

Carcinoma sebaceo epiteliomatoso in un cane

RIASSUNTO

Viene segnalato un caso di carcinoma sebaceo epiteliomatoso sulla regione della coscia di un cane. La lesione si presenta come una massa solitaria, alopecica, rotondeggiante con margini definiti e aspetto crateriforme dovuto ad un'evidente ulcerazione centrale. L'esame citologico per agoaspirazione evidenzia una neoplasia costituita prevalentemente da cellule basali di riserva e scarse cellule di derivazione sebacea. La diagnosi definitiva viene emessa con esame istopatologico dopo escissione chirurgica profonda. A 24 mesi dalla diagnosi non si osservano recidiva né metastasi.

Il caso riportato offre uno spunto di discussione sulla nomenclatura di alcune neoplasie a differenziazione sebacea e sul loro comportamento biologico.

INTRODUZIONE

La classificazione dei tumori delle ghiandole sebacee comprende l'iperplasia e l'adenoma sebaceo tra le forme displastiche e benigne e l'epitelioma sebaceo (a basso grado di malignità) e il carcinoma sebaceo tra le maligne.¹ Tale nomenclatura talvolta si è dimostrata insufficiente o incompleta ai fini della diagnosi e del comportamento biologico di alcuni tumori, specialmente di quelli riconducibili ad entità molto simili come l'epitelioma sebaceo e il carcinoma sebaceo. Gross et al.,² a questo proposito, hanno prospettato una distinzione tra carcinomi sebacei a prevalenza sebocitica e carcinomi sebacei epiteliomatosi in cui è predominante la componente cellulare basaloide. La diversificazione tra epitelioma sebaceo e carcinoma sebaceo epiteliomatoso pur essendo ancora problematica, si basa essenzialmente sul grado di malignità, che risulta maggiore nel carcinoma sebaceo epiteliomatoso, rispetto all'epitelioma sebaceo, tumore a basso grado di malignità.

CASO CLINICO

Un cane meticcio (incrocio Deutsch-Drahthaar) maschio intero di 9 anni, viene portato alla visita clinica per la presenza di un nodulo cutaneo. L'anamnesi riferisce un esordio lento e progressivo della lesione, che nell'arco di due mesi ha raggiunto le dimensioni di 4 x 3 centimetri, con comparsa di ulcerazione. All'esame obiettivo generale il soggetto si presenta in buone condizioni di salute, vigile, senza deficit deambulatori, con addome palpabile ed auscultazione toracica nella norma. All'esame dermatologico si osserva una lesione cutanea nodulare, ulcerata ed eritematosa localizzata sulla faccia esterna dell'arto posteriore sinistro in corrispondenza del terzo prossimale. È riportato prurito in corrispondenza della lesione.

In base alla presentazione clinica ed alla localizzazione vengono prese in considerazione diverse diagnosi differenziali, tra cui: neoplasia epidermica (carcinoma squamocellulare, neoplasia delle cellule basali), follicolare, delle ghiandole sebacee (adenocarcinoma, epitelioma sebaceo) e sudoripare, mesenchimale (fibrosarcoma), a cellule rotonde (neoplasia istiocitaria, mastocitoma) e noduli infettivi. Viene eseguito un esame citologico per agoaspirazione; il campione, colorato con colorazione rapida tipo Diff-Quick®, consente di osservare una popolazione mista composta da cellule infiammatorie, aggregati coesi di cellule epiteliali e rari fibroblasti. Le cellule infiammatorie sono rappresentate da neutrofili ipersegmentati e moderatamente degenerati, macrofagi reattivi (con microvacuolizzazioni intracitoplasmatiche ed eritrofagocitosi), plasmacellule e cellule giganti. Gli aggregati di cellule epiteliali formano cordoni o isole e sono composti da elementi di piccole dimensioni con elevato rapporto nucleo:citoplasma, citoplasma scarso, basofilo, nucleo con cromatina finemente granulare e uno o più nucleoli (cellule di aspetto basaloide). Frammiste alle cellule epiteliali

Patrizia Lungonelli

DVM, Ambulatorio Veterinario San Giuliano,
San Giuliano Terme, Pisa

Deborah Francione

DVM, Clinica Veterinaria Campo D'Aviazione,
Viareggio, Lucca

Francesca Abramo

DVM, Dipartimento di Patologia Animale,
Università di Pisa, Pisa

“Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 21/01/2010 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 18/04/2011”.

basaloidi si evidenziano rare cellule più mature con differenziazione sebacea. Queste ultime presentano dimensioni maggiori e nucleo rotondeggiante centrale, talvolta deformato dalle vacuolizzazioni citoplasmatiche.



FIGURA 1 - Cane meticcio, lesione nodulare ulcerata, localizzata al terzo superiore della coscia sinistra.



FIGURA 2 - Cane meticcio, la lesione nodulare è delle dimensioni di 3x4 centimetri, rilevata e di aspetto crostoso-ulcerativo.

Si sottopone il cane ad una terapia antibiotica per via orale con amoxicillina e acido clavulanico alla dose di 12,5 mg/kg ogni 12 ore per 15 giorni. Al termine della terapia la lesione risulta clinicamente meno infiammata ma invariata nelle dimensioni e sempre ulcerata (Figure 1 e 2). All'esame citologico la componente infiammatoria è assente, si osservano invece aggregati di cellule epiteliali con citoarchitettura cordoniforme e matrice stromale. Tra le cellule basaloidi sono rilevabili rari sebociti maturi (Figura 3). Non si osservano mitosi e i caratteri di malignità sono scarsi, riferibili per lo più ad anisocariosi. Citologicamente il quadro risulta compatibile con neoplasia epiteliale a basso grado di malignità, di possibile origine sebacea. Si procede pertanto ad eseguire gli esami ematologici controlli emato-biochimici e quindi all'asportazione chirurgica.

Il nodulo, dopo escissione marginale, viene fissato in formalina tamponata al 10% (pH 7,4) ed inviato al laboratorio per l'esame istopatologico. Le sezioni colorate con ematossilina-eosina evidenziano una neoplasia cutanea intradermica con connessione focale all'epidermide sovrastante e ulcerazione. Si tratta di una proliferazione di cellule di aspetto basaloide (cellule di riserva) organizzate in ampi lobuli nel cui contesto si osservano rare cellule singole, e non in aggregati, a differenziazione sebacea (Figura 4). Sono presenti numerose mitosi sia nelle cellule di riserva (da 3 a 6 per ingrandimento a 400x) sia in alcune cellule già in differenziazione sebacea (Figura 5). La neoplasia non è capsulata, ha un carattere infiltrante locale, non sono evidenziabili emboli nei vasi linfatici ed è stata completamente asportata (margini liberi). La diagnosi è compatibile con carcinoma sebaceo epiteliomatoso.

In base al referto istopatologico il soggetto viene controllato nuovamente nel post-operatorio, dopo 5 mesi. Vengono eseguiti sia un esame clinico che ecografico. Il primo non evidenzia alterazioni né a livello del sito chirurgico né dei linfonodi palpabili, popliteo ed inguinali superficiali ipsilaterali. L'esame ecografico non rileva alcuna alterazione a carico dei linfonodi iliaci, tranne un lieve aumento di ecogenicità a carico dell'iliaco mediano sinistro; non si osservano né aumento degli altri linfonodi addominali né lesioni a carico degli organi interni (reni, milza, fegato).

A distanza di 24 mesi il cane non presenta segni clinici di recidiva locale e di metastasi a distanza.

DISCUSSIONE

La classificazione ufficiale internazionale del WHO (World Health Organization) del 1998³ dei tumori delle ghiandole sebacee comprende l'adenoma sebaceo e, tra le forme maligne, l'epitelioma e il carcinoma sebaceo. Queste ultime si differenziano

istologicamente per la tipologia delle cellule proliferate, che sono prevalentemente di tipo basaloide (cellule di riserva) nell'epitelioma sebaceo e sebociti poco differenziati nel carcinoma sebaceo e per il comportamento biologico. In base alle indicazioni fornite dal WHO l'epitelioma sebaceo viene considerato una neoplasia a basso grado di malignità con possibilità di recidive locali e, in rari casi, di metastasi ai linfonodi regionali ma mai a distanza.^{3,4} Scott e Anderson⁴ hanno descritto 4 casi di neoplasia recidivante su 64 casi di epitelioma sebaceo e nessuna di queste aveva manifestato metastasi ai linfonodi regionali e a distanza. Il carcinoma sebaceo ha invece un comportamento maligno più evidente con frequenti recidive locali e possibilità di disseminazione metastatica. Recentemente alcuni autori hanno rivalutato la reale potenzialità maligna dell'epitelioma sebaceo ipotizzando che in questa categoria venissero in effetti incluse forme sia benigne sia maligne, con evidenti difficoltà nell'interpretazione di un comportamento biologico che possa essere univoco.²

Nella loro classificazione più recente questi autori considerano l'adenoma sebaceo una neoplasia benigna, l'epitelioma sebaceo una neoplasia a basso grado di malignità e il carcinoma sebaceo la controparte maligna. Nell'adenoma i sebociti proliferati sono ben differenziati, nell'epitelioma sebaceo la proliferazione interessa sia i sebociti che le cellule di riserva, entrambe ben differenziate mentre nel carcinoma sebaceo la proliferazione neoplastica è costituita prevalentemente da sebociti con caratteri di indifferenziazione; viene inoltre inserita una variante epiteliomatosa del carcinoma sebaceo, nella quale la proliferazione neoplastica è costituita prevalentemente da cellule basaloide di riserva che, analogamente ai sebociti, presenta caratteri di atipia. La diversificazione tra epitelioma sebaceo e carcinoma sebaceo epiteliomatoso si basa essenzialmente sul grado di malignità, che risulta maggiore nel carcinoma sebaceo epiteliomatoso rispetto all'epitelioma sebaceo. Questa distinzione artificiale, come gli stessi Autori la definiscono, può essere d'aiuto per ridefinire i criteri diagnostici e per valutare il comportamento biologico della neoplasia.

Per quanto concerne il caso descritto la presenza di ulcerazione, che persisteva anche dopo terapia antibiotica, faceva inserire tra le diagnosi differenziali una neoplasia maligna. La presenza di necrosi e ulcerazione in una massa neoplastica è spesso la conseguenza di un processo ischemico dovuto all'elevata capacità proliferativa delle cellule, che vengono a trovarsi a distanza critica dal letto vascolare di supporto. L'esame citologico effettuato dopo terapia antibiotica dalle aree non ulcerate consentiva di rilevare la presenza di una neoplasia di possibile origine sebacea, ma erano apprezzabili solo modesti caratteri di malignità; non venivano riscontrate mitosi né nella componente basaloide

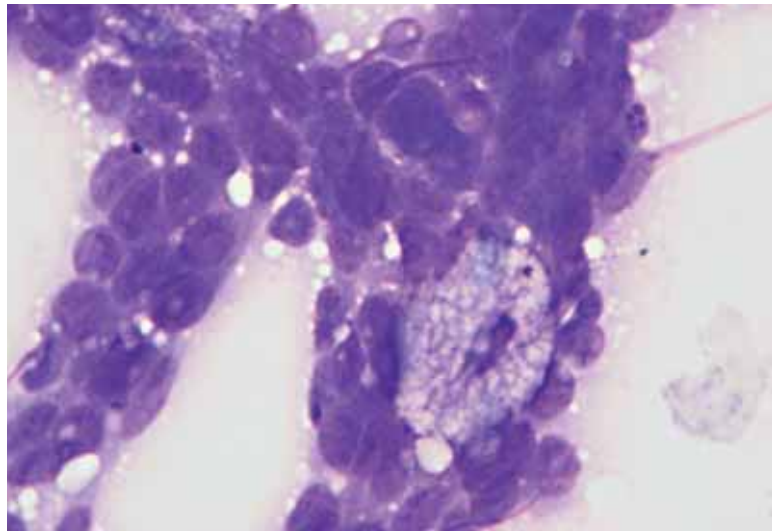


FIGURA 3 - Preparato citologico. Aggregati in cordoni di cellule epiteliali di aspetto basaloide e un sebocita ben differenziato (colorazione con Diff-Quick®, 100x).

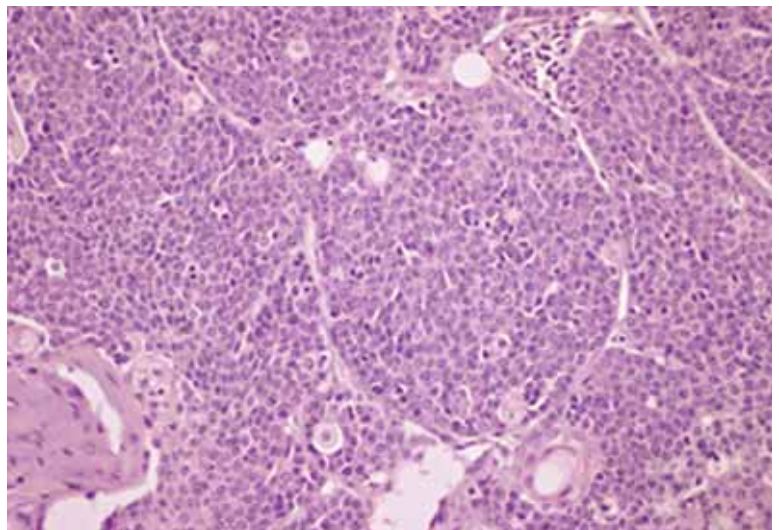


FIGURA 4 - Esame istologico del nodulo. Ampii lobuli di proliferazione di cellule basaloide con occasionali sebociti maturi sparsi (E-E, 20x).

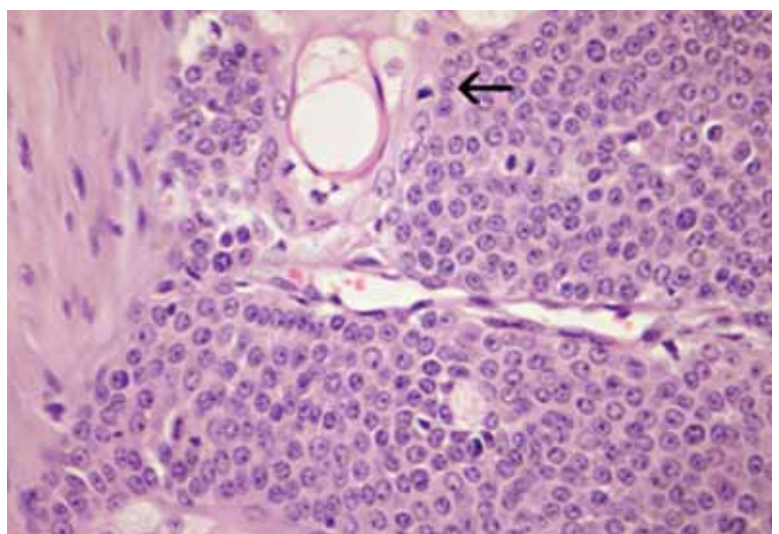


FIGURA 5 - Istologia del nodulo. Cellule basaloide; notare una mitosi in un elemento in differenziazione sebocitica (Ematossilina-Eosina, 40x).

né nei rari elementi a differenziazione sebacea. Tuttavia l'esame istopatologico rilevava alcune caratteristiche morfologiche peculiari che inducevano a definire la neoplasia come carcinoma sebaceo epiteliomatoso. In particolare si notavano: estesa ulcerazione, crescita asimmetrica della neoplasia con tendenza all'infiltrazione locale del tessuto sottocutaneo, presenza di lobuli di forma e dimensioni irregolari, proliferazione di una elevata percentuale (superiore al 90%) di cellule basaloidi di riserva con elevata attività mitotica e presenza di mitosi anche in cellule di tipo intermedio in differenziazione sebocitica. Secondo Gross et al.⁽²⁾ la presenza di mitosi in cellule con caratteri di maturazione avviata deve essere considerata come indicativa di malignità.

La descrizione recente di una neoplasia cutanea recidivante e metastatica⁵ (polmone e sistema nervoso centrale) diagnosticata in base ai criteri definiti dal WHO come epitelioma sebaceo ha sollevato la problematica della classificazione di questa forma tumorale come neoplasia a basso grado di malignità. La neoformazione era insorta sul labbro di un bassotto e veniva asportata chirurgicamente, a distanza di 11 mesi la neoplasia era recidivata senza alcun interessamento linfonodale ma dopo 5 mesi veniva rilevata la metastasi cerebrale. La descrizione morfologica della neoplasia e la revisione critica della classificazione, riportata dagli stessi autori, indicava come la neoplasia già al suo primo esordio presentasse caratteristiche istomorfologiche analoghe al carcinoma sebaceo epiteliomatoso introdotto nella classificazione dei tumori sebacei nel 2005.²

In base a tale segnalazione nel nostro caso si è optato per un follow up a più lungo termine del soggetto per escludere la possibilità di metastasi lo-

co-regionali o a distanza. Il cane è stato controllato e ad oggi, 24 mesi dopo la diagnosi, non sono state rilevate recidiva o metastasi.

Il caso clinico riportato offre lo spunto per una riflessione sulla classificazione di queste neoplasie, ancora piuttosto controversa. Solo l'identificazione di criteri precisi di malignità clinici e istopatologici, associati ad una valutazione del comportamento biologico della neoplasia, potranno in futuro consentire di stabilire con maggior accuratezza la prognosi di questi tumori.

Parole chiave

Carcinoma sebaceo epiteliomatoso, sebociti, cellule di riserva, comportamento biologico, classificazione, cane.

■ Epitheliomatous sebaceous carcinoma in a dog

Summary

A case of epitheliomatous sebaceous carcinoma in a dog is described. Clinically, the skin lesion is a solitary, alopecic, round and ulcerated nodule. Cytological examination of fine needle aspirates from the nodule show a neoplastic population of mainly basaloid reserve cells and a few mature sebocytes. On histopathological examination the diagnosis is epitheliomatous sebaceous carcinoma. At 24 months follow up neither relapse nor metastasis have been noted. Nomenclature of some of the sebaceous neoplasia is still under debate and the biological behaviour is still not well known.

Key words

Epitheliomatous sebaceous carcinoma, sebocytes, reserve cells, biological behaviour, classification, dog.

BIBLIOGRAFIA

1. Marconato L, Del Piero F.: Oncologia medica dei piccoli animali. Poletto editore srl, 2005.
2. Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, Affolter VK: Skin Diseases of the Dog and Cat: Clinical and Histopathologic Diagnosis (Second Ed.), Blackwell Science Ltd, 2005.
3. MH Goldschmidt, RV Dunstan, AA Standard, C von Tscharner C et al.: Histological Classification of Epithelial and Melanocytic Tumors of the skin of domestic Animals, 2nd series, vol 3, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 1998.
4. Scott DW, Anderson WI. Canine sebaceous gland tumors: a retrospective analysis of 172 Cases. Canine Practice 15:19-27, 1990.
5. Bettini G, Morini M, Mandrioli L, Capitani O et al. Epitelioma sebaceo: neoplasia benigna o maligna? Veterinary Dermatology 2009, 20: 289-294.