

Piodermite e pemfigo, una diagnosi spesso complicata

RIASSUNTO

Viene descritto un caso clinico-patologico relativo ad un cane di razza Springer spaniel con malattia dermatologica a carattere pustoloso e acantolitico, per la quale l'iter diagnostico si è rivelato particolarmente complicato. Le malattie pustolose acantolitiche sono classificate in malattie di origine genetica, autoimmune e infettiva. Le malattie pustolose a carattere non acantolitico sono meno comuni ed includono la leishmaniosi, le ectoparassitosi e le dermatiti pustolose subcorneali sterili. Gli autori discutono come questo caso clinico metta in evidenza discordanze tra l'aspetto clinico della malattia a carattere pustoloso e crostoso e quello istopatologico caratterizzato dalla presenza di piodermite associata a dermatite pustolosa acantolitica simil-pemfigo o farmaco-indotta in sedi differenti. L'evoluzione clinica della malattia, la risposta alla terapia antibiotica e corticosteroidica, i risultati dell'istopatologia e dell'algoritmo di Naranjo hanno reso le ipotesi della piodermite e della reazione avversa a farmaco o al vaccino le più plausibili tra le possibili cause della malattia dermatologica.

INTRODUZIONE

Le malattie pustolose acantolitiche sono classificate, in base al meccanismo di insorgenza, in malattie di origine genetica, autoimmune e infettiva (batterica o da dermatofiti)¹. Le malattie pustolose a carattere non acantolitico sono meno comuni e includono la leishmaniosi², le ectoparassitosi e le dermatiti pustolose subcorneali sterili³. Viene descritto un caso clinico-patologico di una malattia dermatologica caratterizzata da lesioni pustolose per la quale l'iter diagnostico si è rivelato particolarmente complicato.

DESCRIZIONE DEL CASO CLINICO

Segnalamento

Un cane Springer spaniel inglese, maschio intero di 6 anni di età, veniva riferito alla visita clinica per una dermatite generalizzata con alopecia e prurito.

Anamnesi

Il proprietario riferiva che tre mesi prima della visita, in occasione del richiamo annuale del vaccino, il cane presentava alopecia focale sulla coda, e per questo era stato trattato dal medico veterinario curante con selamectina spot on (Stronghold® spot on, Pfizer Animal Health, Roma), cefalessina (Icf vet compresse, I.C.F. Industria Chimica Fine S.r.l., Cremona) al dosaggio di 30 mg/kg ogni 12 ore per via orale e con un integratore contenente acidi grassi omega-3 (Omega pet perle, NBF-Lanes Srl., Milano) per via orale. Circa tre giorni dopo la vaccinazione il cane aveva manifestato croste e gonfiore del muso e di entrambi i padiglioni auricolari, in associazione a prurito intenso localizzato alla testa. Il profilo emato-biochimico mostrava leucocitosi e iperprotidemia, il titolo anticorpale anti-leishmania (IFAT) era positivo con titolo di 1:1280 (cut-off 1:40) e la biopsia cutanea dei padiglioni auricolari rilevava una lieve dermatite perivascolare superficiale. Al cane veniva sospesa la terapia con cefalessina, somministrato un glucocorticoide iniettabile in un'unica soluzione e prescritta una terapia specifica per la leishmaniosi con antimoniato di N-metilglucamina (Glucantime iniettabile fiale da 5 ml, Merial Italia Spa, Milano) a 100 mg/kg ogni 24 ore per via sottocutanea per 30 giorni e allopurinolo (Zyloric compresse, Teofarma S.r.l., Pavia) a 10 mg/kg ogni 12 ore per via orale per 12 mesi dal veterinario curante. Dopo due mesi di terapia, durante la quale si osservava risoluzione della sintomatologia, il cane veniva ricondotto a visita per l'insorgenza di una dermatite papulo-crostosa diffusa, associata ad edema delle zampe e a prurito intenso e diffuso. Per questi nuovi segni clinici il cane veniva trattato dal veterinario curante, con prednisone (Deltacortene compresse, Bruno Farmaceutici SpA, Roma) al

E. Balletti*, DVM - **F. Abramo°**, DVM

*Libero professionista - Via della Pace, 174/D

40010 Sala Bolognese, Bologna

°Dipartimento di Scienze Veterinarie - Viale delle Piagge, 2
56100 Pisa

“Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 05/10/2012 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 06/02/2013”.



FIGURA 1 - Alopecia, papule, pustole e croste giallastre adese diffuse su tutto il corpo.

dosaggio di 1,25 mg/kg ogni 24 ore per via orale per 5 giorni poi a scalare per 1 mese e ivermectina (Ivomec soluzione iniettabile, Merial Italia SpA, Milano) a 0,5 mg/kg ogni 24 ore per via orale per 6 giorni, senza alcun miglioramento.



FIGURA 2 - Particolare delle lesioni sulla coda: alopecia, papule, pustole e croste.

Dopo circa venti giorni, veniva richiesta una visita dermatologica specialistica.

Quadro clinico

Il cane veniva quindi ripresentato alla visita. All'esame obiettivo generale i linfonodi esplorabili erano lievemente aumentati di volume e si riscontrava grave depressione del sensorio. All'esame dermatologico si osservavano alopecia multifocale di tronco, arti, coda e testa e dermatite papulosa, pustolosa e crostosa diffusa (Figure 1 e 2).

Diagnosi differenziali

Le diagnosi differenziali prese in considerazione comprendevano una reazione avversa a farmaci pustolosa superficiale (simil-pemfigo), il pemfigo foliaceo e altre dermatiti pustolose sterili, associate o meno a piodermite secondaria; si considerava inoltre la possibilità di una piodermite secondaria ad una dermatite allergica (reazione avversa al cibo, allergia alle pulci, dermatite atopica), alla rogna sarcoptica, alla demodicosi o alla dermatofitosi. Tutte queste diagnosi differenziali potevano essere associate o meno alla leishmaniosi diagnosticata dal medico veterinario curante.

Procedure diagnostiche

Nel protocollo diagnostico veniva eseguito nuovamente un profilo emato-biochimico completo. All'esame emocromocitometrico si evidenziava una lieve leucocitosi neutrofilica ed il titolo anticorpale anti-leishmania (IFAT) era pari a 1:320. Venivano eseguiti raschiati cutanei superficiali e profondi multipli e l'esame colturale per dermatofiti, con risultato negativo. Si procedeva quindi con un esame citologico per apposizione da una pustola intatta. I preparati ottenuti, colorati con

Diff-Quick® (Diff-Quik stain set; Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, NJ, USA), risultavano costituiti da numerosi granulociti neutrofili ipersegmentati, in assenza di fagocitosi batterica e frammisti a rare cellule acantolitiche. Il work-up diagnostico si completava con un esame colturale batteriologico del contenuto di una pustola intatta e successivo antibiogramma e con il prelievo di biopsie cutanee multiple, tramite punch da 8 mm, dalla regione del collo, del fianco sinistro e della coscia sinistra. Con l'esame colturale batteriologico venivano isolati *Staphylococcus pseudintermedius* sensibile ad amoxicillina/acido clavulanico, cefalotina, cloramfenicolo, enrofloxacin e marbofloxacin e *Streptococcus pyogenes* β -emolitico sensibile a bacitracina, gentamicina, enrofloxacin e marbofloxacin. L'esame istopatologico delle biopsie prelevate dalla regione della testa e del fianco permetteva di apprezzare una dermatite pustolosa subcorneale. In queste due biopsie le pustole si localizzavano nella parte superiore dello strato spinoso, in sede subcorneale, si estendevano per la lunghezza di almeno due unità pilari e determinavano il sollevamento dello strato corneo da parte di una raccolta densa di granulociti neutrofili; nelle aree sottostanti le pustole l'epidermide mostrava aspetti di spongiosi e di esocitosi neutrofilica. Nella biopsia ottenuta dalla lesione insorta sulla coscia l'epidermide appariva moderatamente iperplastica e, al di sopra di essa, si osservava la presenza di un'ampia lesione crostosa con aspetti di stratificazione (Figura 3). Nella crosta erano osservabili innumerevoli granulociti neutrofili, alcuni dei quali con segni di carioressi e sparse cellule acantolitiche (Figura 4). Il numero di cellule acantolitiche veniva quantificato mediante un sistema computerizzato di analisi morfometrica e risultava essere di 9 cellule per 0,6 mm². Gli aspetti morfologici riscontrati nelle biopsie della regione del collo e del fianco sinistro rendevano la diagnosi istopatologica compatibile con piodermite; tuttavia, la presenza di stratificazione nel contesto della lesione crostosa e il numero di cellule acantolitiche riscontrate non consentivano di escludere con certezza la possibilità di una dermatite pustolosa acantolitica simil-pemfigo, possibilmente farmaco-indotta.

Trattamento medico ed evoluzione

Sulla base dei referti dell'esame istopatologico e dell'esame batteriologico veniva impostata una terapia con marbofloxacin (Marbocyl®, ATI Srl AZIENDA TERAP. ITAL., Bologna) a 5 mg/kg ogni 24 ore per via orale per un mese⁴, veniva mantenuto il prednisone al dosaggio di 0,5 mg/kg ogni 24 ore per via orale per il controllo del prurito ancora presente e veniva consigliata una shampoo-terapia specifica a base di disinfettanti ed idratanti. Dopo un mese di terapia, che peraltro aveva sor-

tito un progressivo miglioramento del quadro dermatologico con scomparsa delle papule e delle croste, la proprietaria sospendeva di sua iniziativa la marbofloxacin e il prednisone. Dopo cinque giorni si osservavano nuovamente papule e pustole diffuse sul collo, sul dorso e sulla groppa. Si decideva pertanto di riprendere la terapia antibiotica somministrando marbofloxacin al dosaggio precedente per un altro mese. Nel seguente mese di terapia veniva osservata la progressiva risoluzione della sintomatologia dermatologica, con scomparsa delle lesioni papulo-pustolose-crosto-se e ricrescita progressiva del mantello, conclusasi dopo circa tre mesi.

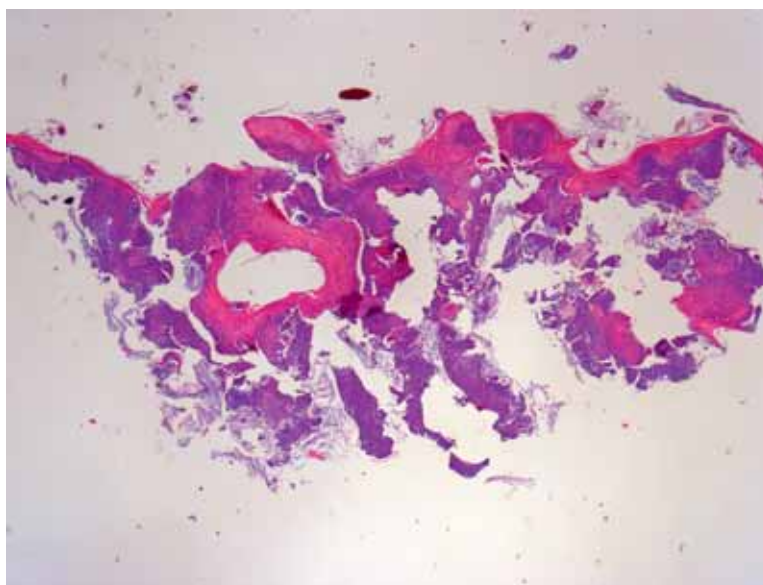


FIGURA 3 - Esame istopatologico della cute. Crosta sierocellulare stratificata osservata nella biopsia prelevata dalla regione della coscia (E-E, ingrandimento 4x).

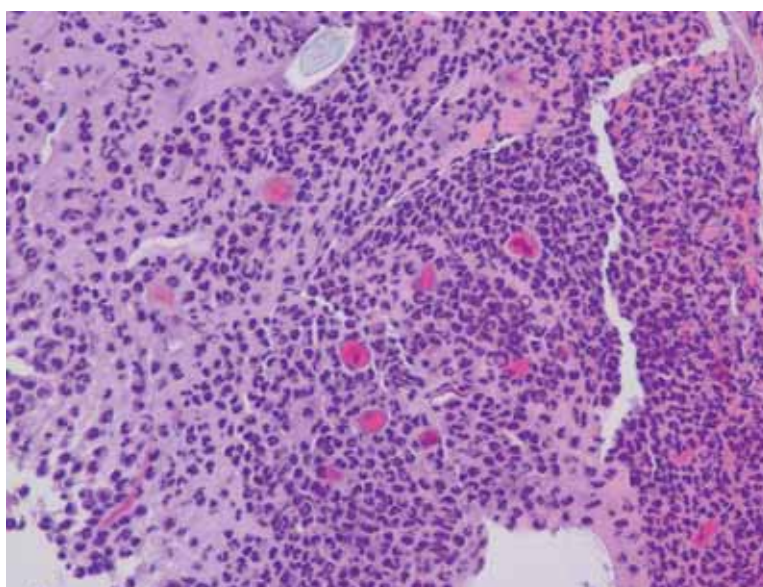


FIGURA 4 - Esame istopatologico della cute. Particolare della crosta: presenza di cellule acantolitiche singole immerse tra granulociti neutrofili e materiale sieroproteico (E-E, ingrandimento 40x).

TABELLA I
Algoritmo diagnostico per reazione avversa a farmaci applicato ad Argo (da Naranjo et al, 1981)

Domanda	Sì	No	Non so	Punteggio
1. Esistono rapporti precedenti <u>conclusivi</u> su questo tipo di reazione?	+1	0	0	+1
2. L'evento è comparso dopo la somministrazione del farmaco?	+2	-1	0	+2
3. La reazione è migliorata dopo la sospensione del farmaco?	+1	0	0	+1
4. La reazione è ricomparsa risomministrando il farmaco?	+2	-1	0	0
5. Ci sono cause alternative?	-1	+2	0	-1
6. La reazione è ricomparsa somministrando un placebo?	-1	+1	0	0
7. Sono state trovate concentrazioni tossiche di farmaco nell'organismo?	+1	0	0	0
8. La gravità della reazione era dose-dipendente?	+1	0	0	0
9. Il paziente aveva già presentato reazioni simili ad un farmaco uguale o simile?	+1	0	0	0
10. L'evento era stato confermato da elementi oggettivi?	+1	0	0	+1
TOTALE				+4

Interpretazione: ≤ 0 dubbia; 1-4 possibile; 5-8 probabile; ≥ 9 certa.

Per l'andamento altalenante della sintomatologia cutanea e per il fatto che per un lungo periodo era stato necessario affiancare una terapia corticosteroidica a causa di un prurito intenso che persisteva nonostante la piodermite batterica venisse trattata con un antibiotico efficace, uno dei sospetti diagnostici era quello di una reazione avversa a farmaco (la cefalessina utilizzata inizialmente) o al vaccino (eseguito 3 giorni prima dell'insorgenza della malattia dermatologica). In linea con questa ipotesi veniva applicato al caso l'algoritmo di Naranjo, che propone un metodo di valutazione della probabilità di insorgenza di una reazione avversa a farmaco⁵. L'algoritmo si compone di 10 domande, ad ognuna delle quali si riferisce la possibilità che la sintomatologia possa essere correlata alla somministrazione del farmaco sospetto e per le quali sono previste le seguenti possibilità di risposta: *sì*, *no*, *non lo so*; ad ogni risposta corrisponde un punteggio prefissato. I vari punteggi contribuiscono ad un valore cumulativo che consente di classificare "l'evento" con una causalità che può essere: *dubbia*, *probabile*, *possibile* e *altamente probabile* (Tabella I).

È stato interessante osservare che nel caso descritto veniva totalizzato un punteggio di 4, che nella tabella corrispondente permetteva di definire come "possibile" la correlazione tra segni clinici dermatologici e somministrazione del farmaco.

DISCUSSIONE

Il caso descritto si presta ad alcune considerazioni di ordine clinico, patologico e terapeutico riguardanti le malattie dermatologiche a carattere prevalentemente pustoloso e acantolitico. Poiché al momento della visita il cane era già stato sottoposto a terapia antibiotica e corticosteroidica, era

in trattamento con allopurinolo per leishmaniosi ed uno dei sintomi era l'intenso prurito facciale, il diagnostico differenziale risultava piuttosto complicato. Era infatti necessario considerare che potesse trattarsi di una reazione avversa a farmaci, di una malattia autoimmune o immunomediata (pustolosi sterile), di una piodermite, di una dermatite atopica, di una reazione avversa al cibo, di una allergia alle pulci, della rogna sarcoptica, della demodicosi, della dermatofitosi e in ultimo di una forma pustolosa di leishmaniosi o di una combinazione di queste diverse malattie. Mediante l'effettuazione di un protocollo diagnostico accurato è stato possibile escludere alcune delle ipotesi diagnostiche quali le ectoparassitosi e la dermatofitosi; il reperto citologico di alcune cellule acantolitiche nelle pustole ha inoltre consentito di focalizzare l'attenzione sul gruppo delle malattie acantolitiche e pertanto di procedere con un approfondimento sull'eventuale origine infettiva o autoimmune della malattia. Nonostante l'assenza di fagocitosi batterica, in base alle nuove linee guida riguardanti l'approccio diagnostico alla piodermite⁶ secondo le quali in assenza di reperimento di batteri in citologia si rende necessario l'esame batteriologico, si procedeva al prelievo di materiale dalle pustole mediante tampone, da inviare al laboratorio di microbiologia con richiesta di relativo antibiogramma. Contestualmente veniva eseguita l'indagine istopatologica con la quale si evidenziavano caratteri compatibili con malattia pustolosa di origine infettiva (biopsie prelevate dal collo e dal fianco sinistro) ma non si escludeva con certezza la possibilità di un evento acantolitico di origine autoimmune o farmaco-indotto (biopsia prelevata dalla coscia). La diagnosi differenziale tra piodermite e pemfigo foliaceo si basa fundamentalmente sul rilievo di alcuni parametri che suggeriscono la diagnosi di pemfigo foliaceo: la presenza di cellule

acantolitiche, la loro tendenza a disporsi in aggregati o *rafts* e a pendere dal tetto della pustola (fenomeno del “*cling ons*”)⁷. Nel caso descritto la lesione riscontrata sulla coscia era ormai esitata in crosta ma la presenza di cellule acantolitiche e la disposizione stratificata dell'essudato suggerivano comunque che la malattia potesse essere su base acantolitica e ad andamento ciclico, caratteristica quest'ultima delle malattie autoimmuni e non della piodermite. L'indagine morfometrica è stata eseguita con lo scopo di poter confrontare il dato della densità delle cellule acantolitiche per mm² di superficie con quanto già riportato in letteratura^{7,8}. Poiché il numero di cellule acantolitiche riscontrato in un lavoro⁷ era compreso tra 15 e 794, mentre nel 25% dei casi descritti da Peters et al.⁸ il numero variava da 10 a 30, il dato ottenuto per il caso descritto (18 cellule per mm²) non è risultato sufficiente ad escludere una forma di pemfigo foliaceo o simil-pemfigo. Le indicazioni più recenti sulla diagnosi delle malattie acantolitiche suggeriscono comunque di interpretare i risultati della citologia e dell'istopatologia nel contesto della presentazione clinica⁹ e di esami di laboratorio specifici. In questo caso, solo l'esame colturale ha consentito di confermare la diagnosi di piodermite e di impostare un trattamento specifico basato sull'antibiogramma. L'evoluzione clinica della malattia, la risposta alla terapia antibiotica e corticosteroidica, i risultati dell'esame istopatologico e dell'algoritmo di Naranjo, hanno reso le ipotesi di una piodermite superficiale e di una reazione avversa a farmaco o al vaccino (con manifestazione istopatologica simil-pemfigo) le più plausibili tra le possibili diagnosi del caso clinico descritto.

Parole chiave

Piodermite, pemfigo, pustole, acantolisi, algoritmo di Naranjo.

Pyoderma and pemphigus: a difficult differential diagnosis often complicated

Summary

We report a clinicopathological case of an English springer spaniel dog with skin lesions characterized by pustules with acantholysis and crusts, for which the diagnosis has been particularly difficult. Pustular acantholytic diseases are classified into genetic, autoimmune and infectious. The non-acantholytic pustular diseases are less common and include leishmaniasis, ectoparasitoses and sterile subcorneal pustular dermatitides. This case study highlights the discrepancies between the clinical appearance of the dermatological lesions and the histopathology results, characterized by the presence, in different locations, of pyoderma associated with pemphigus-like or drug-induced pustular acantholytic dermatitis. The clinical evolution of the disease, the response to antibiotic and corticosteroid therapy, the results of histopathology and the Naranjo algorithm have made the hypotheses of pyoderma and adverse reaction to a drug or vaccine as the most plausible causes of the skin disease.

Key words

Pyoderma, pemphigus, pustules, acantholysis, Naranjo algorithm.

BIBLIOGRAFIA

- Olivry T, Linder KE: Dermatoses affecting desmosomes in animals: a mechanistic review of acantholytic blistering skin diseases. *Vet Dermatol*, 20:313-326, 2009.
- Ferrer L, Rabanal R, Fondevila D, et al: Skin lesions in canine leishmaniasis. *J Small An Practice* 29: 381-8, 1988.
- Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, et al: Skin diseases of the dog and cat. Clinical and histopathologic diagnosis. Oxford, Blackwell Science Ltd, 2005, pp 19-20, 23-26.
- Awji EG, Tassew DD, Lee JS, et al: Comparative mutant prevention concentration and mechanism of resistance to veterinary fluoroquinolones in *Staphylococcus pseudintermedius*. *Vet Dermatol*. 23:376-80, 2012.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al: A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 30 (2): 239-4, 1981.
- Hiller A: Personal communications, “Diagnostic approach to pyoderma”. Sidev, March 2011.
- Kuhl KA, Shofer FS, Goldschmidt MH: Comparative histopathology of pemphigus foliaceus and superficial folliculitis in the dog. *Vet Pathol*. 31(1):19-27, 1994.
- Peters J, Scott DW, Miller WH, et al: Comparative analysis of canine dermatophytosis and superficial pemphigus for the prevalence of dermatophytes and acantholytic keratinocytes: a histopathologic and clinical retrospective study. *Vet Dermatol* 18:234-240, 2007.
- Olivry T: Update on canine autoimmune skin diseases: selected topics. 26th Proceedings of the North American Veterinary Dermatology Forum April 13-16 Galveston, Texas, USA, 2011, pp 41-48.