI

L'età dei cani era compresa tra 6 e 14 anni (media 10,6 anni) e tra questi 12 erano femmine (60%) e 8 maschi (40%). Le razze erano rappresentate da Bobtail (2), Cocker spaniel (2), Setter inglese (2), Yorkshire terrier (2), Pastore tedesco (1), Barboncino (1), Bulldog francese (1), Akita inu (1), Setter gordon (1), Boxer (1), Schnauzer nano (1) e cani meticci (5).

Il motivo della visita è stato registrato in 18 cani ed era dovuto alla presenza di prurito, spesso intenso, associato ad eritroderma esfoliativo in 15 cani, con o senza alopecia, a noduli cutanei in 3 cani, a gengivite in 2 cani, a depigmentazione delle labbra e del tartufo in 2 cani e a zoppia per ulcere ricorrenti ai cuscinetti plantari in 1 cane.

L'intervallo di tempo intercorso tra l'insorgenza dei sintomi clinici (osservati dal proprietario) e la diagnosi, segnalato in 17 cani, variava da 1 a 13 mesi, con un tempo medio di circa 5 mesi.

L'esame clinico generale ha permesso di rilevare linfadenomegalia in 7 cani (generalizzata in 5 cani e solo dei linfonodi prescapolari in altri 2 cani), dimagrimento in 5 cani (da lieve a cachessia), abbattimento in 2 cani, mentre lo stato generale era buono in 11 cani. L'esame citologico del materiale prelevato per agoinfissione dai linfonodi megalici evidenziava linfociti con caratteri morfologici di atipia in 4 cani, mentre in 2 cani si aveva soltanto un quadro di reattività linfonodale. L'esame emocromocitometrico e l'esame dello striscio ematico apparivano normali in 15 cani. In 1 cane era presente anemia e leucopenia, e lo striscio ematico non evidenziava linfociti tumorali. All'esame dermatologico sono state riscontrate diverse tipologie di lesioni: eritroderma generalizzato, desquamazione (Figura 1), rarefazione del mantello e alopecia, macule e chiazze eritematose (Figura 2), placche e noduli (Figura 3), ipercheratosi, depigmentazione (Figura 4), ulcere (Figura 5) e prurito. La prevalenza delle lesioni cutanee osservate viene riportata in Figura 6.

In generale l'esame dermatologico ha rilevato lesioni sulla cute in tutti i cani inseriti nello studio (100%); lesioni sulle giunzioni mucocutanee erano presenti in 13 soggetti (65%), mentre sono state riportate lesioni a carico del cavo orale in 5 cani (25%).

Quattordici cani (70%) presentavano sovrapposizione tra le varie forme cliniche (Figura 7). Solo in 6 cani (30%) l'unico sito coinvolto da lesioni era la cute e nessun cane esibiva lesioni localizzate esclusivamente alle giunzioni mucocutanee o nel cavo orale.



FIGURA 1 - Alopecia ed eritrodermia esfoliativa in un cane barboncino con linfoma epiteliotropo.



FIGURA 2 - Macule e chiazze eritematose di aspetto arciforme in un cane con linfoma epiteliotropo.



FIGURA 3 - Numerosi noduli e placche alopeciche ed eritematose sulla testa, sull'arto anteriore e alle giunzioni mucocutanee delle labbra e delle palpebre in un cane con linfoma epiteliotropo.



FIGURA 4 - Depigmentazione ed eritema della parte ventrale del tarso e delle giunzioni mucocutanee del naso e delle labbra in un cane con linfoma epiteliotropo.

La prevalenza delle diverse forme cliniche è riportata in Figura 8.

Le aree maggiormente affette erano: il tronco in 17 cani (85%) e in particolare l'addome in 10 cani (50%), il torace in 3 cani (15%), i fianchi in 3 cani (15%) e l'area inguinale/scrotale in 2 cani (10%); la testa era interessata in 11 cani (55%) e in particolare il padiglione auricolare in 1 cane (5%) mentre gli arti erano affetti in 9 cani (45%) e tra questi i cuscinetti plantari erano interessati in 2 cani (10%). In 6 cani (30%) le lesioni erano generalizzate interessando contemporaneamente la testa, il tronco e gli arti.

Nei 13 cani che presentavano la forma detta mucocutanea le lesioni erano presenti sul planum nasale in 9 cani (90%), sulle labbra in 8 cani (80%), sulle palpebre in 7 cani (70%), sulla vulva in 3 cani (30%), sull'ano in 2 cani (20%) e sul prepuzio in 2 cani (20%). Le lesioni erano variamente rappresentate da depigmentazione, eritema, ulcere, plac-



FIGURA 5 - Depigmentazione ed eritema della giunzione mucocutanea delle labbra e ulcere in cavità orale in un cane con linfoma epiteliotropo.



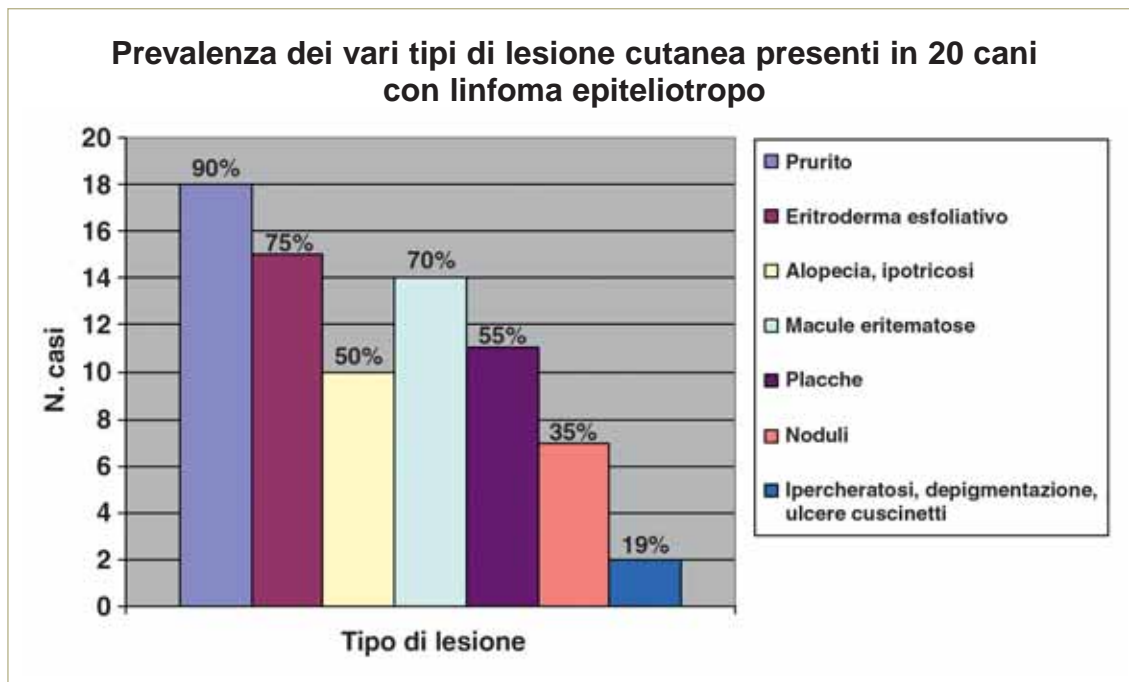


FIGURA 6 - Istogramma sulla prevalenza dei vari tipi di lesione.

che o noduli. Alcuni soggetti manifestavano tipologie di lesioni diverse su una giunzione mucocutanea oppure, in uno stesso soggetto, erano interessate più giunzioni mucocutanee.

Le lesioni con sede nel cavo orale erano rappresentate da gengivite in 3 cani (60%) e da erosioni e ulcere del cavo orale in 2 cani (40%).

L'esame citologico delle lesioni cutanee è stato eseguito in 19 cani. In 7 cani con noduli il prelievo è stato eseguito tramite agoinfissione/agoaspirato, mentre in presenza di placche poco rilevate o aree eritematose, il materiale è stato prelevato mediante agoinfissione, eseguita dirigendo l'ago tangenzialmente all'epidermide (10 cani) o per ap-

posizione sul vetrino del materiale presente sulla faccia inferiore delle croste (2 cani). Dopo fissazione all'aria i vetrini sono stati colorati con una colorazione tipo Romanowsky (Diff-Quik® o Hemacolor®). In 18 cani l'esame citologico mostrava una popolazione linfocitaria polimorfa, con cellule atipiche di dimensioni da medie a grandi, con citoplasma basofilo e nucleo rotondo a cromatina irregolare (Figura 9); in particolare, in 6 campioni citologici sono state osservate le *mycosis-cells*, cioè linfociti neoplastici di diametro 20-30 µm e con nucleo ipercromatico, iperconvoluto dal caratteristico aspetto *cerebriforme*.

La diagnosi definitiva è stata emessa mediante l'esame istopatologico delle biopsie eseguite dalle lesioni sulla cute e sulle giunzioni mucocutanee mentre non sono state realizzate biopsie dal cavo orale.

L'epiteliotropismo, rappresentato dall'infiltrazione dell'epidermide e/o i suoi annessi da parte di linfociti neoplastici e ritenuto il criterio fondamentale per la diagnosi, è stato osservato nel 100% delle sezioni esaminate (Figure 10, 11, 12). In 11 cani (55%) attorno ai linfociti atipici si notava un caratteristico alone chiaro pericellulare, in altri erano presenti piccoli linfociti molto simili a quelli maturi normalmente presenti nel derma. I microaggregati di Pautrier venivano identificati come lacune intraepidermiche chiare, occupate da accumuli di due o più linfociti neoplastici (Figura 11).

In nessun campione istopatologico era presente solo follicolotropismo, in quanto anche gli strati dell'epidermide erano sempre variabilmente infiltrati. In nessun caso le ghiandole sebacee erano interessate dalla proliferazione neoplastica.

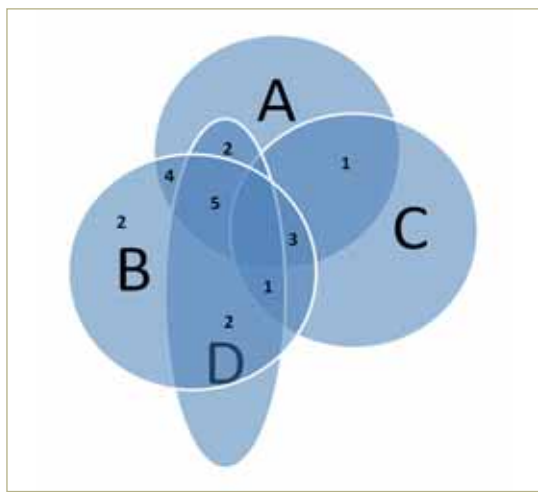


FIGURA 7 - Diagramma di Venn: sovrapposizione dei vari sintomi clinici nei 20 cani con linfoma epiteliotropo (A = forma di eritroderma esfoliativo, B = forma a placche e noduli cutanei, C = forma orale, D = forma mucocutanea).

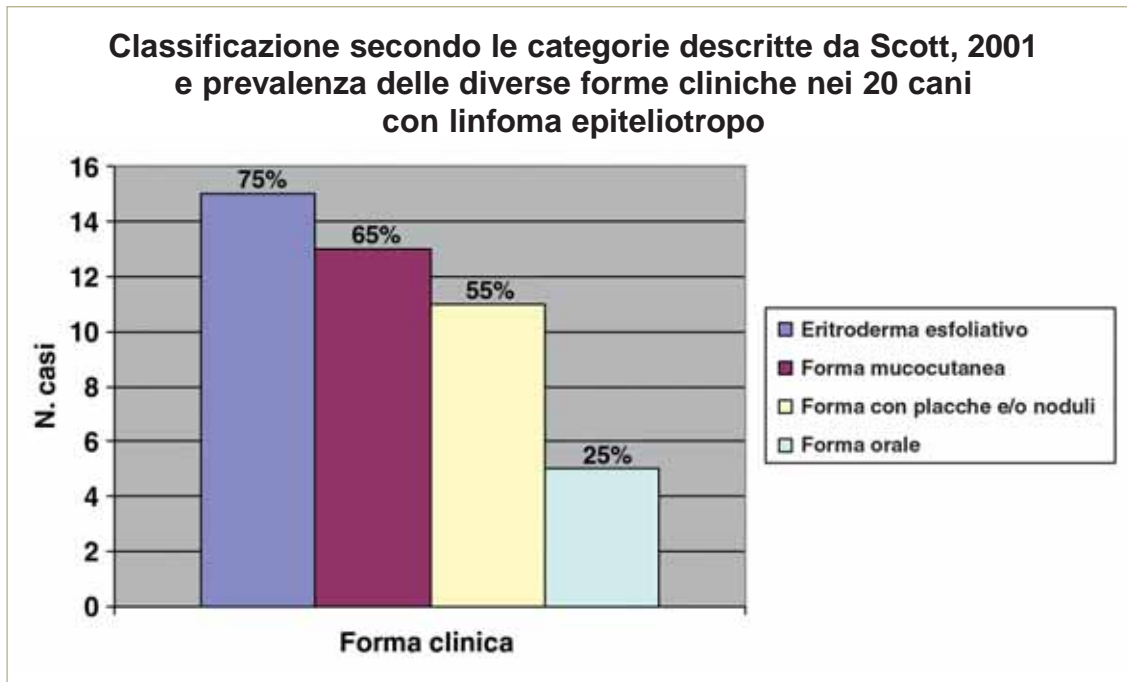


FIGURA 8 - Istogramma sulla prevalenza delle diverse forme cliniche.

L'invasione neoplastica del derma era evidente in 9 cani (45%) con placche/noduli cutanei, nei quali era sempre presente l'epiteliotropismo. In 6 cani (30%) con linfoma in forma nodulare si osservava un infiltrato neoplastico ad espansione verticale nel derma ed in 2 di questi con densità dell'infiltrato tale da scompaginare le strutture presenti nel derma (follicoli, ghiandole e vasi). Nella forma di eritroderma esfoliativo, l'infiltrazione neoplastica del derma era invece lieve, eccetto che in un cane.

L'indagine immunohistochimica ha evidenziato positività di membrana dei linfociti neoplastici epiteliotropici al CD3 confermandone l'origine T (Figura 13). Linfociti positivi al marker CD3 sono stati osservati anche nel derma ma non costituivano l'intera popolazione infiltrante.

## DISCUSSIONE

L'età media dei cani con MF in questo studio rispecchia quanto già riportato in letteratura. Cinque cani appartenevano a razze segnalate come predisposte: il Pastore tedesco, il Barboncino, i Cocker spaniel ed il Boxer. Nello studio sono presenti, con due soggetti ciascuno, due razze mai riportate in letteratura: lo Yorkshire terrier e il Bobtail. Le differenze riscontrate in letteratura e in questo studio, potrebbero essere legate alla prevalenza delle razze presenti nelle diverse aree geografiche in cui vengono segnalati i casi.

Il sesso femminile è maggiormente rappresentato rispetto a quello maschile, ma l'esiguo numero dei casi nello studio non permette di definire una prevalenza.

In questo studio, così come già segnalato da altri autori<sup>15</sup>, la principale lamentela dei proprietari era la presenza di un prurito persistente. La presenza di prurito spiegherebbe il perché in molti soggetti le lesioni venivano attribuite a malattie infiammatorie di natura allergica e per questo motivo non venivano effettuati prelievi biotici delle lesioni cutanee al momento della visita; in particolare, in molti casi le aree cutanee in cui era presente prurito ed eritema, erano le stesse che normalmente sono interessate in corso di dermatite atopica (muso, addome e parti distali e flessorie degli arti).

Contrariamente a quanto avviene nell'uomo in cui lo stadio delle macule pre-micotiche è ben visibi-

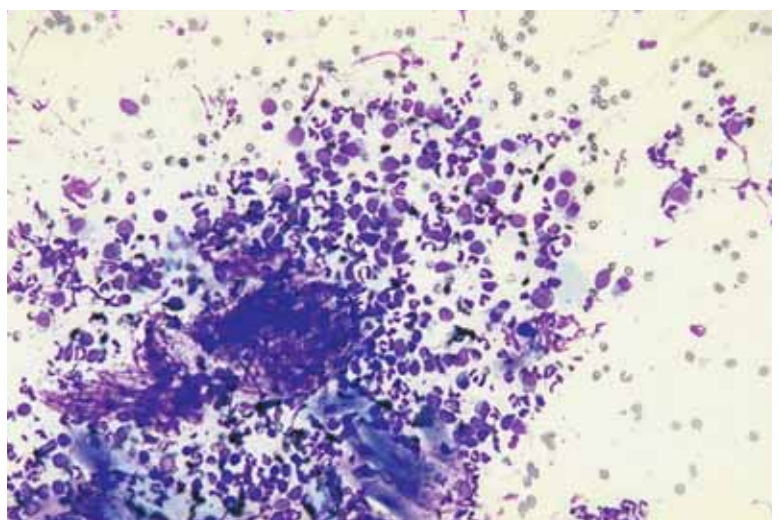


FIGURA 9 - Esame citologico da lesione cutanea. Linfoblasti di grandi dimensioni con nuclei convoluti a margine irregolare e citoplasma chiaro contenente granulazioni grossolane basofile (Diff-Quick, 100X).

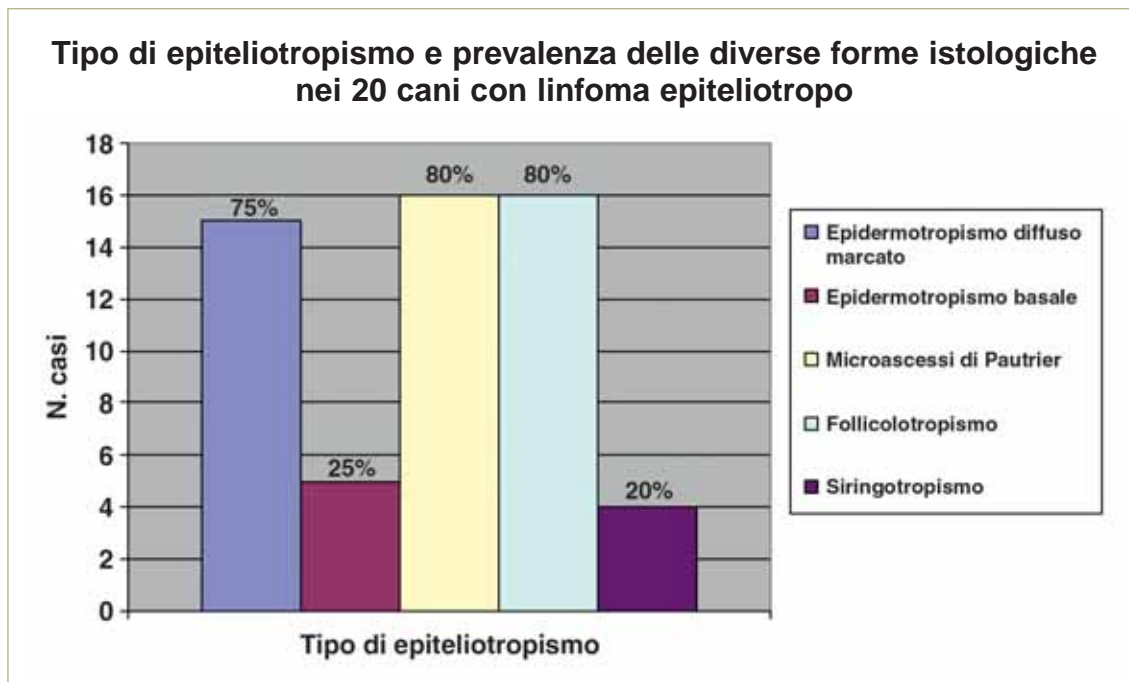


FIGURA 10 - Istogramma sul tipo di epiteliotropismo e prevalenza delle diverse forme istologiche.

le ed è spesso il motivo della visita clinica<sup>1</sup>, nei soggetti in esame le macule eritematose non sono state segnalate dai proprietari, nonostante fossero presenti al momento della visita; questo dato potrebbe essere giustificato dalla difficoltà di reperire tali lesioni nei cani in quanto mascherate dal mantello; questo comporta inevitabilmente un ritardo nella diagnosi.

Nella maggior parte dei casi descritti l'esame dermatologico ha consentito di rilevare l'associazione di più lesioni rendendo difficile l'inquadramento in una delle 4 forme previste dalla at-

tuale classificazione clinica del linfoma epiteliotropo nel cane.

L'eritroderma esfoliativo è stata la forma maggiormente rappresentata mentre la localizzazione meno osservata è stata quella orale sebbene il coinvolgimento di tale sede, anche se in associazione ad altre localizzazioni, è molto più frequente rispetto alla micosi fungoide orale dell'uomo descritta al momento in pochi pazienti.<sup>17</sup> Tale rilievo concorda con quanto descritto da diversi autori sulla frequenza dei sintomi clinici in corso di linfoma epiteliotropo nel cane.<sup>15</sup>

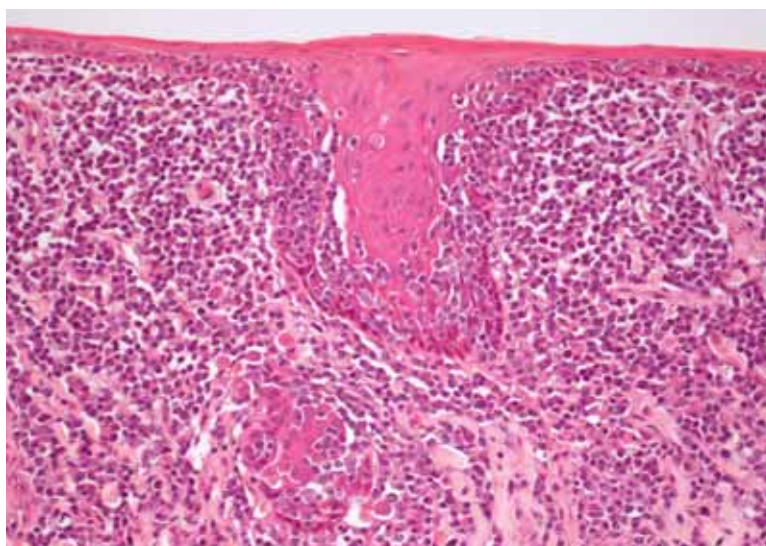


FIGURA 11 - Esame istopatologico da lesione cutanea. Nello spessore dell'epidermide si osservano numerosi linfociti organizzati in microaggregati di Pautrier di varie dimensioni, nel derma assieme ai linfociti sono presenti numerose plasmacellule (E-E, 20X).

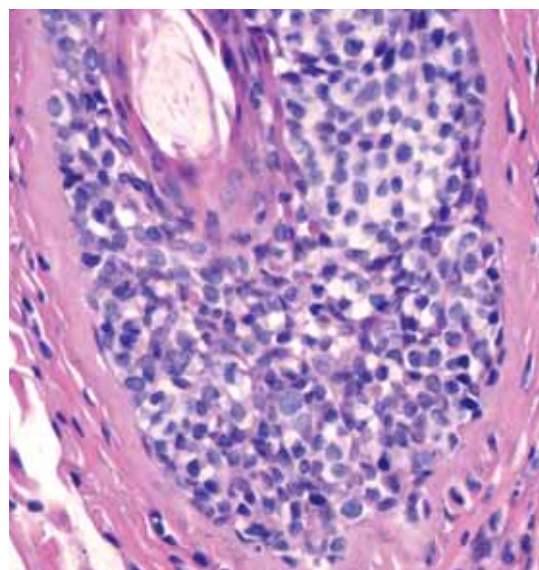


FIGURA 12 - Esame istopatologico da lesione cutanea. Nella parete follicolare si osservano numerosi linfociti (follicolotropismo) (E-E, 40X).



Nei cani inseriti in questo studio, la presenza di placche e noduli cutanei, nonostante siano riportati in letteratura veterinaria come i sintomi più comuni del linfoma cutaneo epiteliotropo del cane<sup>18</sup>, è stata riscontrata nel 55% dei casi, meno frequentemente quindi rispetto all'eritroderma esfoliativo (75%) ed alla forma mucocutanea (65%). In particolare, solo 6 cani (30%) hanno presentato la forma di micosi fungoide classica caratterizzata esclusivamente da macule, placche e/o noduli con o senza eritroderma e senza lesioni mucocutanee o orali. È interessante sottolineare la differenza con l'uomo, in cui la micosi fungoide classica rappresenta la forma più frequente di linfoma cutaneo epiteliotropo.

Nei 7 cani che presentavano noduli cutanei si ritrovavano anche placche e macule eritematose concomitanti, a testimonianza che nella specie canina, contrariamente a quanto riportato nell'uomo,<sup>1</sup> si ha spesso una sovrapposizione degli stadi clinici descritti da Bazin.<sup>18</sup>

L'esame citologico dei linfonodi patologici aumentati di volume in 5 cani evidenziava linfociti atipici suggerendo sviluppo di metastasi, anche se sarebbe stata necessaria una stadiazione completa. In pochi casi la linfomegalia era di tipo reattivo e pertanto interpretabile come risposta aspecifica ad una piodermite secondaria associata alle lesioni neoplastiche. Si esclude una eventuale forma di Sézary nei cani con linfoadenomegalia poiché nello striscio ematico relativo a tali soggetti non veniva segnalata la presenza di linfoblasti atipici.

La reticolosi pagetoide, descritta inizialmente nell'uomo, è una variante caratterizzata da un peculiare quadro istopatologico.<sup>1</sup> Mentre nella specie umana non è contraddistinta da lesioni cliniche proprie, vari autori hanno descritto nel cane un tipico coinvolgimento delle giunzioni mucocutanee, della mucosa orale e dei cuscinetti plantari.<sup>2,9,13,18,19</sup>

Nel nostro studio il 65% dei cani presentava lesioni mucocutanee, il 25% lesioni orali e il 10% lesioni ai cuscinetti plantari. Gli esami istologici relativi a tali soggetti (13/20 cani, 65%) presentavano un quadro riconducibile ad una reticolosi pagetoide (estremo epiteliotropismo con coinvolgimento del derma scarso o nullo); questo è in accordo con quanto affermato dagli autori citati sopra.

Nei soggetti presenti in questo studio (18/19 cani) il sintomo prevalente a carico delle giunzioni mucocutanee era la depigmentazione del planum nasale, delle labbra e delle palpebre. In medicina umana è descritta una forma di MF caratterizzata da depigmentazione che coinvolge solo le persone di colore che manifestano lesioni a carico di tronco e arti.<sup>1</sup> Il coinvolgimento dei cuscinetti plantari è invece simile a quanto si osserva nella micosi fungoide palmoplantare dell'uomo.

Dai risultati ottenuti è emerso che nella maggior parte dei casi in cui è stato effettuato l'esame citologico (18 cani) si è ottenuto un quadro di lin-

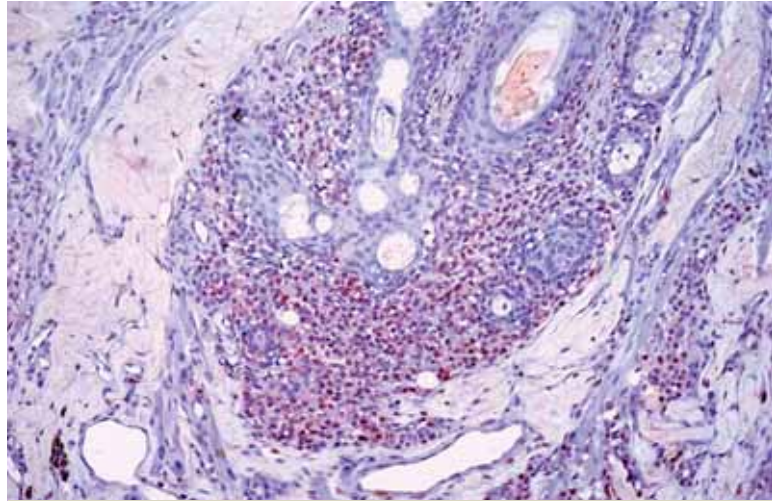


FIGURA 13 - Indagine di immunoistochimica. Positività diffusa al marker CD3 dei linfociti T che infiltrano la parete di una unità follicolare e il derma circostante (metodo streptavidina-perossidasi, 10X).

foma cutaneo, confermando l'importanza della citologia nella diagnosi di linfoma epiteliotropo.

Tutti gli esami istopatologici confermavano la diagnosi di linfoma cutaneo epiteliotropo attraverso l'evidenziazione dell'epiteliotropismo dei linfociti neoplastici.

Nelle biopsie eseguite da noduli cutanei, la presenza di linfociti neoplastici epidermici con concomitante invasione dermica esprime quanto già segnalato in letteratura sulla permanenza dell'epiteliotropismo in tutti gli stadi della micosi fungoide canina,<sup>2</sup> questa caratteristica canina si discosta da quanto riportato nell'uomo in cui, nello stadio nodulare, scompare l'epiteliotropismo.<sup>1</sup>

Il follicolotropismo era presente in 16 cani (80%), seppur accompagnato da epiteliotropismo; questo dato è in contrasto con quanto riportato nell'uomo, in cui la variante follicolotropica è molto rara.<sup>1</sup>

L'infiltrazione tumorale delle ghiandole sudoripare presente in 4 cani (20%), è un reperto che ricorda la forma di micosi fungoide siringotropica umana, in cui la popolazione neoplastica infiltra le ghiandole sudoripare eccrine con formazione di papule visibili clinicamente su macule o placche cutanee.<sup>1</sup> Nei cani con siringotropismo non era invece segnalata la presenza di papule, nella cute del cane, a differenza dell'uomo, le ghiandole interessate sono solo apocrine.

Il quadro istologico della reticolosi pagetoide è stato descritto in letteratura come caratterizzato dall'infiltrazione neoplastica quasi esclusivamente localizzata nell'epidermide. Le sezioni istologiche relative a 14 cani (70%), di cui 13 con forma mucocutanea, presentavano un quadro interpretabile come reticolosi pagetoide caratterizzato da estremo epiteliotropismo con coinvolgimento del derma scarso o nullo. È stato tuttavia osservato che con il tempo i linfociti neoplastici possono invade-

re anche il derma, creando talvolta un quadro indistinguibile dallo stadio tumorale della MF.<sup>18</sup> Non sono state rilevate forme cliniche localizzate con quadro istopatologico di reticolosi pagetoide assimilabili alla forma benigna localizzata di Woringer-Kolopp dell'uomo.

I risultati dell'indagine di immunoistochimica hanno confermato l'origine T dei linfociti neoplastici in accordo con quanto già riportato nell'uomo e nel cane.

### Parole chiave

*Linfoma epiteliotropo, micosi fungoide, tumore, neoplasia, linfociti T, cane, cute.*

## ■ Cutaneous epitheliotropic lymphoma: clinico-pathological features in 20 dogs

### Summary

**Introduction** - Canine epitheliotropic cutaneous lymphoma, also named mycosis fungoides, has been described as an uncommon cutaneous lymphoma of T-cell origin, which is histologically characterized by the epitheliotropism of neoplastic T-lymphocytes. Two variants have been reported in man, based upon clinical and histopathological features: classical mycosis fungoides and Sézary syndrome. The disease in dogs is clinically classi-

fied as cutaneous nodular form, exfoliative erythroderma, mucocutaneous form, and oral form.

**Aim of the study** - The aim is to point out the most interesting clinical and histopathological findings for the diagnosis, also carrying out a comparison with the human species.

**Material and methods** - We report the cases of 20 dogs, diagnosed with epitheliotropic cutaneous lymphoma. Medical records of these animals were reviewed for relevant data on signalment, anamnesis, clinical examination and histopathological diagnosis.

**Results** - All the clinical variants described by Scott in veterinary medicine were present alone or in combination: exfoliative erythroderma (75% dogs), mucocutaneous form (65% dogs), cutaneous nodular form (55% dogs), and oral form (25% dogs). On the basis of histological features, the most represented variant was pagetoid reticulosis (14/20 dogs, 70%). Sézary syndrome could not be found.

**Discussion** - The clinical and histopathological features that were observed reflected those previously reported in the published literature, and showed interesting findings to be compared with the homologous human neoplasia.

### Key words

*Epitheliotropic lymphoma, mycosis fungoides, tumour, neoplasia, T lymphocytes, dog, skin.*

## BIBLIOGRAFIA

1. McKee PH, Colonje E, Granter SR: Pathology of the skin with clinical correlations. Elsevier Mosby 3rd ed, 2005, pp 1359-1375.
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 868-73.
3. Walton DK: Canine epidermotropic lymphoma (mycosis fungoides and pagetoid reticulosis). In Kirk RW eds: Current Veterinary Therapy IX. WB Saunders Company, Philadelphia, 1986; p 609.
4. Muller GH, Kirk RW, Scott DW: Cutaneous lymphosarcoma in small animal dermatology. WB Saunders Company, Philadelphia. 1989, p 918.
5. Beale KM, Bolon B: Canine cutaneous lymphosarcoma epitheliotropic and non epitheliotropic, a retrospective study. In: Ihrke PJ, Mason IS, White SD eds. Advances in Veterinary Dermatology, vol 2. New York: Pergamon Press 1993, pp 273-284.
6. Schechner JS, Edelson RL, McNiff JM, Heald PW, et al: Integrins alpha4beta7 and alphaEbeta7 are expressed on epidermotropic T cells in cutaneous T cell lymphoma and spongiotic dermatitis. Lab Invest 79: 601-7, 1999.
7. Santoro D, Marsella R, Hernandez J: Investigation on the association between atopic dermatitis and the development of mycosis fungoides in dogs: a retrospective case-control study. Vet Dermatol 18:101-6, 2007.
8. Moore PF, Olivry T, Naydan D: Canine cutaneous epitheliotropic lymphoma (mycosis fungoides) is a proliferative disorder of CD8+ T cells. Am J Pathol 144: 421-9, 1994.
9. Moore PF, Affolter VK, Olivry T, Schrenzel MD, et al: The use of immunological reagents in defining the pathogenesis of canine skin diseases involving proliferation of leukocytes. In: Advances in Veterinary Dermatology, Vol 3 Butterworth-Heinemann, Oxford pp. 77-94, 1998.
10. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, et al: Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood 110: 1713-1722, 2007.
11. Thrall MA, Macy DW, Snyder SP, Hall RL: Cutaneous lymphosarcoma and leukemia in a dog resembling Sézary syndrome in man. Vet Pathol 21: 182-6, 1984.
12. Alden PF, Evans E, Kerlin R, Vail D: Cutaneous T-Cell Lymphoma with Sézary Syndrome in a Dog. Vet Clin



- Pathol 26:188-192, 1997.
13. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, et al: EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 90:354-371, 1997.
  14. Willemze R, Jaffe E, Burg G, Cerroni L, et al: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 105: 3768-378, 2005.
  15. Campbell KL: *Small Animal Dermatology Secrets*, Hanley & Belfus, Philadelphia 2004. pp 431-441.
  16. Fournel-Fleury C, Ponce F, Felman P, Blavier A, et al: Canine T-cell lymphomas: a morphological, immunological and clinical study of 46 new cases. *Vet Pathol* 39: 92-109, 2002.
  17. Kasha EE, Parker CM: Oral manifestation of cutaneous T-cell lymphoma. *Int J Dermatol* 75:700-5, 1990.
  18. Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, Afolter VK: *Skin Diseases of the Dog and Cat: Clinical and Histopathologic Diagnosis*. St Louis, Missouri: Mosby Year Book, 2005. p 876.
  19. Johnson JA, Patterson JM: Canine Epidermotropic Lymphoproliferative Disease Resembling Pagetoid Reticulosis in Man. *Vet Pathol* 18: 487-493, 1981.
  20. Chua MST, Veness MJ: Mycosis fungoides involving the oral cavity. *Australas Radiol* 46: 336-339, 2002.
  21. Cyriac MJ, Kurian A: Sézary cell. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 70: 321-324, 2004.
  22. De Lorimier LP: Updates on the Management of Canine Epitheliotropic Cutaneous T-cell Lymphoma. *Vet Clin North Am Small An Pract* 36:213-228, 2006.
  23. Donaldson D, Day MJ: Epitheliotropic lymphoma (mycosis fungoides) presenting as blepharoconjunctivitis in an Irish Setter. *J Small An Pract* 4: 317-320, 2000.
  24. Dong Ha Bhang, UI Soo Choi: Epitheliotropic cutaneous lymphoma (mycosis fungoides) in a dog. *J Vet Science* 7: 97-99, 2006.
  25. Goldschmidt MH, Shofer FS: *Skin tumors of the dog and cat*. Pergamon Press, Oxford, 1992. 252.
  26. Kristal O, Rassnick KM, Gliatto GM, Northrup NC, et al: Hepatotoxicity associated with CCNU (lomustine) chemotherapy in dogs. *J Vet Intern Med* 18: 75-80, 2004.
  27. Lemarié SL, Eddlestone SM: Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with dacarbazine in a dog. *Vet Dermatol* 8: 41-46, 1997.
  28. Mann BS, Johnson JR, He K, Sridhara R, et al: Vorinostat for treatment of cutaneous manifestations of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 13:2318-22, 2007.
  29. Pimpinelli N, Elise A, Olsen EA, Santucci M, Vonderheid E, et al: Defining Early Mycosis Fungoides. *J Am Acad Dermatol* 53: 1053-1063, 2005.
  30. Poisson L, Olivry T, Lagourette P : Réticulose pagétoïde généralisée (forme de Ketrone- Goodman) chez un chien. *Prat Méd Ch An Comp* 31:219-25, 1996.
  31. Risbon RE, De Lorimier LP, Skorupski K, Burgess K, et al: Response of canine cutaneous Epitheliotropic lymphoma to lomustine (ccnu): a retrospective study of 46 dogs (1999-2004). *J Vet Int Med* 20:1389-1397, 2006.
  32. Saed G, Fivenson D, Naidu Y, Nickoloff BJ: Mycosis Fungoides exhibits a Th1-Type Cell-Mediated Cytokine Profile Whereas Sézary Syndrome expresses a Th2-Type Profile. *J Invest Dermatol* 103:29-33, 1994.
  33. Shapiro PE, Pintol FJ: The histologic spectrum of mycosis fungoides/Sézary syndrome (cutaneous T-cell lymphoma: a review of 222 biopsies, including newly described patterns and the earliest pathologic changes. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 645-667.
  34. Williams LE, Rassnick KM, Power HT, Lana SE, et al : CCNU in the treatment of canine epitheliotropic lymphoma. *J Vet Intern Med* 20: 136-143, 2006.

**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